

GUÍA DE VISCOSUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO HIALURÓNICO



secot

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA
ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA

GUÍA DE VISCOSUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO HIALURÓNICO



secot

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA
ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA

Autoría y coordinación

Los autores han participado en la revisión de la evidencia, la redacción y la aprobación del contenido final, bajo la coordinación del **Dr. Carlos Gavín González**, en el marco de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT). Esta guía ha sido elaborada por:

Dra. Laura

Ameneiro Romero

Jefa del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Área Sanitaria de Ferrol.

Dr. Juan Miguel

Gómez Palomo

Jefe de Sección de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Dr. Javier

Revuelta Romo

Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de Valme. Sevilla.

Dr. Carlos

Gavín González

Jefe de la Unidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

Dr. Jesús

Gómez Vallejo

Jefe de Servicio y profesor asociado de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Vocal de Docencia y Formación Continuada SECOT.

Cita sugerida: Ameneiro Romero L, Gómez Palomo JM, Gómez Vallejo J, Revuelta Romo J, Gavín González C. *Viscosuplementación con ácido hialurónico: Guía SECOT 2026*. Madrid: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT); 2026.

Nota sobre el uso de esta guía

Este documento tiene finalidad informativa y de apoyo a la práctica clínica. No sustituye el juicio clínico individualizado, que debe considerar las características de cada paciente y las fichas técnicas vigentes de los productos.

© SECOT, septiembre de 2026.

Copyright © 2026, SECOT – Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

EDITORIAL

© EDITORIAL SECOT

Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

C/ Fernández de los Ríos, 108
28015 Madrid

www.secot.es

DIRECCIÓN EDITORIAL

 **Profármaco.2**

Avda. República Argentina, 165, pral. 1.ª
08023 Barcelona

DL. B B 20001-2026
ISBN 978-84-18836-30-5

Índice

Presentación y objetivos	6
1 Historia y marco regulatorio del ácido hialurónico	9
Descubrimiento e investigación de la molécula	9
Ácido hialurónico en el ámbito médico	9
Marco regulatorio del ácido hialurónico	10
Implicaciones del reglamento en vigor	11
2 Bases biológicas y farmacológicas del ácido hialurónico	13
Marco general	13
Estructura molecular	13
Propiedades fisicoquímicas y papel biológico	14
Síntesis y metabolismo del ácido hialurónico	15
Degradación y recambio del ácido hialurónico	15
Papel en la matriz extracelular y biomecánica articular	16
Interacciones celulares y señalización	16
Ácido hialurónico y las células del tendón	17
Bases biológicas de su uso en traumatología	17
3 Efectos Fisiológicos del ácido hialurónico exógeno	20
Introducción	20
Viscoprotección, lubricación y absorción de impactos	20
Efectos antiinflamatorios a través de receptores de superficie celular	21
Supresión de mediadores proinflamatorios y acción antioxidante	22
Efectos analgésicos del ácido hialurónico	22
Efectos anabólicos: síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglicanos	23
Mecanismos de condroprotección y reducción de la apoptosis	23
El papel de las metaloproteasas	24
Apoptosis condrocítica en el trauma articular	24
Viscoinducción: estimulación de la síntesis endógena de ácido hialurónico	25
Viscoinducción: dependencia del peso molecular	25
Peso molecular y efectos fisiológicos	25
Acción dual del ácido hialurónico exógeno	26

4 Tipos de productos disponibles	28
Clasificación por origen/fuente	28
Clasificación por peso molecular	28
Clasificación por estructura	29
Clasificación según la indicación de uso	30
Ácido hialurónico con aditivos y/o agentes complementarios	30
5 Evidencia clínica osteoarticular del ácido hialurónico	33
Uso terapéutico del AH, en contexto	33
Evidencia general	34
Utilización de ácido hialurónico intraarticular en la rodilla	35
• AH intraarticular en rodilla: evidencia clínica global	35
• AH intraarticular en la rodilla: comparación con otros tratamientos	36
• AH intraarticular en la rodilla: eficacia	36
• Recomendaciones de otras guías clínicas	37
• AH intraarticular tras artroscopia de rodilla	37
• AH intraarticular en la rodilla: claves clínicas	39
Ácido hialurónico intraarticular en artrosis de cadera	39
• AH en artrosis de cadera: evidencia clínica	40
• AH en artrosis de cadera: comparación con otros tratamientos	40
• AH en artrosis de cadera: claves clínicas	41
Ácido hialurónico en tobillo: consideraciones generales	41
• AH en tobillo: evidencia	41
• AH en tobillo: claves clínicas	43
Uso de ácido hialurónico en el miembro superior	43
• AH en la mano y rizartrrosis	44
• AH en articulación glenohumeral	44
• AH en miembro superior: claves clínicas	45
Ácido hialurónico en la artrosis de la articulación temporomandibular	45
6 Aspectos técnicos de la infiltración con ácido hialurónico	53
Preparación previa: entorno, material mínimo y documentación	53
Selección del paciente en clave técnica y toma de decisiones compartida	54
Asepsia y prevención de la infección	54
Control del dolor y anestesia local	55
Elección de la técnica: referencias anatómicas o guía por imagen	55
Papel de la ecografía en la patología osteoarticular y de partes blandas	56
Infiltración intraarticular de rodilla: modelo técnico de referencia	56
Características del producto con impacto técnico	57
Aplicación técnica en otras localizaciones osteoarticulares y en partes blandas	58

Cuidados posteriores y seguimiento inmediato	58
Errores y oportunidades de mejora en la práctica clínica	58
Estándar SECOT de ejecución	59
7 Efectos adversos, seguridad y contraindicaciones	61
Perfil de eventos adversos: aspectos generales	61
Perfil de eventos adversos: clasificación práctica	61
Contraindicaciones y precauciones	62
Reacciones locales postinfiltración: qué es esperable y cómo interpretarlo	63
Reacciones inflamatorias agudas intensas: pseudosepsis o SALR	63
Infección articular tras la infiltración: prevención y actitud clínica	64
Riesgo hemorrágico y anticoagulación	65
Relación con artroplastia: ventana de seguridad antes de una prótesis	65
8 Comparativa del ácido hialurónico con otras terapias intraarticulares	67
El ácido hialurónico y sus efectos	67
Corticosteroides intraarticulares	67
Plasma rico en plaquetas	68
Terapias celulares	69
AINE intraarticulares y terapias combinadas	69
Perfil de seguridad	70
9 Uso del ácido hialurónico en patología de partes blandas del aparato locomotor	73
Tratamiento de patologías periarticulares del aparato locomotor	73
Evidencia global sobre el AH en terapia periarticular	74
Indicaciones clínicas	74
• Bursa subacromial y manguito	74
- Tendinopatía del manguito rotador / bursitis subacromial	74
- Roturas de espesor parcial del manguito	75
- Pequeñas roturas completas del supraespinoso	75
• Epicondilitis	75
- Epicondilitis: conclusiones prácticas	76
• Trocanteritis	76
• Tendinopatía rotuliana	77
• Tendinopatía aquilea	77
• Otras localizaciones entesales	78
• Esguince de tobillo	79
Otros: cirugía de secciones tendinosas y cirugía de columna	80
Anexo Algoritmo para artrosis de rodilla	82



Presentación y objetivos

La patología osteoarticular constituye una de las principales causas de dolor crónico, discapacidad y deterioro funcional en la población adulta. La entidad más prevalente de esta patología es la artrosis, con un impacto creciente asociado al envejecimiento poblacional por el aumento de la esperanza de vida y a factores como la obesidad, la actividad física de alta demanda o determinadas condiciones metabólicas. Su impacto no es únicamente clínico, sino también social y económico, condicionando un elevado consumo de recursos sanitarios y una pérdida significativa de productividad¹⁻⁵.

El manejo de la artrosis ha experimentado una evolución significativa en las últimas décadas. Desde enfoques centrados exclusivamente en el control sintomático, se ha progresado hacia estrategias terapéuticas más complejas, que integran aspectos biomecánicos, inflamatorios y biológicos. Este cambio de paradigma ha permitido entender la enfermedad no solo como un proceso degenerativo del cartílago, sino como una patología que afecta a toda la articulación, incluyendo el hueso subcondral, la membrana sinovial, los ligamentos y las estructuras periarticulares⁶⁻⁹.

En este contexto, la viscosuplementación con ácido hialurónico se ha consolidado como una herramienta terapéutica relevante dentro del tratamiento conservador de la artrosis^{9,10}. La introducción de la infiltración intraarticular de ácido hialurónico en España, hace ya tres décadas, supuso un cambio de paradigma en el abordaje conservador de la artrosis. En un escenario dominado por el uso de antiinflamatorios, analgésicos y medidas físicas, la posibilidad de restaurar parcialmente las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial abrió nuevas perspectivas terapéuticas.

Con el paso del tiempo, la evidencia científica y la experiencia clínica han respaldado el papel de la viscosuplementación en la reducción del dolor y la mejora de la función. También se ha estudiado, en determinados contextos, su posible asociación con el retraso de procedimientos quirúrgicos. Además, se han descrito efectos de modulación del entorno intraarticular, pudiendo contribuir a mejorar las condiciones biológicas de la articulación.

Paralelamente, el desarrollo de nuevas formulaciones ha permitido una mayor individualización del tratamiento. Existen actualmente productos con diferentes pesos moleculares, grados de reticulación, concentraciones y volúmenes, así como distintas pautas de administración. Esta diversidad amplía las opciones terapéuticas, pero también introduce complejidad en la toma de decisiones.

Esta evolución ha ido acompañada de una notable heterogeneidad en la práctica clínica. La variabilidad en la selección de pacientes, en las indicaciones, en la técnica de infiltración y en la elección del producto condiciona resultados dispares y dificulta la estandarización de criterios. Esta falta de homogeneidad pone de manifiesto la necesidad de establecer recomendaciones claras que orienten la práctica clínica.

Más allá de la discusión sobre el papel clínico de la viscosuplementación, el foco actual se ha desplazado hacia la optimización de su uso en la práctica diaria. No se trata únicamente de valorar su eficacia, sino de definir en qué pacientes, en qué momento y bajo qué condiciones se obtienen los mejores resultados.

En este sentido, la viscosuplementación no debe entenderse como un acto aislado, sino como parte de una estrategia terapéutica integrada. Sus resultados pueden verse condicionados por la selección del paciente, la situación del entorno articular, la técnica de infiltración y el producto utilizado. Factores como la presencia de sinovitis activa, el momento evolutivo tras procedimientos quirúrgicos, la gestión de posibles reacciones adversas o la planificación de las reinfiltraciones influyen de forma determinante en los resultados clínicos.

Asimismo, aspectos técnicos aparentemente secundarios, como el portal de infiltración, las condiciones de asepsia o el uso de guía ecográfica, pueden condicionar de forma significativa tanto la precisión del procedimiento como la respuesta terapéutica. La correcta ejecución técnica no solo mejora la eficacia, sino que también reduce complicaciones y aumenta la reproducibilidad del tratamiento.

Por otro lado, la creciente tendencia a asociar la viscosuplementación con otros tratamientos, como corticoides, plasma rico en plaquetas u otras terapias biológicas, así como su uso en el entorno periarticular, abre nuevas posibilidades terapéuticas. No obstante, estas estrategias requieren un análisis crítico y una adecuada selección de indicaciones.

La presente guía de recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) tiene como finalidad ofrecer una visión actualizada, práctica y basada en la evidencia sobre el uso del ácido hialurónico en la patología del aparato locomotor.

Está dirigida al uso clínico del ácido hialurónico en la patología osteoarticular, fundamentalmente en la enfermedad degenerativa, con especial énfasis en la artrosis de rodilla y cadera. Asimismo, incluye recomendaciones sobre otras localizaciones articulares, determinadas indicaciones traumatológicas, la patología de partes blandas y los aspectos técnicos relacionados con la infiltración y el uso clínico del ácido hialurónico.

El objetivo principal es proporcionar al especialista una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas en la práctica diaria, facilitando un enfoque estructurado y coherente en el uso de la viscosuplementación. El documento ha sido elaborado a partir de una revisión crítica de la literatura científica, incluyendo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y guías internacionales, complementada con la experiencia de especialistas con amplia trayectoria en viscosuplementación.

Es importante destacar que esta guía no tiene carácter normativo ni de obligado cumplimiento. Su aplicación debe realizarse siempre en el contexto del juicio clínico individual, teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente, la experiencia del profesional y los recursos disponibles. En definitiva, esta guía nace con la vocación de servir como referencia práctica y rigurosa en un campo en constante evolución, aportando claridad y ayudando a optimizar el uso del ácido hialurónico en la práctica clínica diaria.

Bibliografía

1. Scott, D. L. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and knee. Report of a Joint Working Group of the British Society for Rheumatology and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond* **27**, 391–396 (1993).
2. Ferrari, A. J. *et al.* Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* **403**, 2133–2161 (2024).
3. He, C. P. *et al.* The function of lncRNAs in the pathogenesis of osteoarthritis. *Bone & Joint Research* **10**, 122–133 (2021).
4. Steinmetz, J. D. *et al.* Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology* **5**, e508–e522 (2023).
5. Fan, Z. *et al.* The prevalence of hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* **25**, 51 (2023).
6. Herrero-Beaumont, G., Roman-Blas, J. A., Castañeda, S. & Jimenez, S. A. Primary Osteoarthritis No Longer Primary: Three Subsets with Distinct Etiological, Clinical, and Therapeutic Characteristics. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **39**, 71–80 (2009).
7. Kolasinski, S. L. *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & Rheumatology* **72**, 220–233 (2020).
8. Herrero-Beaumont, G. *et al.* Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res* **36**, 45 (2024).
9. Bruyère, O. *et al.* An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **44**, 253–263 (2014).
10. Bellamy, N. *et al.* Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) CD005321 (John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2005). doi:10.1002/14651858.CD005321.

1 Historia y marco regulatorio del ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido formado por miles de subunidades de carbohidratos. Se trata de uno de los componentes fundamentales del espacio extracelular en animales, incluidos los seres humanos, y de los sistemas articulares biológicos. No obstante, esta sustancia no fue descubierta hasta bien entrado el siglo xx.

Descubrimiento e investigación de la molécula

La identificación del AH se remonta a 1934, cuando Karl Meyer y John W. Palmer aislaron del humor vítreo bovino un nuevo polisacárido ácido que contenía ácido urónico y un aminoazúcar. Lo denominaron “ácido hialurónico”, al combinar una referencia al humor vítreo (la raíz griega *hyalos*, cristal) con la detección de moléculas de ácido urónico. El primer uso comercial identificado del AH fue una solicitud de patente de Endre Balazs en 1942 para su uso como espesante en productos de panadería, en sustitución de la clara de huevo^{1,2}.

La importancia biológica del ácido hialurónico se constató tiempo después. Su amplia distribución en los tejidos, su elevada biocompatibilidad y su capacidad para modular propiedades mecánicas y procesos celulares han favorecido su reconocimiento progresivo como una biomolécula de gran relevancia biológica y médica.

La estructura química de sus unidades repetitivas fue establecida por Bernard Weissmann y Karl Meyer en la década de 1950. Inicialmente, se aisló como ácido, si bien bajo condiciones fisiológicas se comporta como una sal (hialuronato de sodio)². En 1986, Balazs y colaboradores propusieron el nombre genérico de hialuronano para adaptarlo a la nomenclatura internacional de los polisacáridos^{3,4}. Si bien no es la denominación más habitual en la práctica clínica, es una nomenclatura ampliamente extendida en la literatura científica.

Ácido hialurónico en el ámbito médico

En los años 50 se propuso y ensayó de forma experimental el uso del ácido hialurónico como sustituto del humor vítreo, aplicaciones en cuya investigación se profundizaría con posterioridad. Históricamente se obtuvo, entre otras fuentes, de cordón umbilical humano y, posteriormente, de cresta de gallo^{2,5}.

Con el tiempo, fueron desarrollándose métodos de producción biotecnológica. En Japón, en 1985 la empresa Shiseido logró por primera vez la producción microbiológica industrial de AH, si bien inicialmente para aplicaciones cosméticas. La empresa japonesa Meiji Seika, en 1987, desarrolló el primer AH intraarticular obtenido mediante fermentación bacteriana. Comercializado en Japón en 1995, fue también el primer ácido hialurónico autorizado en España en 1996. El ácido hialurónico obtenido por vía biotecnológica constituye en la actualidad la forma más empleada en la práctica clínica.

Las cepas más empleadas industrialmente hoy en día son cepas de *Streptococcus*, como *S. equi* y *S. zooepidemicus*^{6,7}.

Balazs y Denlinger desarrollaron con posterioridad el concepto de viscosuplementación, ampliamente extendido en la cirugía ortopédica y traumatología. El concepto se fundamentaba en la infiltración de estos compuestos en el espacio articular, que podría, se argumentaba, devolver las propiedades reológicas del líquido sinovial y promover la formación de nuevos mucopolisacáridos. El mecanismo propuesto se fundamentaba en el hallazgo de AH de peso molecular mayor al inyectado en caballos y, posteriormente, en humanos⁵.

Los primeros estudios clínicos en humanos se realizaron en pacientes con artrosis de la rodilla. Estos estudios sobre administración intraarticular de AH fueron comunicados por Rydell y colaboradores, Peyron y colaboradores y posteriormente Weiss y colaboradores, en todos los casos estando también involucrado Balazs⁸⁻¹⁰.

Durante las décadas siguientes se avanzó hacia diseños controlados más rigurosos. Desde el ensayo clínico de Henderson y colaboradores, publicado en 1994¹¹, hasta los estudios de alta calidad más recientes han pasado ya más de 30 años. En este tiempo, ha habido numerosos avances no solo en la comprensión de la patología articular degenerativa, sino también en el conocimiento de esta macromolécula, que sigue siendo objeto de activa investigación.

Marco regulatorio del ácido hialurónico

El AH para viscosuplementación se enmarca dentro de la clasificación de producto sanitario, según el artículo 2, apartado 1, del Reglamento UE-2017/745¹². En particular, el texto del reglamento define como “producto sanitario”:

“Todo instrumento, dispositivo, equipo, programa informático, implante, reactivo, material u otro artículo destinado por el fabricante a ser utilizado en personas, por separado o en combinación, con alguno de los siguientes fines médicos específicos:

- *diagnóstico, prevención, seguimiento, predicción, pronóstico, tratamiento o alivio de una enfermedad,*
- *diagnóstico, seguimiento, tratamiento, alivio o compensación de una lesión o de una discapacidad,*
- *investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso o estado fisiológico o patológico,*
- *obtención de información mediante el examen in vitro de muestras procedentes del cuerpo humano, incluyendo donaciones de órganos, sangre y tejidos”*

El reglamento especifica también que un producto sanitario: *“no ejerce su acción principal prevista en el interior o en la superficie del cuerpo humano por mecanismos farmacológicos, inmunológicos ni*

metabólicos, pero a cuya función puedan contribuir tales mecanismos.” Se detallan en el mismo también algunos supuestos complementarios sobre otros productos sanitarios.

Implicaciones del reglamento en vigor

La transparencia y la credibilidad representan pilares fundamentales para sostener la confianza en cualquier área de la práctica clínica. En el caso de los productos sanitarios, y especialmente de aquellos destinados a la viscosuplementación articular, este aspecto adquiere una relevancia particular debido a la diversidad de formulaciones, procedencias y estándares de calidad existentes en el mercado.

A diferencia de los medicamentos, cuya información está sometida a procesos regulatorios estrictos y a circuitos de publicación bien definidos, los productos sanitarios han estado históricamente sujetos a un marco más heterogéneo. En este, la calidad, accesibilidad y trazabilidad de la información han dependido en gran medida del grado de rigor y responsabilidad asumido por cada fabricante.

No obstante, la entrada en vigor del Reglamento (UE) 2017/745, aplicada de forma progresiva desde 2021, ha supuesto un cambio significativo tanto en la intensidad como en la naturaleza del control regulatorio. La nueva normativa enfatiza la necesidad de disponer de evidencia clínica propia o de equivalencia adecuadamente justificada, así como la implementación de sistemas de seguimiento clínico una vez comercializado el producto y una mayor trazabilidad del mismo.

Este nuevo escenario ha obligado a numerosas marcas comerciales a revisar sus estrategias regulatorias y científicas, realizando inversiones relevantes con objeto de asegurar niveles de seguridad y eficacia acordes con las exigencias del reglamento y con las expectativas de la sociedad.

No obstante, la transparencia y la credibilidad de un producto sanitario no se agotan en el cumplimiento de los requisitos regulatorios, ya que ninguna normativa puede sustituir completamente la responsabilidad individual, corporativa e institucional de los agentes implicados. En última instancia, son los propios fabricantes y distribuidores quienes deben asumir un papel activo en la construcción de esa confianza y credibilidad.

En ese contexto, la disponibilidad pública de fichas técnicas completas, la referenciación clara y trazable de las fuentes científicas empleadas y la disposición a someter los datos a revisión externa constituyen elementos que el clínico debe poder exigir y consultar al valorar un producto sanitario. Ello irá en beneficio de la confianza tanto de profesionales sanitarios como de los pacientes y su entorno.

En síntesis: Tras su identificación en 1934, el conocimiento del AH ha evolucionado desde su caracterización como biomolécula presente en los tejidos hasta el desarrollo de múltiples aplicaciones médicas, entre las cuales destaca la viscosuplementación intraarticular. Los avances en su obtención, producción biotecnológica y caracterización han acompañado la consolidación progresiva de su uso en traumatología y ortopedia.

En la Unión Europea, el AH destinado a viscosuplementación se encuentra sujeto al marco regulatorio de los productos sanitarios. El cumplimiento de los requisitos asociados a este tipo de productos debe venir de una valoración crítica de la evidencia para cada producto, junto con una adecuada transparencia documental y trazabilidad, elementos necesarios para sustentar su utilización con criterios de calidad y confianza.

Bibliografía

1. Meyer, K. & Palmer, J. W. The polysaccharide of the vitreous humor. *Journal of Biological Chemistry* **107**, 629–634 (1934).
2. Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P. & Kolar, J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet. Med.* **53**, 397–411 (2008).
3. Weissmann, B. & Meyer, K. The Structure of Hyalobiuronic Acid and of Hyaluronic Acid from Umbilical Cord. *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1753–1757 (1954).
4. Balazs, E. A., Laurent, T. C. & Jeanloz, R. W. Nomenclature of hyaluronic acid. *Biochemical Journal* **235**, 903–903 (1986).
5. Arias Pou, P., Delgado Latorre, A., Aguinagalde Toya, A., Gaspar Carreño, M., Silberberg Muiño, J. M., Sobrido Sampedro, C. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *Rev. OFIL-ILAPHAR* **28**, 3:265-273 (2018).
6. Yao, Z.-Y. *et al.* Versatile strategies for bioproduction of hyaluronic acid driven by synthetic biology. *Carbohydrate Polymers* **264**, 118015 (2021).
7. Rydell, N. & Balazs, E. A. Effect of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid on the Clinical Symptoms of Osteoarthritis and on Granulation Tissue Formation: *Clinical Orthopaedics and Related Research* **80**, 25–32 (1971).
8. Peyron, J. G. & Balazs, E. A. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)* **22**, 731–736 (1974).
9. Weiss, C., Balazs, E. A., St.Onge, R. & Denlinger, J. L. Clinical studies of the intraarticular injection of Healon® (sodium hyaluronate) in the treatment of osteoarthritis of human knees. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* **11**, 143–144 (1981).
10. Henderson, E. B., Smith, E. C., Pegley, F. & Blake, D. R. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Annals of the Rheumatic Diseases* **53**, 529–534 (1994).
11. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on Medical Devices, Amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and Repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (Text with EEA Relevance.). *OJ L* vol. 117 (2017).

2**Bases biológicas y farmacológicas del ácido hialurónico**

El ácido hialurónico (AH), también denominado hialuronano, es un glucosaminoglicano lineal, no ramificado y no sulfatado, ampliamente distribuido en los tejidos. Su síntesis se realiza en la membrana plasmática y su participación tanto en las propiedades mecánicas de la matriz extracelular como en diversos procesos celulares explican su relevancia biológica y médica.

Marco general

El AH desempeña múltiples funciones fisiológicas. Destaca su capacidad para retener grandes cantidades de agua, su comportamiento viscoelástico y su papel en la organización estructural de la matriz extracelular. Estas propiedades le permiten actuar como lubricante biológico, amortiguador mecánico y regulador del microambiente celular¹⁻⁶.

El hialuronano adquiere una especial relevancia en el sistema musculoesquelético en estructuras sometidas a carga mecánica repetitiva, como el cartílago articular, el líquido sinovial y los tejidos conectivos periarticulares. En estos tejidos contribuye a la lubricación articular, a la absorción de impactos y al mantenimiento de la homeostasis tisular^{4,5,7,8}.

Además de sus funciones estructurales, el AH participa activamente en procesos biológicos como la migración celular, la proliferación, la inflamación, la remodelación y la respuesta tisular. Estas funciones dependen, entre otros factores, de su tamaño molecular, su concentración, su organización en la matriz, las proteínas asociadas y los receptores expresados por cada tipo celular^{1,3,4,6,7,9,10}. El conocimiento de estas bases biológicas resulta muy relevante en medicina, y particularmente en traumatología y ortopedia, dado el uso del AH en viscosuplementación, así como en el desarrollo de biomateriales y sistemas de liberación local^{11,12}.

Estructura molecular

El AH es un polímero lineal formado por unidades de disacárido repetitivas de ácido D-glucurónico (GlcA) y N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc). Ambos monosacáridos se unen mediante enlaces glucosídicos alternantes $\beta(1 \rightarrow 3)$ y $\beta(1 \rightarrow 4)$, dando lugar a una cadena larga y flexible. La unidad estructural repetitiva, que puede formar polisacáridos con varios miles de repeticiones, puede representarse como: $[\rightarrow 4)\text{-}\beta\text{-D-GlcA-(1}\rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D-GlcNAc-(1}\rightarrow]_n$ (**FIGURA 1**).

Las cadenas de AH pueden alcanzar PM muy elevados. En muchos tejidos y fluidos normales, el hialuronano fisiológico se encuentra en un intervalo aproximado de 1.000 a 8.000 kDa, si bien su tamaño y distribución dependen del tejido y del estado fisiológico. En líquido sinovial humano normal, la mayor parte del hialuronano presenta un peso molecular con valores entre 4.000 y 7.000 kDa⁹.

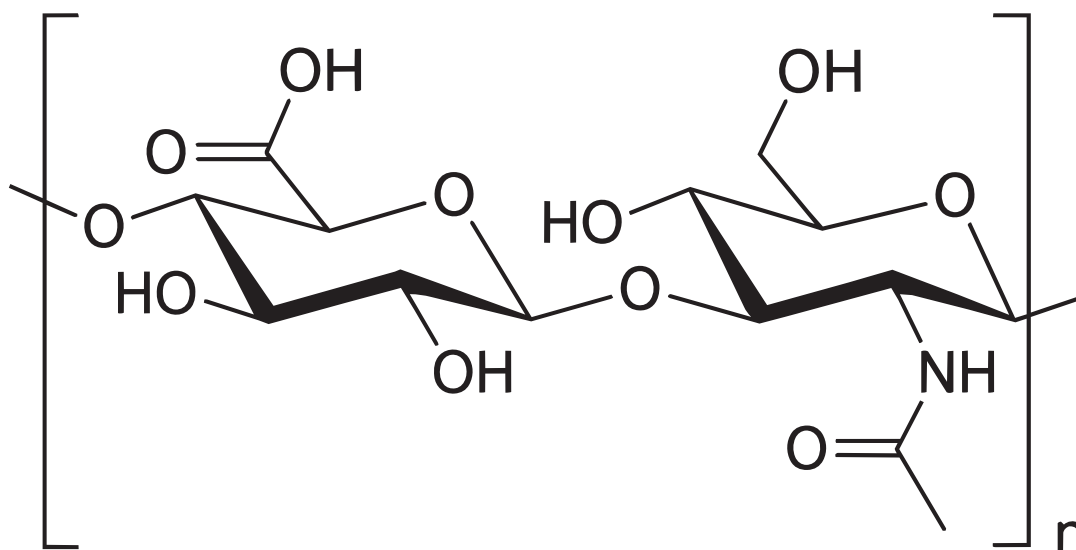


FIGURA 1 Unidad disacárida repetitiva del hialuronano. La cadena está formada por residuos alternantes de ácido D-glucurónico —GlcA— y N-acetil-D-glucosamina —GlcNAc—, unidos mediante enlaces $\beta(1\rightarrow3)$ y $\beta(1\rightarrow4)$. El grupo carboxilato del GlcA constituye el principal origen de la carga negativa del polímero.

Un aspecto químicamente relevante es la presencia de los grupos carboxilo de los residuos de ácido glucurónico, que se encuentran mayoritariamente ionizados en condiciones fisiológicas. Esto confiere al polímero una elevada densidad de carga negativa, favoreciendo su interacción con cationes y moléculas de agua^{1,2,4-6,9,10}.

En solución acuosa, el AH adopta una conformación extendida y semiflexible. La estructura tridimensional resulta de la repulsión electrostática entre sus grupos carboxilato, de las restricciones estéricas impuestas por los enlaces β -glucosídicos y de su intensa interacción con el agua. Como resultado, el polímero ocupa un gran volumen en solución y genera un efecto de volumen excluido que contribuye a la organización espacial de la matriz extracelular^{1,4,5,11}.

Propiedades fisicoquímicas y papel biológico

La estructura y las propiedades químicas del hialuronano explican algunas de sus principales características fisicoquímicas en el medio biológico. Su alta capacidad de hidratación y extraordinaria afinidad por el agua se ven favorecidas por su carácter polianiónico y por la presencia de numerosos grupos hidrofílicos. Por su parte, la naturaleza lineal no ramificada del hialuronano permite que sus cadenas adopten conformaciones extendidas.

Las soluciones de AH tienen un comportamiento con propiedades reológicas complejas que combinan viscosidad y elasticidad. Este comportamiento viscoelástico permite que el material se comporte como un fluido viscoso a baja velocidad de deformación, pero como un material elástico ante cargas rápidas.

El hialuronano también actúa como eje organizador de complejos macromoleculares de la matriz extracelular. Su contribución específica a los agregados de agregano y a la biomecánica del cartílago se desarrolla más adelante. En conjunto, estas propiedades estructurales conforman la base de la función biomecánica del AH en el sistema musculoesquelético^{1,3-5,7,8}.

Síntesis y metabolismo del ácido hialurónico

La síntesis del AH se realiza mediante hialuronano sintasas, proteínas de membrana que coordinan la elongación del polímero y su translocación hacia el espacio extracelular. En mamíferos se han identificado tres isoformas principales: HAS1, HAS2 y HAS3. Estas enzimas incorporan de forma alternante UDP-ácido glucurónico y UDP-N-acetilglucosamina al extremo en crecimiento de la cadena.

Durante la síntesis, la cadena de hialuronano se va translocando a través de la membrana plasmática hacia el espacio extracelular. Este mecanismo diferencia al hialuronano de otros glucosaminoglicanos, que se sintetizan principalmente en el aparato de Golgi y se secretan posteriormente.

Aunque comparten el mismo mecanismo catalítico, las isoformas HAS1, HAS2 y HAS3 difieren en su actividad enzimática, regulación y en el tamaño de las cadenas de hialuronano que sintetizan. HAS3 tiende a generar cadenas más cortas que HAS2. Por su parte, HAS1 presenta una menor actividad basal y su contribución a la síntesis de hialuronano parece depender en mayor medida del contexto celular (como en procesos inflamatorios), así como de la disponibilidad de precursores UDP-azúcar^{1-5,10}.

La síntesis de AH es un proceso regulado por múltiples factores biológicos, en el cual participan la disponibilidad metabólica de precursores, citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y estímulos mecánicos. En tejidos sometidos a estrés mecánico o daño tisular, la expresión de las hialuronano sintasas puede modificarse significativamente, contribuyendo a la remodelación de la matriz extracelular^{1,3,4,8}.

Degradación y recambio del ácido hialurónico

El hialuronano presenta un recambio relativamente rápido en numerosos tejidos. Su catabolismo puede comprender una fragmentación extracelular o asociada a la superficie celular, seguida de internalización y degradación posterior en compartimentos endosómicos y lisosomales^{2,3,10}.

En su degradación participan hialuronidasas, entre las que destacan HYAL1 y HYAL2. HYAL2 actúa inicialmente en la superficie celular, fragmentando el polímero en fragmentos intermedios que posteriormente son internalizados y degradados en compartimentos lisosomales, donde HYAL1 contribuye a su degradación adicional. Otras proteínas, como CEMIP/HYBID o TMEM2 en determinados modelos animales, pueden intervenir en la despolimerización del hialuronano en tejidos y contextos específicos^{1-4,11}.

Además de la degradación enzimática, el AH puede fragmentarse también por mecanismos no enzimáticos. Las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno pueden producir la escisión de sus cadenas, especialmente durante procesos inflamatorios, estrés oxidativo y daño tisular. En la articulación

inflamada, estos mecanismos oxidativos se consideran contribuyentes relevantes a la despolimerización del hialuronano y a la reducción de sus propiedades viscoelásticas.

Una implicación relevante del metabolismo y degradación del AH es que los fragmentos generados pueden poseer actividad biológica, influida por su tamaño molecular y por el contexto. Así, pueden participar en procesos de señalización de daño tisular, activando determinados receptores de reconocimiento de patrones, así como respuestas inflamatorias, angiogénicas o inmunológicas^{1-4,6,8,11}.

Papel en la matriz extracelular y biomecánica articular

En el sistema musculoesquelético, el AH contribuye a la organización de la matriz extracelular y a la biomecánica articular. En el cartílago articular, las cadenas de hialuronano sirven de soporte para la asociación de múltiples moléculas de agregano, formando grandes agregados cuya estabilidad se refuerza mediante proteínas de enlace.

Gracias a su elevada hidratación, estos agregados contribuyen de forma central a las propiedades biomecánicas del cartílago. Bajo carga, el agua retenida en la matriz participa en la distribución de las fuerzas de compresión: puede desplazarse transitoriamente, contribuyendo así a amortiguar la carga y a disipar energía mecánica.

En el líquido sinovial, el AH es responsable en buena medida de las propiedades viscoelásticas del fluido articular. Por un lado, a bajas velocidades de movimiento actúa como lubricante viscoso, reduciendo la fricción entre superficies articulares. En cambio, frente a movimientos rápidos o impactos, su comportamiento es elástico, contribuyendo así a la absorción de cargas^{4,5,7,8}.

En el contexto de patologías degenerativas como la artrosis, se observa una disminución tanto de la concentración como del peso molecular del AH presente en el líquido sinovial. Este cambio se asocia con pérdida de propiedades reológicas, aumento de fricción articular y deterioro progresivo del cartílago^{7,8}.

El hialuronano también participa en los procesos de reparación tisular. Durante las fases iniciales de la respuesta a la lesión, aumenta su síntesis y se acumula en la matriz provisional, favoreciendo un entorno hidratado que facilita la migración celular, la difusión de mediadores y la reorganización de la matriz extracelular. A medida que progresa la reparación, este entorno es reemplazado por matrices más ricas en colágeno, en un proceso dependiente del equilibrio entre la síntesis, la degradación y la reorganización del hialuronano^{1,4}.

Interacciones celulares y señalización

Además de su función estructural, el AH participa en procesos de señalización celular. En el tejido articular, estas interacciones pueden influir en la actividad de condrocitos, fibroblastos y sinoviocitos, modulando su respuesta a estímulos mecánicos e inflamatorios. Estos procesos se relacionan con receptores específicos como CD44, RHAMM/HMMR y los receptores TLR2 y TLR4^{1,4,6,7}.

CD44 es un mediador relevante de la interacción entre hialuronano y células del tejido conectivo. A través de esta interacción se regulan procesos como la adhesión celular, la migración y la proliferación. RHAMM/HMMR participa en la regulación de la motilidad celular y en la reorganización del citoesqueleto, en relación con procesos de remodelación y respuesta tisular^{1,4}.

Por su parte, en situaciones de degradación del AH pueden generarse fragmentos de menor peso molecular, inferior a 750 kDa, que se han asociado con la activación de receptores tipo Toll (TLR2 y TLR4). Esta interacción puede inducir respuestas proinflamatorias implicadas en la defensa inmunológica y el reconocimiento del daño tisular^{4,6} (**TABLA 1**).

Ácido hialurónico y las células del tendón

Los tenoblastos y tenocitos constituyen la población celular predominante del tendón y son responsables de la síntesis y el mantenimiento de su matriz extracelular. En menor proporción, están presentes otros tipos celulares con funciones especializadas según su localización: condrocitos en las zonas de inserción ósea, células sinoviales en la vaina tendinosa y células vasculares (endoteliales y del músculo liso, en arteriolas), que contribuyen a su irrigación y homeostasis¹².

Los tenoblastos, en su estado inmaduro, presentan una alta actividad de síntesis y se diferencian en tenocitos, que predominan en el tendón adulto, desempeñando un papel clave en el mantenimiento de la matriz extracelular. Estas células son responsables de la síntesis de colágeno, elastina, AH y otros componentes de la matriz extracelular^{12,13}.

La estructura de esta matriz está conformada principalmente por colágeno tipo I, junto con proteoglicanos que forman agregados en los que el AH actúa como soporte. En este contexto, el AH conforma un componente esencial de la matriz extracelular, contribuyendo a la hidratación, lubricación y organización estructural del tendón. Todas las células involucradas en la síntesis de la matriz extracelular producen AH de manera endógena, favoreciendo la integridad y funcionalidad del tejido tendinoso¹⁴.

Bases biológicas de su uso en traumatología

Clásicamente, el efecto del AH periarticular se ha atribuido principalmente a su capacidad para restaurar las propiedades viscoelásticas de la matriz extracelular de cartílagos y tendones, perdidas debido a microtraumatismos repetidos o uso excesivo⁷.

Característica	Peso molecular $\geq 1.000.000$ Da	Peso molecular ≤ 750.000 Da
Viscosidad	Alta	Baja
Hidratación	Muy elevada	Moderada
Función principal	Estructural / protectora	Señalizadora
Inflamación	Antiinflamatorio	Proinflamatorio
Angiogénesis	Inhibición relativa	Estimulación
Uso biomédico	Hidrogeles, rellenos, lubricación	Inmunomodulación, señalización

TABLA 1 Síntesis conceptual de elaboración propia basada en la integración e interpretación de la evidencia científica revisada por los autores. Se ilustran, a grandes trazos, las principales tendencias funcionales descritas para hialuronanos de distinto peso molecular.

Las tendinopatías se caracterizan por dolor, pérdida de funcionalidad y alteraciones en la matriz extracelular, observándose cambios como la desorganización de las fibras de colágeno, acumulación de glucosaminoglicanos, incremento de la vascularización patológica y alteración de la homeostasis entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular. El AH puede contribuir a contrarrestar esos cambios, al modular la inflamación local y restaurar las propiedades biomecánicas del tejido. Puede, además, actuar en la mejora del dolor y la funcionalidad a través de la normalización del microentorno tendinoso^{7,14}.

Estas acciones son reflejo de las múltiples funciones fisiológicas del AH en la matriz extracelular. Es una biomolécula relevante para la organización de la matriz extracelular y la homeostasis del sistema musculoesquelético. Sus propiedades estructurales y viscoelásticas, junto con su capacidad para modular determinados procesos celulares, contribuyen a la fisiología de los tejidos articulares. Además de desempeñar funciones mecánicas, se han descrito acciones relacionadas con la modulación de la inflamación, la homeostasis del cartílago y los procesos de reparación tisular^{4,5,9,10}.

Estas propiedades sustentan diversas aplicaciones en traumatología y ortopedia. La más extendida es la viscosuplementación intraarticular, orientada a restaurar las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial y al tratamiento sintomático de la artrosis. El AH también se emplea o investiga como componente de hidrogeles y otros biomateriales destinados al soporte de tejidos, así como en sistemas de liberación local de fármacos^{7,8,11,15-17}.

En síntesis: El AH, además de como un componente viscoelástico y lubricante del medio articular, desempeña funciones relevantes en la organización de la matriz extracelular, la homeostasis tisular y la señalización celular. Estas propiedades dependen, entre otros factores, de su peso molecular, concentración y del contexto biológico en el que se encuentra.

En la artrosis, alteraciones en las características del AH del líquido sinovial se asocian a una pérdida de las propiedades viscoelásticas del medio articular. Sobre esta base, la viscosuplementación busca restaurar parte de las propiedades biomecánicas y modular el microambiente articular, fundamento que sustenta su utilización en traumatología y ortopedia.

Bibliografía

1. Iaconisi, G. N. *et al.* Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 10296 (2023).
2. Volpi, N., Schiller, J., Stern, R. & Soltes, L. Role, Metabolism, Chemical Modifications and Applications of Hyaluronan. *Curr. Med. Chem.* **16**, 1718–1745 (2009).
3. Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S. & Vertuani, S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers* **10**, 701 (2018).
4. Dicker, K. T. *et al.* Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater.* **10**, 1558–1570 (2014).
5. Laurent, T. C. & Fraser, J. R. E. Hyaluronan. *FASEB J.* **6**, 2397–2404 (1992).
6. Valachová, K. & Šoltés, L. Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 7077 (2021).
7. Walvekar, P., Lulinski, P., Kumar, P., Aminabhavi, T. M. & Choonara, Y. E. A review of hyaluronic acid-based therapeutics for the treatment and management of arthritis. *Int. J. Biol. Macromol.* **264**, 130645 (2024).
8. Valachová, K., Volpi, N., Stern, R. & Soltes, L. Hyaluronan in Medical Practice. *Curr. Med. Chem.* **23**, 3607–3617 (2016).
9. Cowman, M. K., Lee, H.-G., Schwertfeger, K. L., McCarthy, J. B. & Turley, E. A. The Content and Size of Hyaluronan in Biological Fluids and Tissues. *Front. Immunol.* **6**, 261 (2015).
10. Valachová, K., Hassan, M. E. & Šoltés, L. Hyaluronan: Sources, Structure, Features and Applications. *Molecules* **29**, 739 (2024).
11. Kotla, N. G. *et al.* Recent advances and prospects of hyaluronan as a multifunctional therapeutic system. *J. Controlled Release* **336**, 598–620 (2021).
12. Sharma, P. & Maffulli, N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J. Bone Joint Surg. Am.* **87**, 187–202 (2005).
13. Oliva, F. *et al.* The Impact of Hyaluronic Acid on Tendon Physiology and Its Clinical Application in Tendinopathies. *Cells* **10**, 3081 (2021).
14. Salamanna, F. *et al.* Metabolic and cytoprotective effects of *in vivo* peri-patellar hyaluronic acid injections in cultured tenocytes. *Connect. Tissue Res.* **56**, 35–43 (2015).
15. Vasvani, S., Kulkarni, P. & Rawtani, D. Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *Int. J. Biol. Macromol.* **151**, 1012–1029 (2020).
16. Bayer, I. S. Hyaluronic Acid and Controlled Release: A Review. *Molecules* **25**, 2649 (2020).
17. Passi, A. & Vigetti, D. Hyaluronan as tunable drug delivery system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **146**, 83–96 (2019).

3 Efectos Fisiológicos del ácido hialurónico exógeno

La administración intraarticular de ácido hialurónico (AH) forma parte del tratamiento conservador de la artrosis. Además de su contribución reológica, se han propuesto diversos mecanismos de acción biológica, resumidos bajo los conceptos de viscoprotección y viscoinducción. En este capítulo se revisan dichos mecanismos, diferenciando efectos mecánicos de aquellos descritos principalmente en modelos experimentales sobre inflamación, nocicepción, metabolismo de la matriz extracelular, apoptosis condrocítica y síntesis endógena de AH.

Introducción

El ácido hialurónico es el principal glucosaminoglicano del líquido sinovial. En el líquido sinovial normal se han descrito concentraciones aproximadas de AH de 2-4 mg/mL y pesos moleculares de entre 4.000 y 7.000 kDa, contribuyendo, junto con sus propiedades fisicoquímicas, al comportamiento viscoelástico del líquido sinovial^{1,2}.

En la articulación artrósica se han descrito reducciones tanto de la concentración como del tamaño molecular del AH endógeno, con deterioro de las propiedades reológicas del líquido sinovial y participación de mediadores degradativos e inflamatorios como hialuronidasas, especies reactivas de oxígeno (ROS), IL-1 β y TNF- α , entre otros^{3,4}.

La viscosuplementación fue propuesta inicialmente por Balazs como una estrategia para restaurar la viscoelasticidad perdida del líquido sinovial. Además de esta contribución mecánica, estudios experimentales y revisiones mecanísticas sugieren que el AH exógeno puede tener una acción también a través de receptores de membrana celular y modular vías relacionadas con la inflamación, el metabolismo condrocítico y la apoptosis^{1,3}.

Viscoprotección, lubricación y absorción de impactos

El AH del líquido sinovial presenta un comportamiento viscoelástico dependiente de la velocidad de cizalla. En condiciones de mayor velocidad de deformación predomina el componente elástico, relacionado con la absorción de impactos. A baja velocidad de deformación predomina el componente viscoso, relacionado con la lubricación articular. Propiedades como estas proporcionan un fundamento mecánico para la viscosuplementación⁵.

La capacidad lubricante del AH se ejerce fundamentalmente sobre las superficies articulares cartilaginosas y sobre la membrana sinovial, contribuyendo a las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial. Además de este efecto reológico, diversos modelos experimentales han descrito potenciales acciones biológicas condroprotectoras del AH³.

Estudios fisicoquímicos con preparados comerciales de AH de 500–7.000 kDa observaron que la viscosidad aparente y el comportamiento frente a la degradación mecánica o química muestran

dependencia del peso molecular, la concentración, la cizalla aplicada y la formulación concreta. En esencia, las formulaciones de mayor peso molecular muestran mayor viscosidad, lo que les da mejores cualidades para la protección frente al impacto, pero menor poder de lubricación. Por su parte, formulaciones con pesos moleculares más bajos ofrecen viscosidades menores, pero mayor capacidad lubricante^{1,5,6}.

Así, la situación de fricción incrementada que se da en las articulaciones con osteoartritis puede revertirse parcialmente con la administración intraarticular de AH. El comportamiento e impacto de estos preparados, no obstante, se verán influidos por factores como el peso molecular y la concentración de AH, además de otras características específicas de la formulación^{1,5}.

Cabe añadir que, tras su administración intraarticular, al contribuir a restablecer una red viscoelástica e hidratada en el entorno sinovial, el AH puede favorecer no solo la recuperación de las propiedades reológicas del líquido sinovial, sino también la protección del microambiente pericelular del cartílago y la modulación de procesos celulares relacionados con la homeostasis tisular^{2,7,8}.

Efectos antiinflamatorios a través de receptores de superficie celular

El AH exógeno puede modular respuestas inflamatorias a través de su interacción con receptores de membrana y de efectos sobre mediadores inflamatorios y ROS.

En modelos experimentales, la interacción entre el AH y CD44 se ha asociado con la modulación de vías inflamatorias, incluida NF- κ B, así como con la reducción de la expresión de determinadas MMP y mediadores proinflamatorios^{3,4}. Este efecto depende, en parte, del tamaño molecular del AH. Oligosacáridos y fragmentos de AH generados durante la degradación tisular pueden actuar como señales de daño y activar respuestas proinflamatorias. Mientras, el AH en rangos por encima de los 1.000 kDa se ha descrito que favorece señales antiinflamatorias y condroprotectoras^{4,9,10}.

Otra vía afectada es la del receptor ICAM-1, que se halla sobreexpresado en tejidos inflamados. En un modelo *in vitro* de macrófagos se observó que AH de 2.700 kDa inhibía la producción de TNF- α , IL-1 β e IL-6 a través de una vía relacionada con ICAM-1/NF- κ B. Este efecto no se observó de forma equivalente con AH de 800 kDa. Confirmando el papel de este receptor, este efecto resultaba bloqueado por anticuerpos anti-ICAM-1¹¹.

Otro estudio, en un modelo murino de artritis, mostró que fragmentos de AH inferiores a 500 kDa, pueden activar vías inflamatorias mediadas por TLR-2 y TLR-4 y observó que la administración de AH reducía su activación de forma dosis-dependiente. Así, el aumento de la dosis de AH se tradujo en un mayor efecto antiinflamatorio, con una reducción progresiva de la activación de estas vías. Estos hallazgos apoyan la existencia de efectos biológicos relacionados no solo con el tamaño molecular del AH (PM) sino también con la cantidad de AH (mg) suministrado asociándose los fragmentos pequeños con respuestas proinflamatorias¹².

Supresión de mediadores proinflamatorios y acción antioxidante

El AH exógeno se ha asociado en modelos experimentales con la inhibición de prostaglandina E2 (PGE2), un mediador relevante de la inflamación articular. Algunos estudios sugieren que la magnitud de la inhibición de PGE2 e IL-6 puede variar según el peso molecular y otras características fisicoquímicas del AH. El AH también reduce la producción de óxido nítrico en la membrana sinovial, atenuando el estrés oxidativo inducido por IL-1 β ^{4,13}. En condrocitos humanos artrósicos, AH de 500-730 kDa redujo la producción de óxido nítrico y PGE2 inducida por IL-1 β . Tanto AH de 500-730 kDa como AH de 6.000 kDa redujeron la apoptosis inducida experimentalmente por un donador de óxido nítrico¹³.

En fibroblastos sinoviales de pacientes con fractura de meseta tibial, utilizados como modelo de artritis postraumática precoz, un preparado de AH de aproximadamente 6.000 kDa mostró mayor eficacia en la supresión de IL-1 β y TNF- α bajo estimulación con IL-1 β . En cambio, un preparado de 500-730 kDa mostró mayor capacidad para aumentar la expresión de inhibidores de metaloproteasas TIMP-1 y TIMP-2 y reducir la de MMP-3, lo que podría contribuir a atenuar la degradación de la matriz extracelular¹⁴.

El AH puede contribuir a impedir el acceso libre de células y mediadores inflamatorios en el espacio articular. A su vez, puede contribuir a neutralizar ROS, ejerciendo un efecto antioxidante que puede ayudar a la preservación del AH endógeno residual y a atenuar el ciclo de retroalimentación inflamatoria¹.

Efectos analgésicos del ácido hialurónico

Las articulaciones están inervadas por fibras nociceptivas cuyas terminaciones expresan canales implicados en la respuesta a estímulos químicos, térmicos y mecánicos, entre ellos TRPV1 y canales activados por estiramiento. En estudios experimentales, las soluciones elastoviscosas de hialuronano han mostrado reducir la actividad de canales activados por estiramiento, lo que podría disminuir la respuesta de las terminaciones nociceptivas articulares a estímulos mecánicos¹⁵.

Estudios posteriores han descrito que el AH puede modular la apertura de TRPV1 y reducir su sensibilización por mediadores proinflamatorios como la bradiquinina, apoyando una acción antinociceptiva que no se limita al efecto mecánico¹⁶. La interacción entre AH y TRPV1 reduciría, así, la probabilidad de apertura del canal, estabilizándolo en un estado cerrado y disminuyendo la excitabilidad de las terminaciones nociceptivas.

Efectos como los descritos podrían reducir la actividad de los nociceptores articulares sensibilizados, disminuyendo la descarga de impulsos nerviosos en respuesta a estímulos mecánicos y químicos. Esto resultaría en un efecto analgésico, mediado por la modulación de la actividad neuronal periférica, y podría explicar en parte la persistencia del beneficio clínico de la viscosuplementación más allá de la vida media del AH intraarticular³.

Otro aspecto relacionado es la protección directa que supone la presencia de una barrera viscoelástica, con el AH exógeno contribuyendo a proteger físicamente las terminaciones nerviosas nociceptivas

libres. Esto prevendría, a su vez, su exposición directa a mediadores proinflamatorios, al reconstituir la matriz que actúa como tamiz molecular en el espacio articular.

Efectos anabólicos: síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglicanos

El tratamiento con AH intraarticular ha mostrado en modelos experimentales estimulación de la síntesis de proteoglicanos. Dicha actividad podría contribuir a contrarrestar los procesos degradativos propios de la artrosis, caracterizada por una reducción progresiva de proteoglicanos y glucosaminoglicanos en la matriz del cartílago. El AH inhibe la degradación del agregano, principal proteoglicano del cartílago articular. Al tiempo, promueve su producción endógena, a través de la interacción con CD44 e ICAM-1^{3,13}.

El ácido hialurónico exógeno podría contribuir a preservar la matriz cartilaginosa modulando el metabolismo de los proteoglicanos. En modelos experimentales, se ha mostrado que el ácido hialurónico exógeno contribuye a movilizar el proteoglicano recién sintetizado desde la matriz pericondrocítica hacia la matriz interterritorial más alejada. Esto puede potencialmente reforzar al cartílago frente a la degradación. Además, el sulfato radiomarcado ($^{35}\text{SO}_4$), marcador de síntesis de PG, se incorpora de forma más intensa en los condrocitos tras la administración de AH^{13,17}.

Las macromoléculas de AH pueden actuar como tamiz molecular bidireccional en el espacio articular, modulando el transporte de nutrientes y otros solutos hacia los condrocitos y las células sinoviales. Esta función puede contribuir al mantenimiento de un microambiente favorable para la homeostasis y la reparación tisular, así como para la actividad biosintética de las células implicadas en la renovación del cartílago^{2,7}.

Mecanismos de condroprotección y reducción de la apoptosis

El AH ha mostrado reducir la apoptosis condrocítica en modelos experimentales, al tiempo que estimula la proliferación celular. A nivel molecular, la unión del ácido hialurónico a CD44 inhibe la expresión de ADAMTS (desintegrinas y metaloproteasas con motivos de trombospondina), proteínas implicadas en la escisión de agregano, versicano y brevicano³.

Otro mecanismo es la reducción del estrés oxidativo y nitrosativo, mediante la disminución de la producción de ROS y especies reactivas de nitrógeno. El ácido hialurónico inhibe la producción de óxido nítrico inducida por IL-1 β en la membrana sinovial, atenuando el estrés oxidativo y sus efectos deletéreos sobre el condrocito^{4,13}.

El óxido nítrico es producido en alta concentración en el líquido sinovial de pacientes con OA o artritis reumatoide, pero prácticamente ausente en articulaciones sanas. Esta molécula ejerce múltiples efectos catabólicos sobre el condrocito: inhibe la síntesis de colágeno y proteoglicanos, activa metaloproteasas, reduce la expresión del antagonista del receptor de IL-1, inhibe la proliferación celular e induce apoptosis^{4,13}.

La capacidad del AH de suprimir la síntesis de óxido nítrico se ha descrito como un mecanismo condroprotector de amplio espectro en modelos experimentales. Al respecto, se ha observado influencia del peso molecular del preparado de AH utilizado en la reducción de la apoptosis mediada por óxido nítrico^{4,13,18}.

El papel de las metaloproteasas

Las metaloproteasas de la matriz (MMP), en particular la MMP-3 (estromelisin), participan de forma central en la degradación del cartílago articular. Los inhibidores tisulares de metaloproteasas (TIMP-1 y TIMP-2) actúan como factores anticatabólicos naturales. El AH exógeno inhibe la producción de MMP-3 y estimula la síntesis de TIMP-1 y TIMP-2 por parte de los fibroblastos sinoviales, tanto en condiciones de estimulación inflamatoria como en reposo^{14,19}.

Algunos datos comparativos sugieren que estos efectos pueden variar según las características físico-químicas del AH. En modelos experimentales, formulaciones en el rango de 500 730 kDa se han asociado con modulación de MMP-3/TIMP-2, mientras que otros estudios con distintos viscosuplementos han observado una inhibición marcada de la actividad MMP con formulaciones de mayor tamaño molecular. No obstante, estos efectos no parecen depender exclusivamente del peso molecular, ya que también influyen la concentración, la estructura molecular, la polidispersidad, la viscosidad y la interacción con receptores como CD44^{14,19}.

Apoptosis condrocítica en el trauma articular

La apoptosis condrocítica es uno de los eventos fisiopatológicos centrales tanto en la artrosis como en la artritis postraumática. Tras un traumatismo articular, los condrocitos mueren inicialmente por necrosis (primeras 12 horas) y, posteriormente, a través de cascadas apoptóticas activadas por la lesión mecánica y los mediadores inflamatorios liberados. En fracturas intraarticulares en humanos, se han documentado tasas de apoptosis condrocítica del 35 %, cifra que prácticamente duplica la observada en artrosis establecida (15 %)^{18,20}.

La observación de un incremento progresivo de células apoptóticas a partir de las primeras horas tras un traumatismo ha llevado a proponer la existencia de una ventana terapéutica precoz, en la que la inhibición farmacológica de la apoptosis podría constituir una oportunidad crítica para la intervención farmacológica. En ese contexto, la administración intraarticular precoz de ácido hialurónico podría reducir significativamente la apoptosis condrocítica¹⁸.

Al respecto, un estudio en modelos animales evaluó el efecto del AH intraarticular sobre la apoptosis condrocítica, en un modelo de contusión articular en conejos. La tasa de apoptosis en el modelo se redujo significativamente, concluyéndose que la inyección intraarticular de AH inhibía la apoptosis en condrocitos y podía contribuir a preservar la viabilidad condrocítica tras una lesión mecánica¹⁸.

Viscoinducción: estimulación de la síntesis endógena de ácido hialurónico

El AH exógeno no solo aporta una cobertura temporal de las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial, sino que estimula la síntesis endógena de AH por parte de los sinoviocitos. Este efecto, denominado viscoinducción, podría ayudar a explicar la persistencia del beneficio clínico de la viscosuplementación durante semanas o meses tras la eliminación del AH inyectado de la cavidad articular²¹.

Los sinoviocitos expresan receptores de superficie capaces de reconocer el ácido hialurónico presente en la matriz extracelular y transducir esta interacción en señales intracelulares que modulan su actividad biosintética. La hipótesis más aceptada propone que, cuando la distribución de peso molecular del AH extracelular cae por debajo de un rango funcionalmente aceptable, los sinoviocitos incrementan la biosíntesis de AH como mecanismo homeostático compensador.

Smith y Ghosh demostraron en 1987, utilizando fibroblastos sinoviales humanos de articulaciones normales y patológicas, que la biosíntesis *in vitro* de AH depende de la concentración y el peso molecular del AH exógeno presente en el entorno extracelular²¹.

Viscoinducción: dependencia del peso molecular

La síntesis endógena de ácido hialurónico por los fibroblastos sinoviales puede verse modulada por las características del ácido hialurónico presente en el entorno extracelular. En estudios *in vitro* con fibroblastos sinoviales, Smith y Ghosh encontraron que preparados de AH con pesos moleculares superiores a 500 kDa y de hasta 4.000 kDa estimulaban la síntesis de AH de manera dependiente de la concentración. Para explicar la menor respuesta descrita con preparados de >4.000 kDa, los autores propusieron un posible impedimento estérico: el gran volumen de sus dominios moleculares dificultaría una interacción óptima con los sitios de unión presentes en la superficie celular. Por su parte, los preparados de <500 kDa no estimulaban la biosíntesis o incluso la inhibían a concentraciones elevadas²¹.

La respuesta más pronunciada fue observada en células derivadas de articulaciones osteoartóticas, lo que sugiere que los sinoviocitos de la articulación enferma son los que mayor beneficio potencial pueden obtener de la viscoinducción, especialmente en estadios precoces de la enfermedad cuando la capacidad biosintética está relativamente preservada²¹.

Se propuso un modelo de interacción AH-receptor celular que ofrecía una explicación biológica a por qué preparaciones de peso molecular entre 500 y 4.000 kDa resultaban más eficaces para promover la viscoinducción, y por qué los fragmentos proinflamatorios de menor peso no estimulaban la síntesis endógena compensadora.

Peso molecular y efectos fisiológicos

La mayoría de los efectos fisiológicos del AH exógeno dependen en parte del peso molecular, si bien la dirección de esta dependencia varía según el mecanismo concreto considerado. En relación con ello, a grandes rasgos y de forma no exclusiva, pueden enunciarse los patrones que se resumen a continuación.

Efectos favorecidos por el AH de peso molecular ≥ 1.000 kDa:

- Mayor efecto antiinflamatorio (supresión de IL1 β , TNF α y PGE2).
- Mayor potencial de lubricación articular y reducción de la fricción.
- Mayor inhibición de MMP a través de CD44.
- Mayor efecto analgésico (supresión de canales iónicos por estiramiento).
- Mayor estimulación de la síntesis de proteoglicanos en algunos modelos.
- Inhibición de TLR2 y TLR4 frente a fragmentos proinflamatorios.

Efectos favorecidos por el AH de peso molecular 500–1.000 kDa:

- Mayor penetración en el tejido sinovial y la matriz extracelular, con posible repercusión sobre la sinovitis.
- Mayor supresión de MMP3 en condiciones no inflamatorias.
- Mayor estimulación de TIMP1 y TIMP2.
- Mayor capacidad de viscoinducción* (estimulación de síntesis endógena).
- Mayor resistencia a la degradación mecánica por fuerzas de cizalla.

Las preparaciones de AH con pesos moleculares menores de 500 kDa y, especialmente, los oligosacáridos generados durante la degradación articular pueden actuar paradójicamente como agonistas proinflamatorios. Pueden activar TLR-4 e inducir la expresión de citocinas proinflamatorias. Esta observación resalta la importancia de utilizar preparaciones de calidad controlada y de tener en cuenta la distribución de pesos moleculares presentes.

*Este efecto puede darse también en preparados de peso más elevado.

Acción dual del ácido hialurónico exógeno

La integración de las múltiples vías de acción del AH exógeno permite conceptualizar su mecanismo global mediante un paradigma de acción dual, en que podemos distinguir entre viscoprotección y viscoinducción.

La viscoprotección puede entenderse como la contribución del AH exógeno a las propiedades mecánicas del líquido sinovial y a la modulación experimental de procesos relacionados con inflamación, nocicepción y viabilidad condrocítica. Por su parte, la viscoinducción alude al potencial estimulador de la síntesis endógena de AH observada en modelos celulares, dependiente de la concentración y del PM del AH extracelular.

Este modelo ayuda a interpretar por qué los efectos observados tras la viscosuplementación no se reducen a una simple sustitución reológica. Así, se contribuye a entender la persistencia del beneficio clínico de la viscosuplementación más allá de la vida media del AH exógeno en el espacio articular, que es habitualmente de unos pocos días.

En síntesis: En conjunto, los efectos del ácido hialurónico exógeno van más allá de la restauración de la viscoelasticidad sinovial. Según modelos experimentales, su interacción con receptores de membrana y la modulación de vías de señalización podría ejercer efectos antiinflamatorios, analgésicos, anabólicos y condroprotectores, además de poder favorecer la síntesis endógena de componentes de la matriz. No obstante, esta respuesta se verá influida por la preparación, destacando a ese respecto el peso molecular del AH empleado, su concentración así como otras características específicas.

Bibliografía

1. Moreland, L. W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* **5**, 54–67 (2003).
2. Cowman, M. K., Lee, H.-G., Schwerfeger, K. L., McCarthy, J. B. & Turley, E. A. The Content and Size of Hyaluronan in Biological Fluids and Tissues. *Front. Immunol.* **6**, 261 (2015).
3. Altman, R., Manjoo, A., Fierlinger, A., Niazi, F. & Nicholls, M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet. Disord.* **16**, 321 (2015).
4. Altman, R. *et al.* Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. *Cartilage* **10**, 43–52 (2019).
5. Prieto, J. G. *et al.* Comparative study of hyaluronic derivatives: rheological behaviour, mechanical and chemical degradation. *Int. J. Biol. Macromol.* **35**, 63–69 (2005).
6. Antonacci, J. M. *et al.* Effects of Equine Joint Injury on Boundary Lubrication of Articular Cartilage by Synovial Fluid: Role of Hyaluronan. *Arthritis Rheum.* **64**, 2917–2926 (2012).
7. Dicker, K. T. *et al.* Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater.* **10**, 1558–1570 (2014).
8. Walvekar, P., Lulinski, P., Kumar, P., Aminabhavi, T. M. & Choonara, Y. E. A review of hyaluronic acid-based therapeutics for the treatment and management of arthritis. *Int. J. Biol. Macromol.* **264**, 130645 (2024).
9. Jiang, D., Liang, J. & Noble, P. W. Hyaluronan as an Immune Regulator in Human Diseases. *Physiol. Rev.* **91**, 221–264 (2011).
10. Noble, P. W., McKee, C. M., Cowman, M. & Shin, H. S. Hyaluronan fragments activate an NF-kappa B/I-kappa B alpha autoregulatory loop in murine macrophages. *J. Exp. Med.* **183**, 2373–2378 (1996).
11. Yasuda, T. Hyaluronan inhibits cytokine production by lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages through down-regulation of NF-kB via ICAM-1. *Inflamm. Res.* **56**, 246–253 (2007).
12. Campo, G. M. *et al.* Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim. Biophys. Acta* **1812**, 1170–1181 (2011).
13. Maneiro, E., de Andres, M. C., Fernández-Sueiro, J. L., Galdo, F. & Blanco, F. J. The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: the importance of molecular weight. *Clin. Exp. Rheumatol.* **22**, 307–312 (2004).
14. Huang, T.-L., Hsu, H.-C., Yang, K.-C., Yao, C.-H. & Lin, F.-H. Effect of different molecular weight hyaluronans on osteoarthritis-related protein production in fibroblast-like synoviocytes from patients with tibia plateau fracture. *J. Trauma* **68**, 146–152 (2010).
15. De La Peña, E., Sala, S., Rovira, J. C., Schmidt, R. F. & Belmonte, C. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain* **99**, 501–508 (2002).
16. Caires, R. *et al.* Hyaluronan modulates TRPV1 channel opening, reducing peripheral nociceptor activity and pain. *Nat. Commun.* **6**, 8095 (2015).
17. Frean, S. P., Abraham, L. A. & Lees, P. In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen. *Res. Vet. Sci.* **67**, 183–190 (1999).
18. Barreto, R. B., Sadigursky, D., Rezende, M. U. D. & Hernandez, A. J. Effect of hyaluronic acid on chondrocyte apoptosis. *Acta Ortopédica Bras.* **23**, 90–93 (2015).
19. Waddell, D. D., Kolomytkin, O. V., Dunn, S. & Marino, A. A. Hyaluronan Suppresses IL-1 β -induced Metalloproteinase Activity from Synovial Tissue. *Clin. Orthop.* **465**, 241–248 (2007).
20. Murray, M. M., Zurakowski, D. & Vrahas, M. S. The death of articular chondrocytes after intra-articular fracture in humans. *J. Trauma* **56**, 128–131 (2004).
21. Smith, M. M. & Ghosh, P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol. Int.* **7**, 113–122 (1987).

4 Tipos de productos disponibles

El ácido hialurónico (AH) intraarticular no es una entidad terapéutica homogénea. Existen diferencias en cuanto a la fuente, el proceso de fabricación, peso molecular, distribución de peso molecular, reticulación, concentración, volumen, así como la combinación con otros componentes. Estos y otros aspectos condicionan e influyen sobre las propiedades reológicas y biológicas de forma diferenciada, con probables implicaciones clínicas.

Por todo ello, no debe asumirse equivalencia entre preparados sin evidencia clínica propia del producto o una justificación específica. La pauta, el volumen y la duración esperada del efecto deben interpretarse según las instrucciones de utilización y la evidencia propia disponible para cada preparado concreto. En definitiva, cada producto debe valorarse de forma individualizada, dada la alta variabilidad entre preparados.

Clasificación por origen/fuente

La fuente o proceso de obtención del AH es un factor que influye en las características y perfil de seguridad del producto. Por ejemplo, los AH de origen animal, obtenidos tradicionalmente de cresta de gallo, tienden a presentar reacciones alérgicas y efectos adversos con mayor frecuencia. Los AH de origen biotecnológico reducen la posibilidad de transmisión de infecciones y efectos adversos tales como reacciones de hipersensibilidad en pacientes con alergia a proteínas procedentes de aves, inflamación local en el sitio de inyección, reacciones anafilactoides, reacciones pseudosépticas o la formación de granulomas¹⁻³.

Según una revisión realizada por Altman y colaboradores⁴, en un análisis de subgrupos relativo a dolor en el punto de infiltración se demostró una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$) entre los tratamientos con AH biotecnológico (3 %) y de origen aviar (13 %). Por su parte, se hallaba una diferencia significativa (con $p < 0,001$) sobre la incidencia de derrame, del 0,54 % en el biotecnológico, mientras que del 3,44 % en el de origen aviar⁴.

No obstante, no debe derivarse de ello que todos los AH biotecnológicos o animales tengan el mismo riesgo de efectos adversos. Puede haber diferencias en el proceso de fabricación y la valoración debe realizarse producto a producto, considerando fuente, proceso de fabricación, grado de purificación, estructura y evidencia propia disponible.

Clasificación por peso molecular

Diversas características de los preparados pueden influir en sus propiedades reológicas, biológicas y clínicas. Entre ellas, se ha prestado especial atención al peso molecular, en el que los preparados de AH abarcan un amplio rango de valores. La literatura ha empleado reiteradamente categorías como "bajo", "medio" o "alto peso molecular", si bien los umbrales utilizados a menudo no son consistentes entre estudios.⁴⁻⁸ Ello ha contribuido a generar ambigüedad ante estos términos.

Por ejemplo, el AH de bajo peso molecular se ha definido como de 500 a 1.500 kDa⁸; ≤ 1.500 kDa⁴, < 1.500 kDa⁷ y de 500 a 730 kDa⁵. Por su parte, el de medio peso molecular se ha definido como el rango de > 1.500 a < 3.000 kDa^{4,8}; de ≥ 1.500 a < 6.000 kDa⁷ y de 800 a 2.000 kDa⁵. Finalmente, la categoría de alto peso molecular se ha referido a moléculas con peso de ≥ 3.000 kDa⁴, de ≥ 6.000 kDa⁵⁻⁷ o también en el rango de 3.000 a 6.000 kDa⁸, dándose incluso el caso en que se introduce el grupo del AH de ultra alto peso molecular, para pesos moleculares ≥ 6.000 kDa⁸.

La falta de consenso lleva a que un mismo producto pueda aparecer en categorías diferentes dependiendo de los umbrales de clasificación que se hayan empleado. Esto dificulta la tarea de extraer conclusiones sobre la eficacia de los productos basándose en esta categorización. Por ello, se ha optado en la presente guía por indicar los pesos moleculares cuando ha sido posible y el contexto lo ha recomendado.

Clasificación por estructura

Según su estructura se pueden distinguir tres categorías: AH lineal, AH híbrido o modificado, y AH reticulado. El AH endógeno es lineal aunque de peso molecular superior al que se obtiene en productos de AH lineal exógeno.

La reticulación es un proceso en el que se generan enlaces o redes entre cadenas de AH, con el objetivo de modificar sus propiedades reológicas y su permanencia intraarticular. En este contexto, pueden obtenerse productos con pesos moleculares en torno a 6.000 kDa e incluso mayores. Dentro de los procesos de reticulación, la reticulación química con agentes reticulantes como el 4-butanodiol diglicidil éter (BDDE) es la más empleada.

La reticulación puede favorecer una mayor persistencia articular del producto y una menor degradación, pero una menor difusión en los tejidos. No obstante, no se ha demostrado mayor efectividad clínica. Los hilanos se consideran pertenecientes al grupo de los reticulados. Estos derivados de hialuronano modificados químicamente y reticulados, típicamente de origen aviar, presentan propiedades reológicas diferenciadas, si bien se han asociado a más efectos adversos (no confirmados consistentemente).

El grupo de los AH híbridos o modificados engloba una amplia gama de productos. Existe, además, cierta confusión terminológica, ya que el término “reticulado” se emplea con frecuencia para describir productos obtenidos mediante tecnologías distintas. *Stricto sensu*, la denominación de “reticulado” debería reservarse exclusivamente a aquellos productos que presentan enlaces covalentes entre cadenas de ácido hialurónico.

En el grupo de los AH modificados, podemos encontrar productos en cuyo proceso de fabricación se emplean: modificaciones térmicas, habitualmente para reorganizar cadenas de altos y bajos pesos moleculares, modificaciones enzimáticas, o modificaciones químicas como aquellas que provocan reticulación o la incorporación de cadenas alquílicas mediante enlaces amida.

Clasificación según la indicación de uso

Los preparados de ácido hialurónico intraarticular pueden clasificarse también atendiendo a las indicaciones recogidas en su documentación regulatoria –ficha técnica, en el caso de los medicamentos, e instrucciones de uso (IFU), en el caso de los productos sanitarios– y a la evidencia clínica específica disponible para cada producto. Esta clasificación permite considerar no solo la indicación y las articulaciones contempladas en dicha documentación, sino también la pauta de administración y la duración del efecto clínico demostrada en estudios realizados con el propio preparado. Esta última debe diferenciarse de la duración teórica derivada de sus características fisicoquímicas y no debe extrapolarse entre productos diferentes.

Aunque la artrosis constituye la principal indicación de la viscosuplementación con AH, existen diferencias entre productos respecto a las articulaciones y situaciones clínicas contempladas en su documentación, así como en la pauta de administración y en la duración del beneficio clínico respaldada por estudios específicos. Algunos preparados presentan una indicación específica para la artrosis de rodilla, mientras que otros incluyen de forma expresa otras articulaciones sinoviales. Asimismo, la evidencia disponible para determinados productos ha demostrado persistencia del efecto clínico durante diferentes periodos de seguimiento, que deben atribuirse específicamente al preparado y a la indicación estudiados.

Estas diferencias deben tenerse en cuenta en la selección del preparado, ya que la indicación establecida para un producto concreto no puede extrapolarse automáticamente a otros preparados de AH, aun cuando presenten características fisicoquímicas similares.

Ácido hialurónico con aditivos y/o agentes complementarios

Existen actualmente formulaciones de ácido hialurónico (AH) que incorporan agentes complementarios con el objetivo de mejorar sus propiedades fisicoquímicas o potenciar su efecto terapéutico. Entre ellas se incluyen combinaciones con corticoides, como la triamcinolona, que pueden proporcionar un alivio sintomático más rápido, así como formulaciones con polioles (manitol o sorbitol), cuya acción antioxidante podría aumentar la estabilidad del AH, y con condroitín sulfato, orientadas a mejorar sus propiedades viscoelásticas y su potencial efecto condroprotector.

La evidencia clínica sobre estas formulaciones continúa siendo heterogénea. Algunas combinaciones, como el AH asociado a triamcinolona, han mostrado un mayor beneficio sintomático a corto plazo. Otras formulaciones con condroitín sulfato o polioles, aunque prometedoras, no han demostrado una superioridad clínica consistente frente al AH convencional. En consecuencia, la selección de estas formulaciones debe individualizarse en función de las características del paciente y de la evidencia disponible para cada producto^{4,9-11}.

La viscosuplementación a menudo se realiza en combinación con anestésicos locales, corticoesteroides (no en el mismo preparado) y plasma rico en plaquetas. La mezcla extemporánea del AH con anestésicos locales, corticoesteroides u otros productos puede modificar sus propiedades reológicas

como consecuencia de fenómenos de dilución e interacciones fisicoquímicas. De hecho, la adición extemporánea de otras moléculas puede provocar una disminución importante de la viscosidad del AH, con un posible impacto sobre su comportamiento biomecánico y, potencialmente, sobre su eficacia clínica^{12,13}.

No obstante, otros ensayos indican que los cambios reológicos no tienen un impacto significativo en el resultado clínico; además, que combinaciones de AH con plasma rico en plaquetas consiguen mejores resultados funcionales y de disminución del dolor que el uso de estos productos por separado¹⁴. Por el contrario, ensayos clínicos más recientes aprecian los mismos resultados a 12 meses con el AH, el plasma rico en plaquetas o la combinación de ambos¹⁵.

En síntesis: Como criterio práctico puede afirmarse que los resultados obtenidos con un preparado concreto no son automáticamente extrapolables a otros productos de AH. Esto es así incluso si comparten rasgos generales una misma categoría de peso molecular, fuente o tipología, dada la variabilidad de preparaciones y los diferentes factores involucrados.

Destaca, por lo tanto, la importancia en este punto de disponer de evidencia propia sobre el preparado. Ello debe ir de la mano de las consideraciones sobre la evidencia clínica disponible para ese producto concreto, su documentación e instrucciones de uso, pauta y volumen autorizados, así como valoración de los aditivos presentes y la duración esperada del efecto.

Bibliografía

1. Leopold, S. S., Warme, W. J., Pettis, P. D. & Shott, S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular Hylan GF-20 (Synvisc) in patients receiving more than one course of treatment: *J. Bone Jt. Surg.-Am. Vol.* **84**, 1619–1623 (2002).
2. Hamburger, M. I., Lakhanpal, S., Moorar, P. A. & Oster, D. Intra-articular hyaluronans: A review of product-specific safety profiles. *Semin. Arthritis Rheum.* **32**, 296–309 (2003).
3. Sasaki, M., Miyazaki, Y. & Takahashi, T. Hylan G-F 20 Induces Delayed Foreign Body Inflammation in Guinea Pigs and Rabbits. *Toxicol. Pathol.* **31**, 321–325 (2003).
4. Altman, R. D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P. & Schemitsch, E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am. J. Sports Med.* **44**, 2158–2165 (2016).
5. Berenbaum, F. *et al.* A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1454–1460 (2012).
6. Maheu, E. *et al.* Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin. Exp. Rheumatol.* **29**, 527–535 (2011).
7. Rutjes, A. W. S. *et al.* Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* **157**, 180–191 (2012).
8. Migliorini, F. *et al.* Comparison of Different Molecular Weights of Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis: A Level I Bayesian Network Meta-Analysis. *Biomedicines* **13**, 175 (2025).
9. Beaudart, C. *et al.* Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. *Drugs* **80**, 1947–1959 (2020).
10. Dima, A. *et al.* Can Hyaluronic Acid Combined with Chondroitin Sulfate in Viscosupplementation of Knee Osteoarthritis Improve Pain Symptoms and Mobility? *Biomolecules* **14**, 832 (2024).
11. Conrozier, T. Is the Addition of a Polyol to Hyaluronic Acid a Significant Advance in the Treatment of Osteoarthritis? *Curr. Rheumatol. Rev.* **14**, 226–230 (2018).
12. Conrozier, T., Patarin, J., Mathieu, P. & Rinaudo, M. Steroids, lidocain and ioxaglic acid modify the viscosity of hyaluronic acid: in vitro study and clinical implications. *SpringerPlus* **5**, 170 (2016).
13. Russo, F. *et al.* Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid Blend for the Treatment of Osteoarthritis: Rheological and Biological Evaluation. *PLOS ONE* **11**, e0157048 (2016).
14. Ciapini, G. *et al.* Is the Combination of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid the Best Injective Treatment for Grade II-III Knee Osteoarthritis? A Prospective Study. *Adv. Orthop.* **2023**, 1–6 (2023).
15. Fossati, C. *et al.* Efficacy of intra-articular injection of combined platelet-rich-plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in knee degenerative joint disease: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **144**, 5039–5051 (2024).

5 Evidencia clínica osteoarticular del ácido hialurónico

El uso de los diversos preparados de ácido hialurónico (AH) está ampliamente extendido en nuestro medio, siendo una práctica habitual en el desarrollo de las consultas en cirugía ortopédica y traumatología. Se han estudiado diferentes preparados de ácido hialurónico, con distintos pesos moleculares, grados de reticulación, pautas de administración y aplicaciones en diversas articulaciones¹.

A esto se le suman las numerosas escalas y criterios utilizados para medir sus resultados, entre los cuales, estudios radiológicos, escalas de dolor, funcionalidad, seguridad y coste-efectividad. Esta diversidad metodológica condiciona la comparación y la interpretación conjunta de los estudios².

Uso terapéutico del AH, en contexto

La artrosis es una enfermedad multifactorial de toda la articulación, en cuya aparición y progresión intervienen factores biológicos, mecánicos y sistémicos. Entre ellos se incluyen la edad, el sexo, la predisposición genética, la carga y el daño articular, el exceso de peso y determinados hábitos y exposiciones.

En la actualidad, el abordaje de la artrosis se sigue basando en una combinación de tratamientos no farmacológicos y farmacológicos cuyo principal objetivo es el de aliviar el dolor y la pérdida de función. Varias sociedades científicas han publicado recomendaciones para el tratamiento no quirúrgico de la artrosis. Dada su prevalencia, la mayoría de ellas se ocupan del tratamiento de la artrosis de rodilla, aunque otras abordan la cadera, la mano y la articulación glenohumeral³⁻⁹.

Como tratamientos básicos, se recomiendan la educación del paciente, el ejercicio físico, una dieta sana y la pérdida de peso. Las medidas farmacológicas incluyen, según la guía y el perfil del paciente, el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) orales y tópicos. También se consideran otros tratamientos como los SYSADOAS (fármacos que modifican lentamente la sintomatología de la artrosis), la duloxetina y los opioides débiles^{3,5-7}.

En el caso de los AINE, sin embargo, debido a su toxicidad vascular y gastrointestinal, la relación beneficio/riesgo podría no ser favorable, en especial para tratamientos prolongados y en población de edad avanzada, en la que la artrosis es más prevalente. Cuando el tratamiento oral farmacológico no es posible, debido a las contraindicaciones anteriores, se recomiendan las terapias intraarticulares^{6,10,11}. En este sentido, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan tanto los corticoides (CS) como el AH. Teniendo en cuenta que la administración de CS intraarticular puede dar lugar a acontecimientos adversos sistémicos, deben tomarse precauciones principalmente en pacientes hipertensos y/o diabéticos¹²⁻¹⁴.

En el contexto de la artrosis, el ácido hialurónico (AH) puede contribuir a restaurar parcialmente las propiedades viscoelásticas del entorno articular y modular algunos procesos inflamatorios y

nociceptivos, si bien la evidencia disponible indica que su principal efecto clínico es sintomático. Por ello, su evaluación clínica se centra principalmente en desenlaces sintomáticos, como en los analgésicos y otras terapias intraarticulares¹⁵.

Por su parte, el AH intraarticular ha mostrado eficacia clínica y un perfil de seguridad favorable, y representa una alternativa en pacientes con comorbilidades, así como en caso de una respuesta insuficiente a otros tratamientos¹⁶. En cuanto a otros tratamientos IA, como las inyecciones de plasma rico en plaquetas (PRP), o células madre (células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea, BMSC, o células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo, ADSC) la mayoría de guías no los recomiendan, debido principalmente a problemas metodológicos y a la heterogeneidad entre estudios¹⁷⁻¹⁹.

La evidencia económica disponible sugiere que la viscosuplementación con ácido hialurónico puede ser coste-efectiva en pacientes seleccionados con artrosis de rodilla. Una revisión sistemática reciente de evaluaciones económicas (27 estudios; >5,7 millones de pacientes) observó resultados favorables frente al tratamiento conservador habitual. Estos resultados se basaron, en parte, en la menor utilización de medicación de rescate o corticoides intraarticulares y en el posible retraso de la artroplastia total de rodilla, con el ahorro sanitario asociado. Este aspecto también ha sido señalado en un análisis español en pacientes candidatos a prótesis²⁰⁻²².

En las formulaciones de larga duración, la menor necesidad de infiltraciones y visitas podría mejorar la eficiencia, siempre que se mantenga el beneficio clínico. Por otra parte, cabe mencionar que buena parte de la evidencia específica procede de productos concretos, modelos económicos y estudios observacionales, en gran medida estadounidenses y, en algunos casos, con financiación industrial. Por ello, no conviene extrapolar esto automáticamente a todas las formulaciones e indicaciones.

Evidencia general

En términos generales, la evidencia disponible muestra que el AH intraarticular proporciona un beneficio sintomático de magnitud leve a moderada, reflejado en una reducción del dolor y una mejoría de la función, especialmente en pacientes con artrosis leve o moderada. La evidencia clínica disponible no permite considerar el AH un tratamiento reparador ni regenerativo del cartílago²³⁻²⁶.

La interpretación de la evidencia disponible se ve condicionada por una importante heterogeneidad entre los estudios, derivada de diferencias en las poblaciones incluidas, los estadios de la enfermedad, las formulaciones empleadas, los protocolos de administración y otros factores metodológicos. Esto dificulta la comparación entre estudios, haciendo más difícil la formulación de recomendaciones firmes²⁷.

La evidencia es claramente más amplia en la artrosis de rodilla, seguida de la cadera, donde el número de estudios es menor y la incertidumbre es mayor. En el resto de las articulaciones predominan estudios con menor potencia estadística y menos concluyentes. Se presenta a continuación la evidencia en función de las diversas articulaciones donde su uso es más frecuente.

Utilización de ácido hialurónico intraarticular en la rodilla

La artrosis de rodilla es una de las enfermedades más prevalentes del aparato locomotor, pudiendo afectar hasta al 10 % de la población, con una prevalencia en claro aumento. Los cambios en las condiciones de vida, el sobrepeso, la vida sedentaria y el aumento de la expectativa vital son ejemplos de factores que influyen en este hecho²⁸. El abordaje dependerá de las características y expectativas del paciente, pero también del contexto asistencial y de la disponibilidad de recursos.

El primer escalón de tratamiento son las terapias conservadoras, con fármacos por vía oral o sistémica, fisioterapia, cambio de hábitos de vida y peso, y la introducción de diferentes sustancias en el espacio intraarticular. El avance de los síntomas a pesar de estos abordajes puede abocar, finalmente, a la intervención quirúrgica, siendo su paradigma la artroplastia total de rodilla. Uno de los desenlaces evaluados en diversos estudios observacionales, justamente, ha sido el posible retraso en la necesidad de artroplastia total de rodilla²¹.

Para interpretar las recomendaciones basadas en ensayos clínicos, es útil considerar el perfil del “paciente tipo” incluido en dichos estudios. En el análisis de una revisión sistemática, se observó que la edad media era de 62 años, con predominio moderado de mujeres, en su mayoría con artrosis leve o moderada. Los resultados se evaluaron principalmente mediante WOMAC y EVA, habitualmente con cuantificación de resultados a seguimientos inferiores a 6 meses. Ello debe tenerse en cuenta al extrapolar los hallazgos a pacientes con artrosis avanzada o al valorar efectos a más largo plazo²⁹.

AH intraarticular en rodilla: evidencia clínica global

La eficacia del AH intraarticular en la artrosis de rodilla puede considerarse moderada, principalmente en términos de reducción del dolor y mejora de la función. Los ensayos clínicos y metaanálisis han mostrado un tamaño del efecto frente a placebo de aproximadamente 0,3–0,4 en escalas como WOMAC y EVA, compatible con un beneficio clínico de pequeño a moderado²⁴. En un ensayo aleatorizado frente a placebo que evaluó ciclos repetidos de AH, se observaron mejorías clínicas y un efecto remanente durante al menos un año después del último ciclo de tratamiento³⁰.

Una revisión paraguas o “*umbrella review*” analizó 22 revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el AH intraarticular frente a placebo. Veinte de las 22 revisiones identificaron mejoras estadísticamente significativas del dolor o la función. Aunque 14 fueron calificadas como de calidad críticamente baja, las cinco revisiones de calidad alta o moderada también identificaron beneficios estadísticamente significativos. Los autores concluyeron que la evidencia respalda la eficacia sintomática del AH, pero destacaron la necesidad de estandarizar las metodologías para facilitar una comparación fiable de los resultados³¹.

La comparación entre formulaciones es poco concluyente. Algunos estudios han descrito una mayor duración del beneficio con preparados reticulados o de mayor peso molecular, mientras que otros no han observado diferencias consistentes. En conjunto, la evidencia no permite afirmar de forma consistente la superioridad general de una formulación sobre otra^{7,23,29,32–40}. Por ende, la interpretación debe hacerse para cada producto y pauta concretos.

También se ha estudiado el número de infiltraciones, sin que pueda establecerse de forma concluyente la superioridad de una dosis única frente a pautas de tres o cinco inyecciones semanales. En la elección de la pauta deben considerarse, además de la eficacia y la seguridad del preparado, la carga asistencial derivada del número de visitas, así como las preferencias del paciente³⁴.

AH intraarticular en la rodilla: comparación con otros tratamientos

En comparación con los corticoides intraarticulares, el AH suele presentar un inicio de acción más gradual. Los corticoides pueden ofrecer mayor alivio durante las primeras semanas, mientras que a partir de aproximadamente la cuarta a octava semana los resultados tienden a igualarse o a favorecer al AH, cuyo beneficio puede mantenerse durante varios meses. Este patrón temporal se ha descrito en distintas revisiones y metaanálisis, aunque la heterogeneidad de los estudios impide fijar con precisión la magnitud y la duración comparativas del efecto^{30,41-45}.

La eficacia del AH frente al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se ha considerado en algunos casos equivalente tanto en disminución del dolor como en las escalas de función, pero la infiltración del AH muestra un perfil más seguro respecto a los eventos adversos gastrointestinales⁴⁶⁻⁴⁸. En comparación con AINE orales, incluido el subgrupo de inhibidores selectivos de la COX-2, el AH intraarticular puede ofrecer un beneficio sintomático comparable en determinados momentos del seguimiento. Una ventaja potencial es la evitación de parte de la toxicidad sistémica asociada a estos fármacos. En una revisión Cochrane, la viscosuplementación se asoció con mejoras del dolor y la función entre las 5 y 13 semanas posteriores a la infiltración⁴⁴.

La comparación de la infiltración de PRP y AH ha mostrado resultados heterogéneos y no permite establecer conclusiones firmes sobre la superioridad de una estrategia sobre la otra. El AH cuenta con una base de evidencia más amplia y una mayor trayectoria de uso clínico en artrosis, si bien la indicación debe individualizarse. También se ha propuesto la combinación de ambas preparaciones, con resultados prometedores que requieren confirmación^{2,49}.

El AH ha demostrado un perfil de seguridad globalmente muy favorable a través de los diversos estudios. El evento adverso más frecuente en rodilla es el dolor leve en el punto de infiltración. Efectos menos habituales pero más intensos son la sensación de hinchazón, derrame articular y artritis pseudoséptica, siendo posiblemente más frecuentes, pero igualmente raros, con determinados preparados de peso molecular elevado en torno a los 6.000 kDa. Las reacciones alérgicas son extremadamente raras⁵⁰⁻⁵³.

AH intraarticular en la rodilla: eficacia

Los hallazgos de eficacia son heterogéneos y pueden depender tanto del contexto clínico como de la metodología del estudio. Las conclusiones divergentes reflejan diferencias fundamentales en la calidad de los estudios y los umbrales de medición de resultados.

La menor gravedad radiográfica es uno de los predictores de respuesta descritos con mayor consistencia: los pacientes con grados I-II de Kellgren-Lawrence tienden a responder mejor que aquellos con

grados de gonartrosis más avanzada, de III–IV. Algunos análisis han descrito una posible respuesta más favorable en determinados grupos de pacientes de edad mayor a 65 años^{54,55}.

Los tamaños de efecto máximos reportados de 0,46 en la semana 8 y las trayectorias temporales con beneficios entre las semanas 4 y 24 en un estudio apuntan a efectos clínicos medibles en periodos concretos³⁰. Estudios que hallaron efectos nulos o menores pudieron hacerlo en poblaciones o momentos con escaso efecto del AH, por ejemplo con enfermedad avanzada. No solo el enfoque terapéutico, sino también la adecuada selección de pacientes, influirá en los resultados⁵⁶.

Un estudio centrado únicamente en ensayos de metodología rigurosa, con evaluación ciega de la asignación a los grupos y de los resultados, y análisis por intención de tratar, halló efectos por debajo del umbral de significación clínica en la escala EVA⁵¹. Por su parte, en estudios con criterios de calidad o umbrales de significación clínica menos restrictivos, puede observarse tendencia a informar de más hallazgos positivos. Al respecto, debe considerarse la posibilidad de sesgo de publicación y la elevada presencia de patrocinio industrial en este campo. Ambos factores justifican mantener una interpretación prudente de los resultados^{24,26,56}.

Recomendaciones de otras guías clínicas

A pesar de que hay resultados positivos en diferentes ensayos clínicos y metaanálisis, algunas sociedades y autoridades se muestran renuentes a su uso como primera línea en el tratamiento de la artrosis. El uso de estrictos umbrales de efectividad, la heterogeneidad de los estudios, el efecto medible del placebo y los resultados a largo plazo poco concluyentes hacen que diversas entidades lo consideren un tratamiento de segunda línea y no lo recomienden para el uso general en la población.

Hay, no obstante, otras sociedades que recomiendan su uso de manera general, siendo una de las piezas importantes en el arsenal terapéutico de la artrosis de rodilla. La disparidad de recomendaciones podría reflejar no solo aspectos científicos, sino también aspectos asociados a la política de reembolso en algunos países, la facilidad o no del acceso a programas de rehabilitación, estudios de coste-efectividad colectiva de las terapias o divergencias geográficas²⁹ (**TABLA 1**).

AH intraarticular tras artroscopia de rodilla

Un escenario específico es el uso de ácido hialurónico tras la artroscopia de rodilla, planteado como tratamiento coadyuvante para el control sintomático durante el periodo postoperatorio. El tratamiento del dolor tras la cirugía artroscópica permite una movilización y rehabilitación tempranas. Pueden emplearse diferentes analgésicos para el control del dolor a corto plazo, aunque se han descrito algunos acontecimientos adversos derivados de su uso^{66,67}.

Durante la artroscopia de rodilla, el líquido sinovial es desplazado y diluido por el líquido de irrigación. Posteriormente a la intervención, este se repone progresivamente mediante producción endógena. El líquido de irrigación facilita la eliminación de residuos, pero diluye el AH existente que lubrica y recubre los tejidos articulares. Estudios experimentales apuntan a que determinadas soluciones de

Organización	Recomendación hasta 2024
AAOS (Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos) ^{7,57}	Mantiene recomendación en contra del uso rutinario. Puede considerarse en subgrupos específicos que no respondan a otras terapias conservadoras.
Sociedad Suiza de Reumatología / DGOU (Alemania) ⁵⁸	Postura cautelosa. Señalan posibles beneficios, enfatizando necesidad de ensayos clínicos robustos y mejor estandarización metodológica.
ACR (Colegio Americano de Reumatología) ⁶	Recomendación condicional en contra. Tras respuesta insuficiente a otras alternativas, posible valorar AH mediante decisión compartida.
AMSSM (Sociedad Americana de Medicina del Deporte) ⁵⁹	Apoya uso en pacientes activos y deportistas para mantener la función articular y retrasar cirugía.
ICRS (Sociedad Internacional de Regeneración del Cartilago y Preservación Articular) ⁶⁰	Respaldo a uso temprano en artrosis leve a moderada con objeto de preservar articulación y retrasar cirugías.
EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) ⁶¹	Sin recomendación firme a favor o en contra. Enfatiza individualización del tratamiento según paciente.
ESCEO (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases) ³	Respaldo a uso como tratamiento de segunda línea en artrosis leve a moderada, especialmente cuando AINE están contraindicados o no son eficaces.
ISIAT (The International Symposium on Intra-Articular Treatment) ⁶⁰	Recomienda en artrosis leve-moderada. Promueve innovación en formulaciones híbridas y armonización de criterios clínicos.
LatinVisco ⁶²	Recomienda AH en estadio I, II y III de artrosis de rodilla (1A); valoración en estadio IV. Considerado eficaz, seguro y de perfil de coste-efectividad superior a corticosteroides.
SIOT (The Italian Society of Orthopaedic Surgery) ⁶³	Apoya uso de AH, sobre todo en combinación con terapias como PRP. Destaca su perfil de seguridad a largo plazo.
OARSI (Osteoarthritis Research Society International) ⁵	Recomendación condicional. Reconoce heterogeneidad en respuesta clínica. Enfatiza necesidad de mejor estratificación fenotípica.
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ⁶⁴	No recomienda uso rutinario por falta de evidencia consistente de eficacia clínica y coste-efectividad.
SFR (Société Française de Rhumatologie) ⁶⁵	Recomienda AH para alivio sintomático en artrosis de rodilla con mínima efusión; sin atribución de efecto condroprotector.

TABLA 1 Recopilación de recomendaciones basada en la información examinada por los autores.

irrigación pueden tener efectos negativos sobre el metabolismo y la estructura del cartilago articular. Otros han descrito alteraciones en la dinámica del AH y en los mediadores inflamatorios⁶⁸⁻⁷².

Así, en el periodo posoperatorio, el AH se ha propuesto como tratamiento coadyuvante para contribuir a restaurar las propiedades reológicas del entorno articular, a controlar el dolor y el derrame, y a modular la respuesta inflamatoria. Al respecto, algunos estudios han comunicado menor dolor o derrame, menor consumo de analgésicos y mejora funcional. Algunos metaanálisis han descrito una reducción del dolor con el movimiento y señales de mejoría funcional en los estudios analizados, si bien existe heterogeneidad en los resultados^{68,73-76}.

Se han descrito posibles beneficios sintomáticos y funcionales al combinar el desbridamiento artroscópico con hialuronato de sodio, aunque con limitaciones metodológicas en los estudios^{73,74,77,78}. Varios ensayos clínicos han descrito mejorías en el dolor y/o la función con la administración de AH tras distintos procedimientos artroscópicos, incluyendo el desbridamiento y la menisectomía^{76,79-86}.

Un estudio piloto mostraba como determinadas pautas de AH obtenían resultados más favorables que el PRP, si bien el reducido tamaño muestral limita la generalización de estos resultados⁷⁹.

En suma, la administración de AH intraarticular puede contribuir a la recuperación posoperatoria en determinados pacientes y escenarios, si bien la evidencia no permite confirmar un beneficio generalizado. No existe, por otra parte, consenso sobre el momento de administración ni el número de inyecciones. Así, se requieren estudios adicionales para definir la pauta óptima e identificar los pacientes y escenarios quirúrgicos óptimos para un beneficio clínicamente relevante.

AH intraarticular en la rodilla: claves clínicas

En artrosis de rodilla, el AH intraarticular ofrece un beneficio sintomático leve-moderado, especialmente en pacientes con artrosis leve-moderada y, en determinados contextos, en algunos perfiles de pacientes de mayor edad, respuesta insuficiente a tratamiento conservador o contraindicación o intolerancia a ALNE. En escenarios como el periodo posoperatorio tras una artroscopia, el AH también se ha investigado como estrategia complementaria, con posibles beneficios sintomáticos y/o funcionales.

La duración del beneficio en artrosis de rodilla es muy variable entre preparados. Su efecto suele observarse entre las semanas 4 y 26, con máximo beneficio alrededor de la semana 8. No obstante, determinados estudios realizados con preparados específicos han mostrado persistencia del beneficio clínico hasta los 12 meses. Presenta un perfil de seguridad favorable, con eventos adversos generalmente locales y transitorios. La variabilidad de efecto se ve influida por la formulación, el peso molecular, la reticulación, la concentración y la pauta de administración. La duración esperada del efecto debe interpretarse en base a cada producto concreto según sus instrucciones de uso (IFU) y la evidencia clínica propia.

Estudios observacionales han descrito una asociación entre la viscosuplementación y un mayor tiempo hasta la artroplastia total de rodilla, hallazgo que también se ha incorporado a determinadas evaluaciones económicas²⁰⁻²². Finalmente, dada la evidencia heterogénea, la elección de tratamiento y pauta debe valorarse de forma individualizada, considerando el grado de artrosis, comorbilidades, fenotipo clínico, carga asistencial y preferencias del paciente, y siempre como complemento de ejercicio, control ponderal y otras medidas no farmacológicas.

Ácido hialurónico intraarticular en artrosis de cadera

La artrosis de la cadera es una enfermedad degenerativa y progresiva que afecta a la articulación y al espacio periarticular, provocando dolor, restricción de la actividad y alteración de sus parámetros funcionales. La clínica articular puede estar presente en el 10 % de la población adulta de los países industrializados, y las alteraciones radiológicas pueden encontrarse hasta en el 17 % de dicha población^{87,88}.

El tratamiento conservador de la artrosis de cadera incluye ejercicio, medidas físicas y tratamiento analgésico o antiinflamatorio, cuando está indicado. El AH intraarticular se ha estudiado como una opción infiltrativa en pacientes seleccionados, aunque con una base de evidencia más limitada y

heterogénea que en rodilla, de modo que la interpretación debe ser más cauta. Los estudios disponibles son menos numerosos y heterogéneos en cuanto a población, comparadores, preparados y desenlaces⁸⁹⁻⁹¹.

A ello se suma la mayor complejidad técnica de la infiltración de cadera. Al tratarse de una articulación profunda, la administración intraarticular suele requerir guía por imagen (ecografía o radioscopia) para mejorar la precisión del procedimiento^{92,93}. La descripción incompleta de la técnica en algunos estudios dificulta, además, la comparación y reproducibilidad de los resultados.

AH en artrosis de cadera: evidencia clínica

La reducción del dolor es el desenlace más estudiado, pero los resultados son heterogéneos. Diversos estudios han descrito mejorías del dolor y la función respecto al valor basal durante los primeros tres a seis meses. Sin embargo, la superioridad frente a placebo, anestésico local u otras infiltraciones no se ha demostrado de forma consistente⁹³⁻⁹⁸.

La utilización de analgésicos de rescate también ha mostrado resultados variables, desde ausencia de diferencias frente a placebo hasta reducciones relevantes del consumo en algunos estudios^{94,96,98}. Del mismo modo, la duración del beneficio oscila entre una mejoría escasa durante las primeras semanas y efectos mantenidos durante varios meses. Por su parte, la evidencia sobre un posible retraso de la artroplastia total de cadera es observacional y no permite establecer causalidad⁹¹.

Las escalas funcionales han mostrado un patrón similar al observado para el dolor, con mejorías a los tres y seis meses en algunos estudios, aunque sin una superioridad consistente frente a los comparadores^{94,96}. La respuesta parece ser más favorable en pacientes con artrosis leve o moderada que en enfermedad avanzada, aunque los datos no son uniformes⁹⁸⁻¹⁰⁰. Por ello, la selección debe basarse en el grado de artrosis, el perfil clínico, las comorbilidades y la respuesta a las medidas conservadoras.

Los datos de seguridad son escasos en los estudios revisados, pero de manera general se trata de una técnica segura, demostrando un perfil similar al placebo entre los grupos en un estudio. En otro, se observaron efectos adversos en menos del 5 % de los casos, entre los cuales, dolor moderado en la cadera o en el punto de punción, de rápida resolución, y sin efectos graves. Las infiltraciones ecoguiadas se mostraron más eficientes y seguras que las hechas por referencia anatómica^{94,96,101}.

AH en artrosis de cadera: comparación con otros tratamientos

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis sobre el uso de terapias intraarticulares en la artrosis de cadera, concluyó que la inyección IA de corticoide fue el tratamiento más eficaz en el alivio del dolor a los 3 meses, mientras que el placebo intraarticular produjo mayor reducción del dolor a los 6 meses, y las inyecciones de AH o PRP fueron superiores en la mejoría de la función cuando el tiempo de seguimiento llegó a los 6 meses. Sin embargo, este estudio presenta múltiples limitaciones; ácidos hialurónicos, PRP y corticoides diversos con diferentes dosis y periodos de evaluación, lo que debilita las conclusiones de los autores¹⁰². Esto subraya la necesidad de realizar más estudios clínicos con una metodología sólida sobre el uso del ácido hialurónico en artrosis de cadera.

En la comparativa frente al tratamiento con corticoides, se observa un comportamiento temporal similar al de la artrosis de rodilla. Los corticoides muestran una respuesta mayor en las primeras semanas. Por otra parte, en una comparativa a los 3-6 meses desde la administración, esta no es consistentemente favorable al AH, habiendo artículos que no muestran mejoría en los parámetros medidos a las 26 semanas, respecto al uso de corticoide^{99,103}. Otro de los focos de mayor estudio en los últimos años es la comparación con el PRP. En cadera la evidencia es limitada para ambas terapias y no permite establecer la superioridad de una sobre otra^{104,105}.

Entre las últimas actualizaciones sobre artrosis de cadera, la JOA (*Japanese Orthopaedic Association*), en su tercera edición de la guía de práctica clínica, considera que el ácido hialurónico es eficaz para el alivio del dolor y la mejora funcional a corto plazo, con un nivel "C" de evidencia y un nivel de acuerdo del 91,7 %¹⁰⁶. En las últimas recomendaciones de los expertos de Eurovisco (2026), el consenso unánime fue establecer que los estadios leves a moderados en artrosis de cadera constituyen el momento indicado para viscosuplementar¹⁰⁷.

AH en artrosis de cadera: claves clínicas

La evidencia sobre AH intraarticular en artrosis de cadera es heterogénea y no permite establecer conclusiones firmes. El beneficio parece depender del contexto clínico, con mejores resultados potenciales en pacientes seleccionados, especialmente con artrosis leve-moderada y respuesta insuficiente a medidas conservadoras.

La guía por imagen debe considerarse parte del estándar técnico por la profundidad de la articulación. Se necesitan estudios adicionales de calidad que estratifiquen por edad, grado de artrosis, técnica de administración y características del preparado. En este contexto, la adecuada selección individual del paciente, considerando el grado de artrosis, las características clínicas y las comorbilidades, resulta fundamental hasta disponer de estudios de mayor calidad metodológica.

Ácido hialurónico en tobillo: consideraciones generales

La artrosis de tobillo no se encuentra entre las localizaciones de mayor prevalencia de la artrosis (rodilla, mano, columna vertebral, cadera y temporomandibular), que concentran la mayor parte de la carga clínica de la enfermedad. Por ello, el número de estudios es muy reducido. Además, la vertiente postraumática o mecánica en el caso del tobillo parece superar a la etiología inflamatoria o degenerativa, haciendo que los resultados sean muy heterogéneos entre estudios¹⁰⁸ (**TABLA 2**).

AH en tobillo: evidencia

La evidencia disponible procede en gran medida de estudios pequeños, heterogéneos y con limitaciones metodológicas, muchos de ellos publicados hace más de una década, lo que dificulta extraer conclusiones firmes. No obstante, los estudios realizados en series de casos sí suelen mostrar resultados positivos con el uso de AH en el tobillo (**TABLA 3**).

Uno de ellos analizó seis ensayos controlados aleatorizados (145 pacientes tratados con AH, frente a 129 controles), sin encontrar diferencias significativas en las puntuaciones de dolor, en los

Autor	Año	n	Edad	Guía	Régimen	Seguimiento	Resultados
Mei-Dan ¹⁰⁹	2010	15	43	No	1/sem x5	7 meses	Mejoría dolor y función
Sun ¹¹⁰	2006	75	50	No	1/sem x5	6 meses	Mejoría significativa
Luciani ¹¹¹	2008	21	45	No	1/sem x3	18 meses	Beneficio sostenido
Witteveen ¹¹²	2015	55	41	No	1–2 dosis	6–9 meses	Mejoría clínica
Witteveen ¹¹³	2010	26	43	No	1–3 dosis	6 meses	Respuesta dosis-dependiente

TABLA 2 Síntesis basada en la evidencia examinada por los autores. Los productos empleados y sus pesos moleculares pueden diferir entre estudios.

Estudio	Año	Diseño	n	Intervención	Seguimiento	Escala	Conclusión
Salk et al. ¹¹⁷	2006	RCT doble ciego	20	HA 1 ml/sem x5 vs. salino	6 meses	AOS	Mejoría en ambos grupos; sin superioridad clara
Cohen et al. ¹¹⁸	2008	RCT doble ciego	30	HA 2 ml/sem x5 vs. salino	3 meses	AOS	Mejoría significativa vs placebo
Karatosun et al. ¹¹⁹	2008	RCT	30	HA 3 inyecciones vs. ejercicio	12 meses	AOFAS	Sin diferencias significativas
Carpenter et al. ¹²⁰	2008	Ensayo clínico	26	Artroscopia + Hylan G-F20 vs. artroscopia	13 meses	Dolor	Beneficio moderado adicional
DeGroot et al. ¹²¹	2012	RCT doble ciego	64	HA dosis única 2.5 ml vs. salino	12 semanas	AOFAS	No superioridad frente a placebo
Woo et al. ¹²²	2025	RCT	135	CS + HA vs. CS	12 semanas	AOS	Mejoría mayor en grupo combinado
Tham et al. ¹¹⁴	2026	Meta-análisis de RCTs (Nivel I)	n agregado variable	HA intraarticular (diversas pautas) vs. Placebo / controles activos	6–12 meses	EVA, AOS, AOFAS	Evidencia limitada; no beneficio clínicamente significativo frente a controles

TABLA 3 Síntesis basada en la evidencia examinada por los autores. Los productos empleados y sus pesos moleculares pueden diferir entre estudios.

resultados funcionales (AOFAS) ni en las puntuaciones de la escala de osteoartritis de tobillo (AOS). Otro combinó datos de dos ensayos clínicos (con un total de 45 participantes), mostrando una reducción de tan solo el 12 % en las puntuaciones de la AOS a los 6 meses, con un beneficio clínicamente incierto. Mientras, otro encontró que el efecto placebo representó hasta el 87 % del alivio del dolor observado^{113–115}.

La revisión Cochrane en 2017 afirmaba que no existen datos suficientes para establecer guías sobre el uso de ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de tobillo, debido a la baja calidad de la evidencia derivada de muestras pequeñas en los estudios y a limitaciones metodológicas. El AH podría, no obstante, recomendarse de forma condicional para pacientes que no responden a analgésicos, pero se requiere más investigación para determinar su eficacia y la dosis óptima¹¹⁶.

En la artrosis de tobillo, la guía de la AAOS (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*) especifica que el ácido hialurónico intraarticular en monoterapia no se recomienda de forma general. No

obstante, señala que puede existir un beneficio en la mejora del dolor y la función a corto plazo mediante la combinación de AH con corticosteroides¹²³.

Cabe preguntarse por qué el tobillo, similar a la rodilla y la cadera en cuanto a la naturaleza histológica de sus tejidos, permanece opaco a la extracción de conclusiones. Abate y colaboradores han propuesto explicaciones relacionadas con las particularidades anatómicas y biomecánicas del tobillo. Este soporta cargas muy elevadas, de hasta cuatro veces el peso corporal durante la marcha, y su cartílago presenta características estructurales específicas. Al rebasar cierto umbral de patología, el compromiso subcondral puede ser significativo. Además, el dolor no depende solo del cartílago, sino de estructuras profundas altamente innervadas¹⁰⁸.

Entre los factores que contribuyen a la baja evidencia se halla la escasez de estudios disponibles, con pocos pacientes, heterogeneidad en cuanto a los preparados empleados o el número de infiltraciones, y variabilidad en la duración del seguimiento y las escalas de evaluación. Varias series de casos sí describen mejoría del dolor y la función, pero los ensayos controlados aleatorizados no demuestran diferencias significativas frente a placebo, ejercicio terapéutico o incluso lavado artroscópico. Además, muchos estudios presentan limitaciones metodológicas relevantes, como problemas de aleatorización o poca robustez estadística¹⁰⁸.

Otro aspecto es que la mayoría de los pacientes estudiados presentan artrosis postraumática. En estos casos, el problema no es solo degenerativo sino también mecánico: alteraciones del alineamiento, inestabilidad residual o secuelas de fracturas pueden perpetuar la sobrecarga articular. Así, la viscosuplementación podría no corregir estos factores biomecánicos subyacentes, potencialmente limitando su impacto clínico. Los autores subrayan también un aspecto técnico potencialmente relevante: la mayoría de las infiltraciones en dichos estudios fueron sin guía por imagen¹⁰⁸.

AH en tobillo: claves clínicas

La evidencia científica disponible sobre el uso del ácido hialurónico intraarticular en la artrosis de tobillo sigue siendo limitada y heterogénea. Aunque existe un fundamento biológico que respalda su efecto viscoelástico, los estudios clínicos no han podido demostrar de manera consistente una superioridad clara frente a placebo u otras intervenciones conservadoras.

Uso de ácido hialurónico en el miembro superior

Las articulaciones del miembro superior se caracterizan por su capacidad de movimiento, y no por su capacidad para soportar cargas. Al trabajar con presiones o tensiones más constantes, no cuentan con la presión cambiante de la carga, como en el caso de la rodilla, la cadera o el tobillo.

En conjunto, la evidencia sobre el AH en el miembro superior se concentra principalmente en la articulación glenohumeral, la capsulitis adhesiva y la articulación trapeciometacarpiana. Son entidades que deben analizarse por separado, porque difieren en su fisiopatología, en la localización de la infiltración y en los objetivos terapéuticos.

Un mecanismo de acción planteado como relevante en la capsulitis adhesiva u “hombro congelado” es la distensión capsular, además de los aspectos biológicos. En el caso de la mano, el foco puede centrarse, en particular, en la articulación trapeciometacarpiana⁹³.

En todo caso, globalmente, la evidencia científica al respecto aparece como poco robusta y, en algunos casos, sesgada por la heterogeneidad de los planteamientos de los estudios.

AH en la mano y rizartrrosis

La artrosis de la articulación trapezometacarpiana, o rizartrrosis, es frecuente en mujeres posmenopáusicas y puede ser altamente incapacitante. Puede afectar hasta al 5 % de la población mundial, sobre todo a mujeres mayores de 50 años. El tratamiento inicial debe basarse en medidas conservadoras, incluyendo educación, ortesis, ejercicios, analgésicos y antiinflamatorios tópicos. No obstante, estas estrategias, útiles en fases iniciales, pueden ser insuficientes en enfermedad más avanzada o persistente. Al respecto, estudios recientes han evaluado el uso de inyecciones de AH, PRP, CS, dextrosa, terapias manuales y ortesis^{6,124-126}.

En cuanto a la reducción del dolor por viscosuplementación empleando AH, hay estudios que muestran una disminución entre las primeras 4 y 12 semanas, en algunos casos hasta las 24 semanas, independientemente del número de dosis¹²⁷⁻¹³⁰. Según otros estudios, el uso combinado de AH y corticoides en el tratamiento de la rizartrrosis no solo sería capaz de mejorar el dolor durante la actividad, sino que podría retrasar la necesidad de nuevas infiltraciones en comparación con el uso de corticoides en monoterapia¹³¹. Existen resultados más homogéneos y esperanzadores en las escalas funcionales y de fuerza de la pinza de la mano, aunque no siempre con significación estadística. Sigue siendo necesario, asimismo, investigar el efecto sinérgico del AH en combinación con otras terapias no quirúrgicas¹²⁶⁻¹³⁰.

Pese a no mostrar siempre superioridad frente a otras terapias, el perfil de seguridad favorable del AH y su acción específica sobre la articulación lo convierten en una opción terapéutica relevante, especialmente en pacientes que prefieren alternativas menos invasivas.

AH en articulación glenohumeral

Aunque el dolor de hombro puede afectar al 5-20 % de la población adulta, la prevalencia de la artrosis primaria de la articulación glenohumeral puede ser mucho menor. El tratamiento inicial es sintomático, junto con rehabilitación, produciendo buenos resultados. En fases finales, la artroplastia puede suponer una mejoría, si bien los efectos secundarios de los analgésicos y el superior coste y la morbilidad de la cirugía hacen que la infiltración intraarticular de AH pueda ser una opción válida¹³²⁻¹³⁴.

Los resultados han evidenciado que las infiltraciones intraarticulares de AH pueden reducir el dolor respecto al valor basal y mejorar la función a corto-medio plazo (hasta 6 meses). La combinación de AH con fisioterapia mostró superioridad frente a fisioterapia aislada¹³⁵. Sin embargo, en determinados casos podría no haber diferencias frente a placebo (solución salina), lo que sugiere un papel para un posible efecto de hidrodistensión asociado al procedimiento¹³⁶.

La capsulitis adhesiva u hombro congelado, que representa del 1-5 % de la patología glenohumeral, no es una artrosis y debe diferenciarse de la enfermedad glenohumeral degenerativa. En esta entidad, el posible beneficio puede relacionarse tanto con el producto como con la distensión capsular asociada a la infiltración. Los metaanálisis disponibles no muestran una superioridad global consistente del AH frente a otros tratamientos, aunque se han descrito mejorías en determinados movimientos, como la rotación, en pacientes seleccionados¹³⁷⁻¹³⁹.

AH en miembro superior: claves clínicas

En resumen, las infiltraciones de AH en el miembro superior muestran, en general, un perfil de seguridad favorable, pero su eficacia depende de la indicación. En la artrosis glenohumeral y también en la rizartritis, pueden producir una mejoría sintomática en pacientes seleccionados, aunque la superioridad frente a placebo u otras terapias no es consistente. Por su parte, en la capsulitis adhesiva debe distinguirse entre el posible efecto del AH y el efecto mecánico de la distensión capsular. En todo caso, la indicación, la técnica y las expectativas deben individualizarse según la evidencia específica para cada articulación y producto.

Ácido hialurónico en la artrosis de la articulación temporomandibular

En la articulación temporomandibular (ATM), la artrosis provoca dolor, limitación funcional de la mandíbula y alteraciones en la mordida. Cuando los tratamientos conservadores no son efectivos, se recurre a procedimientos mínimamente invasivos como la artrocentesis con inyecciones de solución salina y AH. El uso de ortobiológicos, como el PRP y los productos derivados de células, está en evaluación por su potencial regenerativo. Según una revisión sistemática reciente, el AH mostró ser seguro y efectivo, aunque los ortobiológicos derivados de células presentan resultados prometedores que requieren estudios adicionales para confirmar su eficacia¹⁴⁰.

Por otro lado, el abordaje de la artrosis de la ATM es cada vez más relevante por su impacto en la calidad de vida y su alta prevalencia en pacientes jóvenes. Esto ha impulsado el interés en terapias regenerativas avanzadas como los concentrados de factores de crecimiento y las vesículas extracelulares circulantes, que son partículas biológicas de escala nanométrica que actúan como vehículos para comunicar células, transportando proteínas y ácidos nucleicos esenciales para la reparación tisular.

Estas terapias, aplicadas solas o combinadas con AH, se están investigando no solo para el alivio sintomático, sino también por su posible capacidad para favorecer la regeneración del hueso condilar. En este contexto, el uso de biomarcadores predictivos como la proteína C1QBP podría ser fundamental, ya que su presencia en las vesículas permitiría medir la eficacia del tratamiento y el retorno a la homeostasis articular al facilitar la eliminación de forma selectiva de las células dañadas (senescentes) que perpetúan la inflamación¹⁴¹⁻¹⁴³. No obstante, se trata de estrategias emergentes, cuyos resultados clínicos iniciales requieren confirmación, mayor seguimiento y estandarización de la preparación y administración de estos productos.

En síntesis: La evidencia clínica sobre el AH intraarticular es más amplia y consistente en la artrosis de rodilla. Puede en esa localización proporcionar un beneficio sintomático sobre el dolor y la función, especialmente en pacientes seleccionados con artrosis leve o moderada, y con un perfil de seguridad generalmente favorable. En cadera y, especialmente, en otras localizaciones, la evidencia es más limitada y heterogénea, por lo que los resultados no deben extrapolarse automáticamente entre articulaciones, preparados o pautas de administración.

El objetivo clínico del AH es fundamentalmente sintomático y la evidencia disponible no permite atribuirle un efecto reparador o regenerativo del cartílago. Su utilización, en todo caso, debe integrarse en una estrategia terapéutica multimodal e individualizarse según la localización, el grado de artrosis, el perfil clínico y las comorbilidades, la respuesta a tratamientos previos, las características y evidencia del preparado y las preferencias del paciente.

Bibliografía

1. Henrotin, Y. *et al.* Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **45**, 140–149 (2015).
2. Conrozier, T. *et al.* EUROVISCO Consensus Guidelines for the Use of Hyaluronic Acid Viscosupplementation in Knee Osteoarthritis Based on Patient Characteristics. *CARTILAGE* **16**, 438–452 (2025).
3. Bruyère, O. *et al.* An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* **49**, 337–350 (2019).
4. Overton, C., Nelson, A. E. & Neogi, T. Osteoarthritis Treatment Guidelines from Six Professional Societies: Similarities and Differences. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **48**, 637–657 (2022).
5. Bannuru, R. R. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **27**, 1578–1589 (2019).
6. Kolasinski, S. L. *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* **72**, 220–233 (2020).
7. Brophy, R. H. & Fillingham, Y. A. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **30**, e721–e729 (2022).
8. Rees, H. W. & Barba, M. AAOS Clinical Practice Guideline: Management of Osteoarthritis of the Hip. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **28**, e292–e294 (2020).
9. Khazzam, M. S. & Pearl, M. L. AAOS Clinical Practice Guideline: Management of Glenohumeral Joint Osteoarthritis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **28**, 790–794 (2020).
10. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration *et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* **382**, 769–779 (2013).
11. Johnson, V. L. & Hunter, D. J. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **28**, 5–15 (2014).
12. Wicki, J., Droz, M., Cirafici, L. & Vallotton, M. B. Acute adrenal crisis in a patient treated with intraarticular steroid therapy. *J. Rheumatol.* **27**, 510–511 (2000).
13. Younes, M. *et al.* Systemic effects of epidural and intra-articular glucocorticoid injections in diabetic and non-diabetic patients. *Joint Bone Spine* **74**, 472–476 (2007).
14. Choudhry, M. N., Malik, R. A. & Charalambous, C. P. Blood Glucose Levels Following Intra-Articular Steroid Injections in Patients with Diabetes: A Systematic Review. *JBJS Rev.* **4**, e5 (2016).
15. Van Spil, W. E., Kubassova, O., Boesen, M., Bay-Jensen, A.-C. & Mobasheri, A. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem. Pharmacol.* **165**, 41–48 (2019).
16. Bruyère, O. *et al.* An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* **44**, 253–263 (2014).

17. Phillips, M. *et al.* A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. *Orthop. J. Sports Med.* **9**, 23259671211030272 (2021).
18. Bennell, K. L., Hunter, D. J. & Paterson, K. L. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **19**, 24 (2017).
19. Delanois, R. E. *et al.* Biologic Therapies for the Treatment of Knee Osteoarthritis: An Updated Systematic Review. *J. Arthroplasty* **37**, 2480–2506 (2022).
20. Ranawat, A. *et al.* Health Economic Assessments of Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Adv. Ther.* **41**, 65–81 (2024).
21. Altman, R. *et al.* Association between Hyaluronic Acid Injections and Time-to-Total Knee Replacement Surgery. *J. Knee Surg.* **29**, 564–570 (2016).
22. Mar, J., Romero Jurado, M., Arrospeide, A., Enrique Fidalgo, A. & Soler López, B. [Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis]. *Rev. Espanola Cirugia Ortop. Traumatol.* **57**, 6–14 (2013).
23. Lo, G. H., LaValley, M., McAlindon, T. & Felson, D. T. Intra-articular Hyaluronic Acid in Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis. *JAMA* **290**, 3115 (2003).
24. Bannuru, R. R., Natov, N. S., Dasi, U. R., Schmid, C. H. & McAlindon, T. E. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* **19**, 611–619 (2011).
25. Migliore, A. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.1.031> (2015) doi:10.11138/ccmbm/2015.12.1.031.
26. Altman, R., Manjoo, A., Fierlinger, A., Niazi, F. & Nicholls, M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet. Disord.* **16**, 321 (2015).
27. Punzi, L. The complexity of the mechanisms of action of hyaluronan in joint diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* **19**, 242–246 (2001).
28. Zhang, Y. & Jordan, J. M. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clin. Geriatr. Med.* **26**, 355–369 (2010).
29. Glinkowski, W. M. & Tomaszewski, W. Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review. *J. Clin. Med.* **14**, 1272 (2025).
30. Navarro-Sarabia, F. *et al.* A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 1957–1962 (2011).
31. Bruyère, O., Alokail, M., Al-Daghri, N., Reginster, J.-Y. & Sabico, S. Effects of intra-articular hyaluronic acid injections on pain and function in patients with knee osteoarthritis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Maturitas* **203**, 108779 (2025).
32. Henrotin, Y. *et al.* EUROVISCO Guidelines for the Design and Conduct of Clinical Trials Assessing the Disease-Modifying Effect of Knee Viscosupplementation. *CARTILAGE* **11**, 60–70 (2020).
33. Conrozier, T. *et al.* Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. The contribution of EUROVISCO group. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **13**, 1759720X211018605 (2021).
34. Blanco, F. J., Gavín, C., Caracuel, M. Á. & Formigo-Couceiro, J. El ácido hialurónico de uso intrarticular en España: una revisión narrativa. *Multidiscip. Pain J.* <https://doi.org/10.20986/mpj.2022.1039/2022> (2022) doi:10.20986/mpj.2022.1039/2022.
35. Aviad, A. D. & Houpt, J. B. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? *J. Rheumatol.* **21**, 297–301 (1994).
36. Polache Vengud, J., Selva Otaolaurruchi, J., Cortés Botella, J., García Salom, P. & García Monsalve, A. Viscosuplementación: revisión de los diferentes hialuronatos en España. *Farm. Hosp.* **24**, 371–376 (2000).
37. Raman, R. *et al.* Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – A prospective randomized clinical trial. *The Knee* **15**, 318–324 (2008).
38. Wobig, M. *et al.* The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of Hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin. Ther.* **21**, 1549–1562 (1999).
39. Atamaz, F., Kirazli, Y. & Akkoc, Y. A comparison of two different intra-articular hyaluronan drugs and physical therapy in the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol. Int.* **26**, 873–878 (2006).
40. Gigis, I., Fotiadis, E., Nenopoulos, A., Tsitias, K. & Hatzokos, I. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Hippokratia* **20**, 26–31 (2016).

41. Anil, U. *et al.* The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *The Knee* **32**, 173–182 (2021).
42. Concoff, A. *et al.* A Comparison of Treatment Effects for Nonsurgical Therapies and the Minimum Clinically Important Difference in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *JBJS Rev.* **7**, e5–e5 (2019).
43. Campbell, K. A. *et al.* Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy* **31**, 2036 (2015).
44. Bellamy, N. *et al.* Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) CD005321 (John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2005). doi:10.1002/14651858.CD005321.
45. Bellamy, N. *et al.* Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, (2006).
46. Maheu, E., Rannou, F. & Reginster, J.-Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin. Arthritis Rheum.* **45**, S28–S33 (2016).
47. Miller, L. E., Fredericson, M. & Altman, R. D. Hyaluronic Acid Injections or Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Orthop. J. Sports Med.* **8**, 2325967119897909 (2020).
48. Wu, Y.-Z. *et al.* Molecular Weight of Hyaluronic Acid Has Major Influence on Its Efficacy and Safety for Viscosupplementation in Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CARTILAGE* **13**, 169S–184S (2021).
49. Raeissadat, S. A. *et al.* The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* **22**, 134 (2021).
50. Altman, R. D. & Moskowitz, R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J. Rheumatol.* **25**, 2203–2212 (1998).
51. Arrich, J. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Can. Med. Assoc. J.* **172**, 1039–1043 (2005).
52. Borrás-Verdera, A., Calcedo-Bernal, V., Ojeda-Levenfeld, J. & Clavel-Sainz, C. Eficacia y seguridad de una única inyección intraarticular de ácido hialurónico al 2% más manitol en artrosis de rodilla durante un periodo de 6 meses. *Rev. Esp. Cir. Ortopédica Traumatol.* **56**, 274–280 (2012).
53. Altman, R. D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P. & Schemitsch, E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am. J. Sports Med.* **44**, 2158–2165 (2016).
54. Bowman, E. N., Hallock, J. D., Throckmorton, T. W. & Azar, F. M. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: predictors of successful treatment. *Int. Orthop.* **42**, 733–740 (2018).
55. Chevalier, X. & Sheehan, B. Predictors of Clinical Benefit with Intra-articular Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis - A Narrative Review. *Curr. Rheumatol. Rev.* **20**, 379–387 (2024).
56. Wang, C.-T., Lin, J., Chang, C.-J., Lin, Y.-T. & Hou, S.-M. Therapeutic Effects of Hyaluronic Acid on Osteoarthritis of the Knee: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Bone Jt. Surg.* **86**, 538–545 (2004).
57. Srivastava, A. K. & Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee Work Group, Staff of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline Summary of Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **31**, 1211–1220 (2023).
58. Ossendorff, R., Thimm, D., Wirtz, D. C. & Schildberg, F. A. Methods of Conservative Intra-Articular Treatment for Osteoarthritis of the Hip and Knee. *Dtsch. Arzteblatt Int.* **120**, 575–581 (2023).
59. Trojian, T. H. *et al.* AMSSM Scientific Statement Concerning Viscosupplementation Injections for Knee Osteoarthritis: Importance for Individual Patient Outcomes. *Clin. J. Sport Med.* **26**, 1–11 (2016).
60. Migliore, A. *et al.* What We Should Expect from an Innovative Intra-Articular Hyaluronic Acid Product: Expert Opinion Based on a Comprehensive Review of the Literature. *J. Clin. Med.* **12**, 7422 (2023).
61. Uson, J. *et al.* EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann. Rheum. Dis.* **80**, 1299–1305 (2021).
62. Hamdan, P. C. *et al.* LatinVisco: A Latin American expert consensus on viscosupplementation for knee osteoarthritis. *Complement. Ther. Med.* **99**, 103385 (2026).
63. Pesare, E. *et al.* Italian Orthopaedic and Traumatology Society (SIOT) position statement on the non-surgical management of knee osteoarthritis. *J. Orthop. Traumatol.* **24**, 47 (2023).
64. *Osteoarthritis in over 16s: Diagnosis and Management.* (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London, 2022).

65. Sellam, J. *et al.* Recommandations de la Société française de rhumatologie sur la prise en charge pharmacologique de la gonarthrose. *Rev. Rhum.* **87**, 439–446 (2020).
66. Talu, G. K. *et al.* Comparison of efficacy of intraarticular application of tenoxicam, bupivacaine and tenoxicam: bupivacaine combination in arthroscopic knee surgery. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* **10**, 355–360 (2002).
67. Gonzales, J., Lovald, S. T., Lau, E. C. & Ong, K. L. Quantifying the Risk of Analgesic-Related Adverse Events After Knee Arthroscopy. *J. Surg. Orthop. Adv.* **25**, 215–221 (2016).
68. Thein, R., Haviv, B., Kidron, A. & Bronak, S. Intra-articular injection of hyaluronic acid following arthroscopic partial meniscectomy of the knee. *Orthopedics* **33**, 724 (2010).
69. Bulstra, S. K., Kuijjer, R., Eerdmans, P. & Linden, A. van der. The effect in vitro of irrigating solutions on intact rat articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. Br.* **76-B**, 468–470 (1994).
70. Cuéllar, V. G., Cuéllar, J. M., Kirsch, T. & Strauss, E. J. Correlation of Synovial Fluid Biomarkers With Cartilage Pathology and Associated Outcomes in Knee Arthroscopy. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* **32**, 475–485 (2016).
71. Kohlhof, H. *et al.* Single Molecule Microscopy Reveals an Increased Hyaluronan Diffusion Rate in Synovial Fluid from Knees Affected by Osteoarthritis. *Sci. Rep.* **6**, 21616 (2016).
72. Bigoni, M. *et al.* Characterization of synovial fluid cytokine profiles in chronic meniscal tear of the knee. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* **35**, 340–346 (2017).
73. Shen, D. *et al.* Efficacy of hyaluronic acid after knee arthroscopy: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* **50**, 860–865 (2018).
74. Yang, X., Liang, W., Li, J. & Liu, P. A meta-analysis and systematic review of the therapeutic effects of arthroscopy combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Ann. Palliat. Med.* **10**, 9859–9869 (2021).
75. Hamawandi, S. A. Use of hyaluronic acid injection after arthroscopic release in lateral patellar compression syndrome with degenerative cartilage changes: randomized control trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* **22**, 24 (2021).
76. Heybeli, N., Doral, M., Atay, Ö., Leblebicioğlu, G. & Üzümcügil, A. Intra-articular sodium hyaluronate injections after arthroscopic debridement for osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, controlled study. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* **42**, 221–227 (2008).
77. Yao, L., Cai, J., Li, J., Xiong, Y. & Li, J. Intra-articular injection of hyaluronic acid after arthroscopic surgery fails to provide additional benefit for symptomatic degenerative arthropathy patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *EFORT Open Rev.* **9**, 51–59 (2024).
78. Huang, L., Gu, Y., Quan, X., He, W. & Chen, L. Arthroscopic debridement combined with sodium hyaluronate injection for the treatment of senile knee osteoarthritis: a Meta-analysis of changes in pain, inflammatory factor, and joint function. *Chin. J. Tissue Eng. Res.* **25**, 4249–4256 (2021).
79. Trueba Vasavilbaso, C. *et al.* Benefits of different postoperative treatments in patients undergoing knee arthroscopic debridement. *Open Access Rheumatol. Res. Rev.* **9**, 171–179 (2017).
80. Mathies, B. Effects of Viscosel, a synovial fluid substitute, on recovery after arthroscopic partial meniscectomy and joint lavage. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* **14**, 32–39 (2006).
81. Hempfling, H. Intra-articular hyaluronic acid after knee arthroscopy: a two-year study. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* **15**, 537–546 (2007).
82. Chau, J. Y. M. *et al.* Hyaluronic acid instillation following arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a double-blinded, randomised controlled study. *J. Orthop. Surg.* **20**, 162–165 (2012).
83. Uluçay, C., Altıntaş, F., Uğutmen, E. & Beksaç, B. [The use of arthroscopic debridement and viscosupplementation in knee osteoarthritis]. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* **41**, 337–342 (2007).
84. Huskin, J. P. *et al.* Multicentre, prospective, open study to evaluate the safety and efficacy of hylan G-F 20 in knee osteoarthritis subjects presenting with pain following arthroscopic meniscectomy. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* **16**, 747–752 (2008).
85. Atay, T. *et al.* [The efficacy of low- and high-molecular-weight hyaluronic acid applications after arthroscopic debridement in patients with osteoarthritis of the knee]. *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* **42**, 228–233 (2008).
86. Westrich, G., Schaefer, S., Walcott-Sapp, S. & Lyman, S. Randomized prospective evaluation of adjuvant hyaluronic acid therapy administered after knee arthroscopy. *Am. J. Orthop.* **38**, 612–616 (2009).
87. Litwic, A., Edwards, M. H., Dennison, E. M. & Cooper, C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br. Med. Bull.* **105**, 185–199 (2013).

88. Bijlsma, J. W. J. & Knahr, K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **21**, 59–76 (2007).
89. Nouri, F., Babaei, M., Peydayesh, P., Esmaily, H. & Raeissadat, S. A. Comparison between the effects of ultrasound guided intra-articular injections of platelet-rich plasma (PRP), high molecular weight hyaluronic acid, and their combination in hip osteoarthritis: a randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* **23**, 856 (2022).
90. Salmon, J. H. *et al.* Health resource use and costs of symptomatic knee and/or hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **27**, 1011–1017 (2019).
91. Acuña, A. J., Samuel, L. T., Jeong, S. H., Emara, A. K. & Kamath, A. F. Viscosupplementation for hip osteoarthritis: Does systematic review of patient-reported outcome measures support use? *J. Orthop.* **21**, 137–149 (2020).
92. Khan, W. *et al.* Utility of Intra-articular Hip Injections for Femoroacetabular Impingement: A Systematic Review. *Orthop. J. Sports Med.* **3**, 2325967115601030 (2015).
93. Piccirilli, E. *et al.* Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscle Ligaments Tendons J.* **06**, 293 (2019).
94. Migliore, A. *et al.* Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Hyalubrix®) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Res. Ther.* **11**, R183 (2009).
95. Migliorini, F. *et al.* Intra-articular hyaluronic acid injections for hip osteoarthritis: a level I systematic review. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* **35**, 180 (2025).
96. Micu, M. C., Micu, A. & Bolboacă, S. D. Ultrasound-guided injection with hyaluronic acid in hip osteoarthritis: efficacy and safety in a real-life setting. *Clin. Rheumatol.* **41**, 2491–2498 (2022).
97. Zhao, Z., Ma, J. & Ma, X. Different Intra-articular Injections as Therapy for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arthroscopy* **36**, 1452 (2020).
98. Richette, P. *et al.* Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **60**, 824–830 (2009).
99. Vilabril, F., Rocha-Melo, J., Gonçalves, J. V., Vilaça-Costa, J. & Brito, I. Hip osteoarthritis treatment with intra-articular injections: hyaluronic acid versus glucocorticoid - a systematic review. *Acta Reumatol. Port.* **45**, 127–136 (2020).
100. Migliore, A. *et al.* Viscosupplementation: a suitable option for hip osteoarthritis in young adults. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **13**, 465–472 (2009).
101. Dagenais, S. Intra-articular hyaluronic acid (viscosupplementation) for hip osteoarthritis. *Issues Emerg. Health Technol.* 1–4 (2007).
102. Lei, T., Wang, Y., Li, M. & Hua, L. Clinical efficacy of multiple intra-articular injection for hip osteoarthritis. *Bone Jt. J.* **106-B**, 532–539 (2024).
103. Qvistgaard, E., Christensen, R., Torp-Pedersen, S. & Bliddal, H. Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline. *Osteoarthritis Cartilage* **14**, 163–170 (2006).
104. Belk, J. W. *et al.* Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Hip Osteoarthritis Yields Similarly Beneficial Short-Term Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Level I and II Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy* **38**, 2035–2046 (2022).
105. Gazendam, A., Ekhtiari, S., Bozzo, A., Phillips, M. & Bhandari, M. Intra-articular saline injection is as effective as corticosteroids, platelet-rich plasma and hyaluronic acid for hip osteoarthritis pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Sports Med.* **55**, 256–261 (2021).
106. Miyatake, K. *et al.* Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of osteoarthritis of the hip, 2024- the third edition- secondary publication. *J. Orthop. Sci. Off. J. Jpn. Orthop. Assoc.* **31**, 1–62 (2026).
107. Migliore, A. *et al.* EUROVISCO Recommendations for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in the Management of Hip Osteoarthritis. *Cartilage* 19476035251408602 (2026) doi:10.1177/19476035251408602.
108. Abate, M., Schiavone, C. & Salini, V. Hyaluronic acid in ankle osteoarthritis: why evidence of efficacy is still lacking? *Clin. Exp. Rheumatol.* **30**, 277–281 (2012).
109. Mei-Dan, O. *et al.* Treatment of osteoarthritis of the ankle by intra-articular injections of hyaluronic acid: a prospective study. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* **100**, 93–100 (2010).
110. Sun, S.-F. *et al.* Efficacy of intra-articular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the ankle: a prospective study. *Osteoarthritis Cartilage* **14**, 867–874 (2006).
111. Luciani, D., Cadossi, M., Tesei, F., Chiarello, E. & Giannini, S. Viscosupplementation for grade II osteoarthritis of the ankle: a prospective study at 18 months' follow-up. *Chir. Organi Mov.* **92**, 155–160 (2008).

112. Witteveen, A. G. H., Hofstad, C. J. & Kerkhoffs, G. M. M. J. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, CD010643 (2015).
113. Witteveen, A. G. H., Sierevelt, I. N., Blankevoort, L., Kerkhoffs, G. M. M. J. & van Dijk, C. N. Intra-articular sodium hyaluronate injections in the osteoarthritic ankle joint: effects, safety and dose dependency. *Foot Ankle Surg. Off. J. Eur. Soc. Foot Ankle Surg.* **16**, 159–163 (2010).
114. Tham, A. *et al.* Limited Evidence to Support the Use of Intra-Articular Hyaluronic Acid for the Treatment of Ankle Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Foot Ankle Spec.* 19386400251403922 (2026) doi:10.1177/19386400251403922.
115. Chang, K.-V., Hsiao, M.-Y., Chen, W.-S., Wang, T.-G. & Chien, K.-L. Effectiveness of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Ankle Osteoarthritis Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **94**, 951–960 (2013).
116. Papalia, R. *et al.* The use of hyaluronic acid in the treatment of ankle osteoarthritis: a review of the evidence. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* **31**, 91–102 (2017).
117. Salk, R. S., Chang, T. J., D'Costa, W. F., Soomekh, D. J. & Grogan, K. A. Sodium Hyaluronate in the Treatment of Osteoarthritis of the Ankle: A Controlled, Randomized, Double-Blind Pilot Study. *J. Bone Jt. Surg.* **88**, 295–302 (2006).
118. Cohen, M. M. *et al.* Safety and Efficacy of Intra-articular Sodium Hyaluronate (Hyalgan®) in a Randomized, Double-Blind Study for Osteoarthritis of the Ankle. *Foot Ankle Int.* **29**, 657–663 (2008).
119. Karatosun, V., Unver, B., Ozden, A., Ozay, Z. & Gunal, I. Intra-articular hyaluronic acid compared to exercise therapy in osteoarthritis of the ankle. A prospective randomized trial with long-term follow-up. *Clin. Exp. Rheumatol.* **26**, 288–294 (2008).
120. Carpenter, B. & Motley, T. The role of viscosupplementation in the ankle using hylan G-F 20. *J. Foot Ankle Surg. Off. Publ. Am. Coll. Foot Ankle Surg.* **47**, 377–384 (2008).
121. DeGroot, H., Uzunishvili, S., Weir, R., Al-omari, A. & Gomes, B. Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acid Is Not Superior to Saline Solution Injection for Ankle Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Bone Jt. Surg.* **94**, 2–8 (2012).
122. Woo, I., Park, J.-J. & Park, C. H. Dual intra-articular injections of corticosteroid and hyaluronic acid versus single corticosteroid injection for ankle osteoarthritis: a randomized comparative trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* **26**, 239 (2025).
123. AAOS. Management of Ankle Osteoarthritis Evidence-Based Clinical Practice Guideline The American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. www.orthoguidelines.org (2026).
124. Zhang, Y. *et al.* Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* **156**, 1021–1027 (2002).
125. Zhang, W. *et al.* EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 377–388 (2007).
126. Golovachev, N. *et al.* Nonoperative Management of Trapeziometacarpal Joint Arthritis: A Systematic Review of the Clinical Trials. *Cureus* **16**, e66801 (2024).
127. Ioppolo, F. *et al.* Comparison Between Extracorporeal Shock Wave Therapy and Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in the Treatment of First Carpometacarpal Joint Osteoarthritis. *Ann. Rehabil. Med.* **42**, 92 (2018).
128. Roux, C. *et al.* Injection of intra-articular sodium hyaluronidate (Sinovial®) into the carpometacarpal joint of the thumb (CMC1) in osteoarthritis. A prospective evaluation of efficacy. *Joint Bone Spine* **74**, 368–372 (2007).
129. Figen Ayhan, F. & Üstün, N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin. Rheumatol.* **28**, 535–541 (2009).
130. Pinto, I., Duarte, C., Vilabril, F. & Brito, I. Impact of Hyaluronic Acid Treatment on Rhizarthrosis: a Systematic Review. *ARP Rheumatol.* (2022).
131. Cormier, G. *et al.* Improvement of rhizarthrosis pain management with the infiltration of hyaluronic acid and corticosteroids versus corticosteroids alone. *Joint Bone Spine* **92**, 105849 (2025).
132. Singh, J. A., Sperling, J., Buchbinder, R. & McMaken, K. Surgery for shoulder osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008089.pub2> (2010) doi:10.1002/14651858.CD008089.pub2.
133. Porcellini, G. *et al.* Intra-articular glenohumeral injections of HYADD®4-G for the treatment of painful shoulder osteoarthritis: a prospective multicenter, open-label trial. *Joints* **03**, 116–121 (2015).

134. Gross, C., Dhawan, A., Harwood, D., Gochanour, E. & Romeo, A. Glenohumeral Joint Injections: A Review. *Sports Health Multidiscip. Approach* **5**, 153–159 (2013).
135. Familiari, F. *et al.* Efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid in patients with glenohumeral joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J. Orthop. Res.* **41**, 2345–2358 (2023).
136. Kwon, Y. W., Eisenberg, G. & Zuckerman, J. D. Sodium hyaluronate for the treatment of chronic shoulder pain associated with glenohumeral osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Shoulder Elbow Surg.* **22**, 584–594 (2013).
137. Dias, R., Cutts, S. & Massoud, S. Frozen shoulder. *BMJ* **331**, 1453–1456 (2005).
138. Georgiannos, D., Markopoulos, G., Devetzi, E. & Bisbinas, I. Adhesive Capsulitis of the Shoulder. Is there Consensus Regarding the Treatment? A Comprehensive Review. *Open Orthop. J.* **11**, 65–76 (2017).
139. Mao, B. *et al.* The Effect of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in Frozen Shoulder: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Orthop. Surg.* **17**, 128 (2022).
140. Sillmann, Y. M. *et al.* Intra-articular injection of orthobiologics for temporomandibular joint osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **54**, 624–638 (2025).
141. Cömert Kiliç, S., Babayev, U. & Kiliç, N. Is Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid, Corticosteroid or Platelet-rich Plasma Following Medical Ozone Superior to Medical Ozone Alone in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis? *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* **83**, 1068–1077 (2025).
142. Zheng, X.-J., Guo, L.-J. & Yang, S. Concentrated growth factor as treatment for temporomandibular joint osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.* **54**, 104504 (2026).
143. Meng, B. *et al.* Circulating Metabolites Treat Human TMJ-OA by Eliminating Senescent Chondrocytes via the C1QBP/C1q/p14ARF Axis. *J. Extracell. Vesicles* **15**, e70224 (2026).

6**Aspectos técnicos de la infiltración con ácido hialurónico**

En el contexto de esta guía, la infiltración con ácido hialurónico (AH) debe entenderse como un procedimiento médico reglado, en el que la precisión del acceso intraarticular, la asepsia y la trazabilidad constituyen requisitos básicos de calidad. Se describen en este capítulo los aspectos técnicos que deben regir la infiltración con ácido hialurónico para que el procedimiento se realice con un estándar homogéneo, reproducible y seguro en la práctica clínica habitual.

Se aborda la preparación del procedimiento, la organización del entorno asistencial, la documentación y trazabilidad, la asepsia, la elección entre técnica basada en referencias anatómicas y la guiada por imagen y los principios aplicables antes, durante y después de la infiltración.

Se pretende establecer de forma clara cómo debe llevarse a cabo la infiltración para optimizar la precisión, reducir la variabilidad entre operadores y reforzar la seguridad del paciente. El enfoque seguido es coherente con las recomendaciones de EULAR sobre terapias intraarticulares, que destacan la importancia de estandarizar tanto los aspectos técnicos del procedimiento como el contexto asistencial en el que se realiza¹.

Preparación previa: entorno, material mínimo y documentación

La calidad técnica de una infiltración comienza antes de la punción. El procedimiento puede realizarse en consulta o en una sala específica. Sea cual sea el entorno de trabajo, este debe garantizar condiciones adecuadas de higiene, privacidad, comodidad del paciente y control del acto técnico. Resulta aconsejable disponer de una rutina estable de preparación, con identificación correcta del paciente, verificación de la articulación y lateralidad a tratar y disponibilidad del material necesario.

Desde un punto de vista práctico, debe disponerse de material estéril para los elementos que intervienen en la punción, antiséptico cutáneo, jeringas y agujas apropiadas, apósito estéril y un sistema adecuado de eliminación de material punzante. El procedimiento debe realizarse con técnica aséptica y respeto de las instrucciones de uso del producto. En cuanto al antiséptico, puede emplearse clorhexidina, siempre que la formulación no contenga sales de amonio cuaternario (especialmente cloruro de benzalco-nio), por su posible incompatibilidad con el ácido hialurónico, que puede dar lugar a su precipitación.

Si la infiltración se realiza bajo guía ecográfica, también deben preverse las condiciones específicas del procedimiento, incluida la protección estéril del transductor y el empleo de gel estéril. En definitiva, el objetivo es preservar la esterilidad de los elementos que participan en la punción y evitar maniobras que comprometan la asepsia.

Finalmente, conviene resaltar que la documentación constituye otro componente central de la buena práctica. Toda infiltración con AH debe dejar constancia de la articulación tratada, la lateralidad, la

técnica empleada, el abordaje realizado, la tolerancia del paciente y cualquier incidencia inmediata. Asimismo, la trazabilidad del producto debe registrarse de forma precisa, incluyendo nombre comercial, volumen administrado, número de lote y fecha de caducidad por razones de calidad, farmacovigilancia y seguridad clínica¹.

Selección del paciente en clave técnica y toma de decisiones compartida

Desde el punto de vista técnico, determinadas circunstancias del paciente pueden condicionar de manera relevante la infiltración y deben valorarse antes del procedimiento. Esta valoración preprocedimiento no debe limitarse a anticipar la dificultad del acceso, sino que ha de incorporar también una información clara al paciente sobre el objetivo de la infiltración, las molestias esperables, los beneficios potenciales y las señales de alarma posteriores. La toma de decisiones compartida debe entenderse no como un mero formalismo, sino como una parte integral de la planificación y del proceso asistencial.

Aspectos como la presencia de derrame, obesidad, deformidades articulares, la limitación marcada del balance articular, la existencia de cirugía previa o cicatrices en el trayecto de punción, así como antecedentes de infiltraciones fallidas o particularmente dolorosas deben tenerse en cuenta en la planificación del acto técnico, al poder dificultar el acceso intraarticular. En caso de anticiparse una mayor complejidad, debe valorarse desde el inicio la conveniencia de realizar la infiltración bajo guía por imagen, especialmente ecográfica, con el objetivo de aumentar la precisión y reducir la variabilidad del procedimiento.

Los documentos de EULAR y de la *European Society of Musculoskeletal Radiology* (ESSR) apoyan la idea de que la elección de la técnica debe adaptarse al contexto clínico y anatómico, y no responder únicamente a la costumbre del operador^{1,2}.

Asepsia y prevención de la infección

La asepsia constituye uno de los pilares fundamentales de cualquier infiltración intraarticular. Aunque la infección tras la administración intraarticular de AH es infrecuente, su impacto potencial obliga a mantener una actitud rigurosa y uniforme en todos los procedimientos. Al respecto, las recomendaciones de EULAR insisten en la necesidad de aplicar una técnica aséptica de forma sistemática en las terapias intraarticulares, independientemente del entorno en el que se realicen¹.

En términos prácticos, ello implica una correcta preparación cutánea, el respeto del tiempo de acción del antiséptico utilizado, el uso de material estéril en los elementos implicados en la punción y la minimización de maniobras que puedan comprometer la asepsia del procedimiento. Este estándar debe mantenerse tanto en la práctica ambulatoria como en otros entornos asistenciales, sin que ello implique la exigencia de un campo quirúrgico estéril. El producto que se infiltra debe ser estéril, pero no es necesario que el blíster o envase externo lo sea, dado que la infiltración se realiza en campo aséptico y no en campo estéril.

La prevención de la infección debe entenderse como una rutina técnica global. Ello incluye la selección del punto de punción, la evitación de repalpaciones innecesarias tras la preparación de la piel y la adecuada organización del procedimiento. Si no pueden garantizarse las condiciones mínimas necesarias de seguridad y asepsia o si hubiera afectación cutánea local relevante, la infiltración debe posponerse.

Control del dolor y anestesia local

La infiltración con AH suele ser un procedimiento bien tolerado. No obstante, la experiencia del procedimiento por parte del paciente puede verse influida por la ansiedad, la hiperalgesia, la presencia de derrame a tensión o la dificultad técnica prevista. Por este motivo, el control del dolor forma parte de la calidad del procedimiento.

La anestesia local puede resultar útil en pacientes ansiosos, con umbral doloroso bajo o cuando se prevé un trayecto de punción especialmente molesto. No obstante, su utilización debe ser prudente. Cuando la infiltración se realiza mediante referencias anatómicas, la infiltración excesiva de anestésico en planos superficiales puede alterar parcialmente las referencias locales y dificultar la percepción táctil del trayecto. Si se dispone de guía ecográfica, la anestesia puede integrarse de manera más controlada dentro del trayecto de la aguja.

Las recomendaciones EULAR contemplan la anestesia local como una medida que puede emplearse para mejorar el confort del paciente, siempre que se valore de forma individualizada¹.

Elección de la técnica: referencias anatómicas o guía por imagen

La elección entre una infiltración basada en referencias anatómicas y una infiltración guiada por imagen constituye una de las decisiones técnicas más relevantes del procedimiento. La técnica por referencias anatómicas ofrece ventajas de simplicidad, rapidez y accesibilidad, pero su precisión puede variar de forma considerable según la articulación, el abordaje elegido, la experiencia del operador y las características anatómicas del paciente.

Dado lo anterior, en una guía de recomendaciones no resulta adecuado presentar ambas opciones como equivalentes en todos los escenarios. Al respecto, las recomendaciones EULAR sobre el uso de la imagen para guiar procedimientos intervencionistas recomiendan preferir la guía por imagen cuando se pretende alcanzar con precisión una articulación periférica o una estructura periarticular, especialmente si la exactitud del gesto condiciona la eficacia y la seguridad del procedimiento³.

Una reciente revisión paraguas (*umbrella review*) concordaba con ello, concluyendo que, globalmente, las infiltraciones ecoguiadas son más precisas que las realizadas mediante referencias anatómicas, si bien el impacto clínico final puede variar según la localización y la indicación concreta⁴.

Una ventaja evidente de la técnica ecoguiada es que permite visualizar la anatomía diana, planificar el trayecto, reducir el riesgo de inyección extraarticular o extralesional y confirmar dinámicamente la posición de la aguja. Su utilidad se hace especialmente patente en pacientes con obesidad,

deformidad, cirugía previa, derrame escaso, en articulaciones profundas o cuando hay necesidad de acceder a estructuras periarticulares específicas.

La técnica basada en referencias anatómicas sigue siendo válida en manos expertas y en escenarios favorables, pero cuanto mayor sea la complejidad del caso o menor la certeza de un acceso correcto, mayor será la justificación de recurrir a la guía por imagen.

Papel de la ecografía en la patología osteoarticular y de partes blandas

La ecografía permite adaptar la técnica a la realidad anatómica de cada paciente y constituye una herramienta especialmente útil en una guía como la de la SECOT, en la que el uso del AH debe contemplarse tanto en patología articular como en determinadas patologías de partes blandas.

Los documentos de EULAR y de la ESSR señalan que la guía por imagen es particularmente útil en articulaciones periféricas, estructuras periarticulares y procedimientos sobre tendones o bursas, siempre que la precisión del gesto pueda influir en la eficacia o en la seguridad^{2,3}.

En el caso concreto de la rodilla, el consenso ESSR sobre procedimientos intervencionistas alrededor de esta articulación alcanzó un acuerdo unánime al recomendar el uso de la ecografía para procedimientos intraarticulares y sobre el tendón rotuliano, con el objetivo de asegurar una mayor precisión². Es conveniente, por otra parte, interpretar estas recomendaciones en el contexto de un consenso elaborado por una sociedad científica de radiología, cuya práctica clínica está estrechamente vinculada al uso de técnicas de imagen.

En contraste, otros documentos elaborados por grupos multidisciplinares adoptan una postura más selectiva: el grupo de expertos EUROVISCO solo recomienda el uso sistemático de la ecografía en infiltraciones articulares de cadera y tobillo, mientras que el grupo LatinVisco indica que, en función de la experiencia del facultativo, la realización del procedimiento por referencias anatómicas se considera adecuada^{5,6}.

Más allá de la rodilla, la ecografía adquiere mayor importancia cuando la diana no es una cavidad articular amplia, sino una estructura periarticular o de partes blandas. Aunque la evidencia específica sobre AH en este ámbito es más heterogénea, existen ensayos en fascitis plantar en los que la infiltración se ha realizado bajo control ecográfico. Esto refleja su incorporación al marco técnico habitual en este tipo de indicaciones⁷.

Infiltración intraarticular de rodilla: modelo técnico de referencia

La rodilla constituye el escenario más representativo de la infiltración con AH y, por tanto, el modelo técnico de referencia dentro de esta guía. Su elevada prevalencia, la experiencia clínica acumulada y la disponibilidad de evidencia específica justifican que sea la localización mejor desarrollada, aunque los principios aquí descritos pueden extrapolarse, con las adaptaciones pertinentes, a otras localizaciones osteoarticulares y periarticulares.

Desde un punto de vista técnico, el objetivo principal del procedimiento es asegurar la correcta administración intraarticular del producto. Una infiltración extraarticular reduce la calidad del procedimiento y compromete su reproducibilidad. En relación a ello, una revisión sistemática mostró que las infiltraciones ecoguiadas de rodilla son más precisas que las realizadas mediante referencias anatómicas en los abordajes analizados, y que la precisión de la técnica basada en referencias anatómicas depende de forma importante del portal de entrada⁸.

En la práctica habitual, el posicionamiento del paciente debe favorecer la comodidad y la accesibilidad del receso articular. La colocación en decúbito supino, con ligera flexión y adecuada relajación muscular, facilita la ejecución del procedimiento. Cuando se opta por una técnica basada en referencias anatómicas, el abordaje superolateral sigue siendo uno de los más utilizados, especialmente en presencia de derrame o cuando se pretende acceder al receso suprapatelar. En este contexto, se ha descrito que la contracción isométrica del cuádriceps durante la punción superolateral puede mejorar la precisión del acceso intraarticular⁹.

La elección del portal, la longitud de la aguja y la eventual necesidad de aspirar un derrame articular deben valorarse de forma individualizada. Cuando las condiciones anatómicas o clínicas puedan reducir la fiabilidad de la punción guiada por referencias externas, debería considerarse desde el inicio la guía ecográfica.

Aunque el empleo de la técnica ecoguiada no garantiza por sí mismo mejores resultados clínicos, el seguimiento de la localización intraarticular del inyectable mejora la reproducibilidad y la calidad del procedimiento. Hay estudios que sugieren que una mejor localización del inyectable puede traducirse en un mejor rendimiento clínico. Uno de ellos observó una mejor respuesta en ciertos índices clínicos con la infiltración ecoguiada de AH en artrosis primaria de rodilla¹⁰. Otro reportó una menor probabilidad de artroplastia posterior cuando la administración intraarticular se aseguró mediante ecografía, si bien el diseño del estudio era observacional¹¹.

Características del producto con impacto técnico

No se pretende aquí establecer recomendaciones basadas en marcas o preparados concretos. No obstante, conviene resaltar que las características del producto pueden influir también en la planificación y en la ejecución técnica de la infiltración.

Además, deben evitarse manipulaciones innecesarias, preservarse la esterilidad y registrarse con precisión el producto y el lote administrados, de acuerdo con los principios de trazabilidad y farmacovigilancia.

Los documentos EUROVISCO insisten en que la viscosuplementación debe integrarse en una estrategia terapéutica estructurada, y no aplicarse como un gesto aislado o desvinculado del contexto clínico global^{5,12}. Ello implica contemplar antes del procedimiento el régimen de administración, el número previsto de infiltraciones y la organización del seguimiento.

Aplicación técnica en otras localizaciones osteoarticulares y en partes blandas

Desde un punto de vista técnico, las exigencias del procedimiento cambian según la localización anatómica, la profundidad de la diana y la naturaleza articular o periarticular de la estructura tratada. Por ello, no resulta adecuado extrapolar sin más la técnica habitual de rodilla a otras localizaciones.

En el caso de la cadera, la profundidad articular, la proximidad de estructuras neurovasculares y la menor tolerancia al error técnico justifican considerar la guía por imagen como abordaje de referencia o, al menos, como opción preferente cuando se busca asegurar la localización intraarticular. El consenso ESSR sobre procedimientos intervencionistas guiados alrededor de la cadera refuerza la idoneidad de esta aproximación y pone de manifiesto que la guía por imagen mejora la localización y aporta un marco más seguro y reproducible para la ejecución del procedimiento¹³.

En partes blandas, el razonamiento técnico es análogo. Cuando la diana corresponde a una estructura periarticular, tendinosa o fascial, la precisión del gesto adquiere especial relevancia, dado que el margen anatómico de error suele ser menor que en una articulación amplia como la rodilla. Los principios de precisión, adaptación anatómica, asepsia y reproducibilidad deben mantenerse con idéntico rigor.

Cuidados posteriores y seguimiento inmediato

Tras una infiltración con AH suele recomendarse reposo relativo breve, reincorporación progresiva a la actividad habitual, medidas locales simples si aparece molestia reactiva y vigilancia de síntomas de alarma. Los cuidados posteriores deben considerarse parte del procedimiento.

De hecho, las recomendaciones EULAR incluyen de manera explícita el *aftercare* dentro de los elementos esenciales de una terapia intraarticular bien realizada. Esto refuerza la idea de que la infiltración no concluye cuando se retira la aguja, sino cuando el paciente ha recibido instrucciones claras y proporcionadas a la técnica realizada¹.

Las recomendaciones posprocedimiento deberían considerarse parte estable de la documentación habitual del acto infiltrativo. La información proporcionada debe ser clara, comprensible y adaptada al contexto clínico de cada paciente. El paciente debe conocer y entender qué síntomas pueden considerarse esperables y cuáles requieren una nueva valoración.

Errores y oportunidades de mejora en la práctica clínica

Uno de los errores más frecuentes en la práctica diaria es asumir que la infiltración con AH constituye un procedimiento menor cuya calidad depende casi exclusivamente de la experiencia personal. Esta visión favorece la variabilidad y dificulta la estandarización. La evidencia disponible indica que la precisión del procedimiento puede verse comprometida por factores anatómicos, por la elección del abordaje y por la ausencia de guía por imagen en escenarios complejos^{4,8-10}. Por ello, conviene adoptar un enfoque objetivo, basado en la probabilidad real de alcanzar correctamente la diana terapéutica.

Otro problema habitual es separar artificialmente la técnica de la documentación. Una infiltración técnicamente correcta, pero sin constancia precisa del abordaje, del producto administrado o de la tolerancia del paciente, queda incompleta desde el punto de vista clínico y de seguridad. Del mismo modo, la asepsia no debe relajarse cuando la infiltración se realiza en consulta¹.

También debe evitarse la repetición automática de técnicas por referencias anatómicas cuando han existido dificultades previas, dolor desproporcionado o sospecha de administración no intraarticular. En estos casos, la ecografía debe considerarse una herramienta de mejora de calidad y no un recurso excepcional, tanto en la rodilla como en otras articulaciones y estructuras de partes blandas.

Estándar SECOT de ejecución

La infiltración con AH debe integrarse en la práctica clínica como un procedimiento reglado, con un estándar técnico explícito y compartido. En una guía de recomendaciones, ello implica asumir que la calidad del procedimiento no depende únicamente de la indicación, sino también de la valoración técnica previa, la preparación del entorno, la asepsia, la ejecución de la técnica, la documentación y el seguimiento inmediato. Esta visión concuerda con los marcos de EULAR y con los documentos de consenso y buena práctica más recientes sobre viscosuplementación^{1,5,12}.

El estándar SECOT de ejecución puede resumirse en una secuencia lógica: valoración técnica previa, técnica aséptica, elección razonada del abordaje, uso de guía por imagen cuando la precisión lo aconseje, administración cuidadosa del producto, información posprocedimiento y trazabilidad completa.

En el contexto general de la terapia de viscosuplementación mediante AH, la rodilla constituye el principal modelo de referencia por volumen de evidencia y experiencia acumulada. Los principios que rigen una infiltración bien realizada son aplicables, con las adaptaciones anatómicas y técnicas necesarias, a otras localizaciones osteoarticulares, así como también a determinados procedimientos sobre partes blandas.

En síntesis: La calidad de la infiltración con AH requiere de una ejecución técnica reglada, segura y reproducible. La valoración previa, la asepsia, la precisión del acceso, la documentación del procedimiento, la trazabilidad del producto y unas instrucciones posprocedimiento adecuadas forman parte de un mismo estándar de calidad y seguridad.

La técnica basada en referencias anatómicas puede ser adecuada en escenarios favorables y en manos experimentadas. Cuando la complejidad anatómica, la localización o los antecedentes reduzcan la certeza de alcanzar correctamente la diana, debe valorarse el uso de guía por imagen, especialmente ecográfica. La técnica debe, por tanto, adaptarse al paciente y a la localización tratada.

Bibliografía

1. Uson, J. *et al.* EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann. Rheum. Dis.* **80**, 1299–1305 (2021).
2. Sconfienza, L. M. *et al.* Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)—part V, knee. *Eur. Radiol.* **32**, 1438–1447 (2022).
3. Dejaco, C. *et al.* EULAR points to consider for the use of imaging to guide interventional procedures in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs). *Ann. Rheum. Dis.* **81**, 760–767 (2022).
4. Shen, P.-C., Lin, T.-Y., Wu, W.-T., Özçakar, L. & Chang, K.-V. Comparison of ultrasound- vs. landmark-guided injections for musculoskeletal pain: an umbrella review. *J. Rehabil. Med.* **56**, jrm40679 (2024).
5. Monfort, J. *et al.* EUROVISCO Good Medical Practice Recommendations for the Use of Viscosupplementation with Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis. *CARTILAGE* 19476035241286578 (2025) doi:10.1177/19476035241286578.
6. Hamdan, P. C. *et al.* LatinVisco: A Latin American expert consensus on viscosupplementation for knee osteoarthritis. *Complement. Ther. Med.* **99**, 103385 (2026).
7. Raeissadat, S. A., Nouri, F., Darvish, M., Esmaily, H. & Ghazihosseini, P. Ultrasound-Guided Injection of High Molecular Weight Hyaluronic Acid versus Corticosteroid in Management of Plantar Fasciitis: A 24-Week Randomized Clinical Trial. *J. Pain Res.* **Volume 13**, 109–121 (2020).
8. Fang, W. H., Chen, X. T. & Vangsness, C. T. Ultrasound-Guided Knee Injections Are More Accurate Than Blind Injections: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthrosc. Sports Med. Rehabil.* **3**, (2021).
9. Wada, M., Fujii, T., Inagaki, Y., Nagano, T. & Tanaka, Y. Isometric Contraction of the Quadriceps Improves the Accuracy of Intra-Articular Injections into the Knee Joint via the Superolateral Approach. *JBJS Open Access* **3**, e0003 (2018).
10. Kianmehr, N., Hasanzadeh, A., Naderi, F., Khajoei, S. & Haghighi, A. A randomized blinded comparative study of clinical response to surface anatomy guided injection versus sonography guided injection of hyaloronic acid in patients with primary knee osteoarthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* **21**, 134–139 (2018).
11. Lundstrom, Z. T., Sytsma, T. T. & Greenlund, L. S. Rethinking Viscosupplementation: Ultrasound- Versus Landmark-Guided Injection for Knee Osteoarthritis. *J. Ultrasound Med.* **39**, 113–117 (2020).
12. Conrozier, T. *et al.* EUROVISCO Good Practice Recommendations for a First Viscosupplementation in Patients with Knee Osteoarthritis. *CARTILAGE* **14**, 125–135 (2023).
13. Sconfienza, L. M. *et al.* Clinical indications for image-guided interventional procedures in the musculoskeletal system: a Delphi-based consensus paper from the European Society of Musculoskeletal Radiology (ESSR)—part IV, hip. *Eur. Radiol.* **32**, 551–560 (2022).

7 Efectos adversos, seguridad y contraindicaciones

El presente capítulo revisa los efectos adversos, perfil de seguridad y las principales contraindicaciones del ácido hialurónico intraarticular en el contexto de la patología osteoarticular. Se ofrece un marco práctico para su uso seguro, con especial atención a la identificación de situaciones de riesgo, la prevención de complicaciones y la conducta recomendada ante los eventos adversos más relevantes.

Perfil de eventos adversos: aspectos generales

En términos generales, la viscosuplementación con ácido hialurónico presenta un perfil de seguridad favorable. La mayoría de los efectos adversos descritos son locales, transitorios y de intensidad leve o moderada, y consisten fundamentalmente en dolor postinfiltración, tumefacción, derrame reactivo o sensación de calor articular.

Un metaanálisis de ensayos aleatorizados que incluyó a más de 8.000 pacientes no observó diferencias significativas frente a suero salino en la incidencia global de eventos adversos, tampoco en la de eventos adversos graves. Sí se objetivó, en cambio, un incremento de reacciones locales no graves y autolimitadas¹.

Los problemas de seguridad que deben centrar la atención del profesional clínico son, por un lado, las reacciones locales esperables y, por otro, aquellos cuadros infrecuentes pero clínicamente relevantes que pueden simular o comportarse como una complicación mayor. A este respecto, son particularmente relevantes las reacciones inflamatorias agudas intensas tipo pseudosepsis (o *severe acute localized reaction*, SALR, por sus siglas en inglés), así como la artritis séptica postinfiltración. Así, se debe incidir no solo en cuándo infiltrar, sino también en cuándo no es conveniente hacerlo y en cómo actuar cuando la evolución posterior no es la esperada^{2,3}.

Perfil de eventos adversos: clasificación práctica

Desde un punto de vista clínico y práctico, los efectos adversos del ácido hialurónico (AH) intraarticular pueden agruparse en tres patrones principales. Esta clasificación pretende facilitar, sin sobredimensionar los riesgos, una interpretación ordenada de la evolución postinfiltración.

El primer patrón corresponde a las reacciones locales leves o moderadas, de carácter transitorio, que constituyen la forma de presentación más habitual tras la infiltración. Incluyen: el dolor en el punto de punción, el aumento pasajero de la sensibilidad articular, derrame leve o sensación de presión. Suelen resolverse espontáneamente o con medidas conservadoras simples en un corto intervalo de tiempo. Se desarrollan con mayor detalle en un apartado posterior¹.

Un segundo grupo lo constituyen las reacciones inflamatorias locales intensas, menos frecuentes, pero especialmente relevantes, dada su presentación clínica. Se incluyen entre ellas las reacciones

inflamatorias agudas intensas descritas como SALR o pseudosepsis, que pueden cursar con dolor agudo importante, derrame llamativo, rigidez y limitación funcional en las horas o días posteriores a la infiltración. Aunque son poco frecuentes, su relevancia clínica radica en que inicialmente pueden ser indistinguibles de una artritis séptica, por lo que requieren una valoración prudente y sistemática².

El tercer grupo lo forman las complicaciones infecciosas, en particular la artritis séptica postinfiltración. Se trata de una complicación rara, pero potencialmente grave, cuyo diagnóstico y tratamiento no deben demorarse. Su baja frecuencia no justifica una actitud complaciente, ya que el coste clínico de un retraso diagnóstico puede ser muy elevado³.

Esta clasificación no pretende sobredimensionar los riesgos del tratamiento, pero sí permite orientar la vigilancia clínica posterior y reservar una evaluación más amplia para los cuadros de mayor intensidad, evolución desfavorable o sospecha infecciosa. En la mayoría de casos, la reacción será leve y autolimitada, pero el clínico debe mantener la vigilancia para identificar los escenarios que requieren ampliar el estudio¹⁻³.

Contraindicaciones y precauciones

Desde un punto de vista práctico, la infiltración intraarticular con AH no debe realizarse cuando exista sospecha de infección articular o periarticular, ni en presencia de infección cutánea activa, celulitis o alteraciones locales de la piel en el punto de punción que comprometan la seguridad del procedimiento.

Del mismo modo, debe evitarse en pacientes con antecedente de hipersensibilidad conocida al preparado que se vaya a utilizar o cuando no puedan garantizarse unas condiciones mínimas de asepsia, trazabilidad y seguimiento clínico posterior. Aunque estas situaciones forman parte de los principios generales de seguridad de cualquier procedimiento infiltrativo, su relevancia es especialmente alta en este contexto, dado que una complicación infecciosa, aun siendo infrecuente, puede tener consecuencias potencialmente graves³.

Más allá de las contraindicaciones generales mencionadas, existen otras circunstancias en las que la indicación debe valorarse con especial prudencia. El consenso EUROVISCO más reciente, elaborado mediante metodología Delphi y centrado en las características del paciente, recomienda no realizar viscosuplementación durante un brote inflamatorio agudo de artrosis y desaconseja su uso en mujeres embarazadas. Estas recomendaciones deben interpretarse en clave de prudencia clínica, no como una descalificación global del tratamiento, sino como una forma de seleccionar mejor el momento y el perfil del paciente en el que la infiltración puede ofrecer un balance beneficio-riesgo más favorable⁴.

Por su parte, el mismo consenso EUROVISCO señala que la diabetes, la obesidad moderada o severa, la historia de gota o meniscocalcinosis y la presencia de un varo o valgo leve o moderado no constituyen por sí mismas motivos para excluir al paciente de un tratamiento con AH intraarticular. En consecuencia, más que aplicar criterios rígidos de exclusión, lo recomendable es realizar una valoración

individualizada que tenga en cuenta el contexto clínico, la situación local de la articulación y la posibilidad de efectuar la infiltración en condiciones técnicas adecuadas⁴.

Reacciones locales postinfiltración: qué es esperable y cómo interpretarlo

Entre los efectos locales, típicamente leves o moderados y transitorios, se incluyen: el dolor posinfiltración, la sensación de presión o plenitud articular, el aumento pasajero del derrame, la tumefacción leve y, en ocasiones, una sensación local de calor. En conjunto, estas manifestaciones constituyen el patrón de seguridad más habitual tras la viscosuplementación. Por lo general, remiten en un corto intervalo de tiempo con medidas conservadoras simples¹.

En la mayoría de los casos estos efectos representan una respuesta local esperable tras la infiltración y no requieren modificar la actitud terapéutica, más allá de recomendar reposo relativo breve, frío local y analgesia convencional, en caso necesario. Sin embargo, su intensidad, duración y contexto deben valorarse cuidadosamente, ya que no todas las reacciones posinfiltración tienen el mismo significado clínico⁵.

Algunas revisiones han señalado que ciertas características del producto empleado podrían influir en la frecuencia de eventos inflamatorios locales. En particular, el origen (aviar, frente a biotecnológico) y el uso de productos reticulados se han propuesto como factores potencialmente relacionados con estas reacciones. Sin embargo, los estudios disponibles no han demostrado de forma consistente que estas características determinen un mayor riesgo clínico, y deben interpretarse con prudencia⁵.

Un aspecto clave es discernir la reacción local esperable de aquella evolución que deja de ser habitual. Cuando el dolor es muy intenso, el derrame es importante, la limitación funcional resulta marcada o la clínica empeora progresivamente en las primeras horas o días, debe ampliarse el estudio y descartarse una reacción inflamatoria aguda intensa tipo pseudosepsis o, sobre todo, una artritis séptica. Si bien las reacciones locales tras la viscosuplementación son generalmente benignas, una evolución atípica o desfavorable no debe banalizarse de entrada².

Reacciones inflamatorias agudas intensas: pseudosepsis o SALR

Entre las complicaciones no infecciosas más relevantes de la viscosuplementación se encuentran las reacciones inflamatorias agudas intensas, habitualmente agrupadas bajo los términos SALR o pseudosepsis. Aunque infrecuente, la pseudosepsis no debe descartarse ante una reacción inflamatoria desproporcionada^{6,7}. Esta reacción se caracteriza por la aparición, en las horas o primeros días tras la infiltración, de dolor intenso, aumento importante del derrame, rigidez y marcada limitación funcional, configurando un cuadro que puede ser clínicamente indistinguible de una artritis séptica en la valoración inicial^{2,6}.

Aunque su frecuencia global es baja, su trascendencia práctica es elevada porque obliga a establecer un diagnóstico diferencial urgente. Una revisión reciente ha señalado que se trata de un evento infrecuente, pero suficientemente relevante como para justificar una actitud prudente, especialmente en pacientes con dolor muy intenso o derrame llamativo tras la infiltración⁶.

Aunque la pseudosepsis/SALR se describió inicialmente en relación con determinados preparados (especialmente Hylan G-F 20), lo que planteó la hipótesis de un posible papel de los componentes de origen aviar y la reticulación, la evidencia más reciente no confirma de forma consistente dicha asociación⁷. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, dadas las limitaciones inherentes a los sistemas de farmacovigilancia pasiva, entre ellas la posible infranotificación de acontecimientos adversos.

Un estudio en condiciones de práctica real que analizó 694.404 infiltraciones de AH observó que las tasas de inflamación o infección en los tres primeros días fueron muy bajas, de hasta el 0,03%. Otro estudio reciente concordaba con ello, no hallando tampoco diferencias claras entre productos para este desenlace concreto^{8,9}.

Desde un punto de vista clínico, el aspecto esencial no es tanto confirmar de entrada que se trata de una reacción inflamatoria aguda no infecciosa, sino descartar primero una infección articular. Ante un cuadro de dolor intenso, derrame importante, rigidez marcada o empeoramiento progresivo en las primeras 24–72 horas, la conducta más prudente consiste en reevaluar precozmente al paciente y plantear artrocentesis diagnóstica si la intensidad del cuadro o la duda clínica lo justifican. Solo una vez razonablemente descartada la artritis séptica debe asumirse el diagnóstico de reacción inflamatoria aguda no infecciosa^{2,3,6}.

En los casos en que la infección se excluye y la evolución es compatible con SALR, el tratamiento suele ser conservador, con reposo relativo, frío local, analgesia o antiinflamatorios y, en situaciones seleccionadas, evacuación del derrame si este condiciona dolor o limitación funcional importantes. La evolución suele ser favorable, pero la experiencia acumulada aconseja registrar siempre el episodio y valorar con cautela la repetición posterior o no del mismo preparado⁶.

Infección articular tras la infiltración: prevención y actitud clínica

La artritis séptica tras infiltración intraarticular es una complicación infrecuente, pero potencialmente devastadora, tanto por el riesgo de daño articular irreversible como por la necesidad de tratamiento urgente. En una serie retrospectiva de 17 años, Larghi y colaboradores subrayaron que esta complicación, aun siendo poco común, se asocia a una elevada carga asistencial y a resultados clínicos potencialmente desfavorables, lo que justifica mantener un alto nivel de vigilancia clínica³.

La mejor estrategia frente a esta complicación sigue siendo la prevención. Las recomendaciones EULAR sobre terapias intraarticulares insisten en la necesidad de una técnica rigurosamente aséptica, un entorno adecuado, una correcta información al paciente y una atención específica a las precauciones de seguridad en poblaciones especiales. Estas consideraciones, aunque generales para las terapias intraarticulares, son plenamente aplicables a la viscosuplementación con ácido hialurónico y deben entenderse como parte del estándar mínimo de calidad del procedimiento¹⁰.

Si, pese a ello, tras la infiltración aparecen fiebre, dolor progresivamente intenso, derrame importante, calor local marcado o deterioro funcional llamativo, debe sospecharse infección articular hasta

que se demuestre lo contrario. En este contexto, retrasar la valoración diagnóstica bajo la presunción de una simple reacción local puede suponer un error clínico relevante. La artrocentesis diagnóstica, con estudio microbiológico del líquido sinovial, constituye una herramienta central cuando la evolución no es la esperada o la presentación inicial genera dudas razonables^{3,10}.

Riesgo hemorrágico y anticoagulación

La infiltración intraarticular con ácido hialurónico en pacientes que reciben anticoagulantes orales directos plantea con frecuencia dudas prácticas, sobre todo por el temor a hemartros o sangrado local. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que el riesgo hemorrágico asociado a artrocentesis e infiltraciones articulares en este contexto es bajo. Estos procedimientos, según una revisión sistemática del 2021, parecen relativamente seguros sin necesidad de suspender la anticoagulación oral directa, si bien los datos proceden de un número limitado de estudios y deben interpretarse con prudencia¹¹.

Desde un punto de vista práctico, esta información permite evitar decisiones uniformizadoras e innecesariamente restrictivas. No obstante, la conducta debe individualizarse según el perfil hemorrágico y trombótico del paciente, la articulación a infiltrar, la dificultad técnica prevista y la posibilidad de realizar una técnica atraumática.

Por lo tanto, más que una contraindicación formal, la anticoagulación debe entenderse como una circunstancia que obliga a extremar la precisión del procedimiento, documentar adecuadamente el tratamiento antitrombótico y reforzar las recomendaciones posteriores al paciente. La evidencia actual no justifica por sí sola la suspensión sistemática de los anticoagulantes orales directos antes de una infiltración articular convencional¹¹.

Relación con artroplastia: ventana de seguridad antes de una prótesis

La posible relación entre las infiltraciones intraarticulares previas y el riesgo de infección periprotésica tras una artroplastia, especialmente de rodilla, continúa siendo un aspecto controvertido.

Parte de la literatura observacional ha descrito un aumento del riesgo de infección cuando las infiltraciones con corticoides o ácido hialurónico se realizan en los tres meses previos a la artroplastia total de rodilla. Se observó que infiltraciones administradas en ese intervalo se asociaban a un mayor riesgo de infección periprotésica, sin diferencias claras entre corticoides y ácido hialurónico, y recomendaron evitar ambos procedimientos en los tres meses previos a la cirugía¹².

No obstante, otros estudios no llegan a la misma conclusión. En una cohorte de población Medicare, otro estudio no observó un aumento del riesgo de infección periprotésica en pacientes que habían recibido infiltraciones intraarticulares en los cuatro meses previos a la artroplastia total de rodilla¹³. Discrepancias como esta obligan a interpretar la evidencia con cautela, teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos basados en registros administrativos, así como la posible influencia de factores de confusión no completamente controlados^{12,13}.

Más recientemente, un estudio publicado en 2025 volvió a aportar una señal de riesgo al observar que las infiltraciones con AH administradas dentro de los dos meses previos a la artroplastia total de rodilla se asociaban a un incremento del riesgo de infección periprotésica¹⁴. Aunque esta evidencia no resuelve por completo la controversia, sí refuerza una postura de prudencia.

En ausencia de una conclusión definitiva, no procede establecer una contraindicación absoluta ni un intervalo obligatorio universal. Sin embargo, cuando la artroplastia es probable o próxima, es razonable valorar críticamente la conveniencia de realizar una infiltración y evitarla cuando el beneficio esperado sea solo transitorio y el potencial impacto clínico de una infección periprotésica sea elevado^{12,14}.

En síntesis: La viscosuplementación con AH puede considerarse, en conjunto, un procedimiento con un perfil de seguridad favorable cuando se realiza con una adecuada selección del paciente, técnica rigurosa y seguimiento clínico apropiado. La correcta identificación de las contraindicaciones, la interpretación adecuada de las reacciones posinfiltración y la actuación precoz ante signos de alarma son elementos esenciales para optimizar su uso en la práctica clínica habitual.

Bibliografía

1. Miller, L. E. *et al.* Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* **13**, 351S-363S (2021).
2. Ong, K. L. *et al.* Severe Acute Localized Reactions Following Intra-Articular Hyaluronic Acid Injections in Knee Osteoarthritis. *CARTILAGE* **13**, 1474S-1486S (2021).
3. Larghi, M. M. *et al.* Septic arthritis following joint injections: a 17 years retrospective study in an Academic General Hospital. *Acta Biomed. Atenei Parm.* **92**, e2021308 (2022).
4. Conrozier, T. *et al.* EUROVISCO Consensus Guidelines for the Use of Hyaluronic Acid Viscosupplementation in Knee Osteoarthritis Based on Patient Characteristics. *CARTILAGE* **16**, 438–452 (2025).
5. Ferkel, E. *et al.* Intra-articular Hyaluronic Acid Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Product Properties. *CARTILAGE* **14**, 424–432 (2023).
6. Sherman, S. L., Ngai, W., Steele, K., Collet, J.-P. & Kelly, J. D. A. Severe Acute Localized Reaction/Pseudosepsis in Patients With Knee Osteoarthritis Receiving Injections of Hyaluronic Acid: A Targeted Literature Review. *Orthopedics* **48**, 305–314 (2025).
7. Goldberg, V. M. & Coutts, R. D. Pseudoseptic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment. *Clin. Orthop.* 130–137 (2004) doi:10.1097/00003086-200402000-00021.
8. Ong, K. L. *et al.* Risk of Severe Acute Localized Reactions for Different Intraarticular Hyaluronic Acid Knee Injections in a Real-World Setting. *CARTILAGE* **13**, 376S-386S (2021).
9. Humphries, D., Baria, M. & Fitzpatrick, J. Severe acute localized reactions after intra-articular hyaluronic acid injections: a narrative review and physician's guide to incidence, prevention, and management of these adverse reactions. *J. Cartil. Jt. Preserv.* **5**, 100187 (2025).
10. Uson, J. *et al.* EULAR recommendations for intra-articular therapies. *Ann. Rheum. Dis.* **80**, 1299–1305 (2021).
11. Tarar, M. Y., Choo, X. Y. & Khan, S. The Risk of Bleeding Complications in Intra-Articular Injections and Arthrocentesis in Patients on Novel Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Cureus* <https://doi.org/10.7759/cureus.17755> (2021) doi:10.7759/cureus.17755.
12. Richardson, S. S., Schairer, W. W., Sculco, T. P. & Sculco, P. K. Comparison of Infection Risk with Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty. *J. Bone Jt. Surg.* **101**, 112–118 (2019).
13. Kurtz, S. M. *et al.* Intra-Articular Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injections Are Not Associated with Periprosthetic Joint Infection Risk following Total Knee Arthroplasty. *J. Knee Surg.* **35**, 983–996 (2022).
14. Jones, C. M. *et al.* Hyaluronic acid injections administered within two months prior to total knee arthroplasty increase the risk for periprosthetic joint infection. *The Knee* **53**, 103–107 (2025).

8**Comparativa del ácido hialurónico con otras terapias intraarticulares**

La patología osteomuscular abarca una amplia gama de condiciones que afectan articulaciones, tendones, entesis y tejidos periarticulares, desde osteoartritis hasta tendinopatías crónicas. Frente a ello, en la práctica clínica moderna, las terapias infiltrativas han adquirido gran relevancia como opciones no quirúrgicas para el control del dolor y la mejora de la función.

El ácido hialurónico (AH) se ha consolidado como una de las terapias infiltrativas con mayor trayectoria y uso debido a su versatilidad, aplicabilidad en múltiples localizaciones anatómicas y perfil de seguridad favorable. El presente capítulo compara, desde una perspectiva clínica y práctica, las principales terapias infiltrativas intraarticulares utilizadas en la artrosis, con especial atención al AH, así como a los corticoides intraarticulares, el plasma rico en plaquetas (PRP), las células mesenquimales (MSC) y los antiinflamatorios no esteroideos intraarticulares (AINE IA).

El ácido hialurónico y sus efectos

Clínicamente, entre las terapias infiltrativas de AH con mayor trayectoria y uso encontramos su aplicación a las artropatías degenerativas, así como en patologías periarticulares como tendinopatías (rotuliana, aquilea) y entesopatías.

El AH intraarticular presenta un patrón de respuesta gradual. En artrosis de rodilla, por ejemplo, el beneficio suele hacerse evidente a partir de la cuarta semana, alcanza su máxima magnitud alrededor de las 8–13 semanas, con determinados estudios mostrando persistencia del beneficio clínico hasta las 52 semanas. El efecto es fundamentalmente sintomático, con mejoría de dolor y función, especialmente en pacientes seleccionados, y con un perfil de seguridad generalmente favorable^{1–7}.

Un metaanálisis en red mostró que el AH se ubica entre las intervenciones intraarticulares con mejores resultados, cuando se combinan dolor y función, en comparación con placebo, PRP, corticosteroides y MSC⁸. Otro metaanálisis observó, en rodilla, que el AH intraarticular se asociaba a beneficios superiores al placebo, si bien de magnitud moderada y en un contexto en el que el efecto placebo de la intervención intraarticular puede ser relevante⁹.

Corticosteroides intraarticulares

Los corticosteroides son compuestos con potente actividad antiinflamatoria que inducen una reducción rápida del dolor por inhibición de la síntesis de mediadores inflamatorios. Su efecto es más evidente en las primeras semanas tras la infiltración, lo que los hace útiles en situaciones de dolor agudo o brotes inflamatorios en patologías osteomusculares. Diversos metaanálisis muestran que los corticosteroides pueden ofrecer alivio sintomático similar o incluso superior al AH en el corto plazo, pero que este efecto disminuye con el tiempo.

Por otra parte, hay estudios que reportan que infiltraciones repetidas de triamcinolona están asociadas con pérdida de volumen cartilaginoso, lo que pone en cuestión su uso progresivo a largo plazo¹⁰. Asimismo, otros estudios muestran un posible incremento en la progresión radiográfica de la osteoartritis con el uso repetido de corticoides¹¹.

Una serie de revisiones sistemáticas publicadas entre 2024 y 2025 describe que los corticosteroides producen un beneficio clínico significativo frente a placebo únicamente a corto plazo, pero que su espectro de efectos puede ir desde eficaz hasta potencialmente perjudicial según la dosis, molécula y contexto clínico particulares¹²⁻¹⁵. Ello apunta a que los corticoides son herramientas útiles, particularmente para control sintomático inmediato, pero con limitaciones claras para el manejo crónico o repetido, especialmente en tejidos con alta demanda mecánica.

Una revisión sistemática incluyó 13 ensayos clínicos en pacientes con artrosis de rodilla (n=321 pacientes), con un seguimiento de 6 meses. En comparación con los corticoides, la evidencia analizada sugiere una mayor mejoría del dolor y la función con el AH. El análisis de la marcha mostró beneficios objetivos en velocidad, cadencia y cargas articulares. Además, los autores destacaron que combinar AH con programas de rehabilitación podría potenciar y prolongar sus efectos clínicos¹⁶.

Plasma rico en plaquetas

El PRP es una terapia biológica que se obtiene mediante centrifugación de sangre autóloga para concentrar plaquetas y factores de crecimiento (PDGF, TGF- β , VEGF, entre otros). Se ha propuesto que los factores liberados pueden inducir una respuesta biológica favorable en tendones, cartílago y tejidos sinoviales, modulando la inflamación y favoreciendo procesos de reparación tisular¹⁷.

La evidencia clínica disponible, si bien relevante, es heterogénea, reflejando diferencias metodológicas en la preparación y concentración plaquetaria, presencia de leucocitos y en los protocolos de administración. Sin embargo, revisiones recientes apuntan a que el PRP puede ofrecer mejoras significativas en dolor y función comparables al AH en episodios de osteoartritis leve a moderada y en tendinopatías crónicas (rotuliana, epicondilea, aquílea)^{15,18}.

Algunas características del preparado podrían influir en la respuesta clínica al PRP. En artrosis de rodilla, una mayor concentración plaquetaria se ha asociado con mejores resultados, mientras que la presencia de leucocitos no parece modificar de forma consistente la eficacia ni la seguridad. Aunque los estudios preclínicos sugieren posibles efectos modificadores de enfermedad, su traslación al contexto clínico humano sigue siendo incierta y está en investigación¹⁹⁻²¹.

A diferencia de los corticosteroides, que actúan de forma sintomática rápida, el PRP puede tardar más en mostrar beneficios pero tiende a mantenerlos por períodos más prolongados. En comparación con el AH, algunos metaanálisis sugieren que el PRP puede tener mayor efecto en determinados subgrupos de pacientes, pero la heterogeneidad de la evidencia invita a la cautela^{14,15}.

Una revisión sistemática y metaanálisis de alto impacto (Q1), que incluyó 559 estudios y 76.061 pacientes con artrosis de rodilla tratados con terapias inyectables (AH, PRP, corticosteroides y terapias

celulares), confirmó diferencias en los perfiles de seguridad. El PRP presentó la menor tasa de acontecimientos adversos (8,7 %), seguido del AH (10,5 %). Por otra parte, el AH registró la menor tasa de infección intraarticular (0,1 %), significativamente inferior a la observada con PRP (0,3 %; $p=0,005$) y corticosteroides (0,4 %; $p=0,033$), lo que refuerza su favorable perfil de seguridad²².

Otra revisión sistemática y metaanálisis de 32 ensayos clínicos aleatorizados ($n = 2.491$) confirmó el favorable perfil de seguridad del AH frente al PRP en la artrosis de rodilla. La tasa global de acontecimientos adversos fue significativamente menor con AH (8 % frente al 19 %), al igual que la de reacciones locales transitorias, como dolor e hinchazón tras la infiltración (3 % frente al 11 %; $p < 0,001$)²³.

Terapias celulares

Las células mesenquimales (MSC) derivadas de médula ósea o tejido adiposo representan una aproximación regenerativa avanzada, con potencial para influir en la homeostasis del tejido, modular la respuesta inflamatoria de forma paracrina y promover la reparación tisular.

La evidencia preclínica en modelos animales es robusta y sugiere efectos tanto sintomáticos como estructurales en osteoartritis y tendinopatías. No obstante, los ensayos clínicos en humanos son todavía limitados y presentan heterogeneidad en fuentes celulares, procesamiento y criterios de inclusión, lo que dificulta establecer conclusiones firmes. Un metaanálisis en red no encontró que las infiltraciones con MSC superaran consistentemente a placebo para dolor y función⁸.

Hay revisiones que destacan efectos modificadores en modelos animales, enfatizando que la evidencia clínica es aún emergente, con necesidad de estudios con mayor estandarización y tamaño muestral^{24,25}.

AINE intraarticulares y terapias combinadas

Los AINE intraarticulares, principalmente el ketorolaco, han sido evaluados en un número limitado de estudios. La evidencia disponible sugiere un efecto sintomático comparable al de los corticosteroides a corto plazo, pero la escasez de estudios, la ausencia de comparaciones robustas con AH o plasma rico en plaquetas y la falta de datos sólidos a largo plazo impiden recomendar su uso de forma rutinaria en contextos crónicos^{26,27}.

Por su parte, el uso combinado de terapias infiltrativas, como AH + PRP, ha sido explorado con el objetivo de potenciar los efectos biológicos y mecánicos de forma sinérgica. Algunos ensayos han reportado beneficios adicionales en dolor y función frente a AH o PRP aislados, mientras que otros no han encontrado diferencias significativas. Uno de ellos comparó PRP contra PRP + AH en seguimiento a dos años, sin diferencias claras en algunos desenlaces²⁸.

Un metaanálisis de 28 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 3.246 pacientes, evaluó la eficacia y la seguridad del PRP (solo o en combinación con AH) en la artrosis de rodilla. Con un seguimiento medio de 12 meses, empleando escalas EVA y WOMAC, los resultados muestran que el PRP ofrece un alivio del dolor comparable al del AH, y una mejora funcional significativamente superior cuando ambos se combinan. Una posibilidad que se resalta es el uso de modelos de aprendizaje

profundo (“*Deep learning*”) para predecir la respuesta e identificar perfiles de pacientes con mejor pronóstico, en un enfoque de medicina personalizada²⁹.

Una revisión analizó la evidencia sobre eficacia y seguridad del PRP, el AH y su combinación en artrosis de rodilla. Basándose en la síntesis cualitativa de cuatro metaanálisis previos, un estudio descriptivo y un ECA, se sugiere que la combinación de AH + PRP podría ofrecer mejores resultados a largo plazo y un mejor perfil de seguridad, al reducir la frecuencia de acontecimientos adversos sistémicos frente al PRP en monoterapia³⁰.

Otra revisión, basada en 11 estudios (8 ECAs; n=892), comparó la combinación de AH + PRP frente a PRP en monoterapia en el tratamiento de la artrosis de rodilla. La terapia combinada mostró una reducción del dolor significativamente mayor a los 6 y a los 12 meses, con una mejora funcional superior en el WOMAC total a los 12 meses, sin diferencias significativas en las escalas IKDC ni KOOS. El perfil de seguridad fue favorable, con eventos leves y localizados³¹.

Aunque los resultados sugieren una posible sinergia entre el AH y el PRP en pacientes seleccionados, la heterogeneidad de los estudios y la falta de protocolos estandarizados aconsejan cautela. Se requieren, por lo tanto, más estudios amplios y rigurosos, con procedimientos homogéneos de preparación y administración, seguimiento prolongado y evaluaciones clínicas y estructurales objetivas, para confirmar la magnitud y duración de los beneficios.

Perfil de seguridad

Una consideración clave en terapias infiltrativas es la seguridad. Al respecto, los estudios revisados indican que (**TABLA 1**):

- AH: tiene un perfil de seguridad alto, con eventos adversos generalmente locales y leves como dolor transitorio o inflamación pasajera.

Terapia	Dolor corto plazo	Dolor medio plazo	Función	Efecto mecánico	Potencial biológico	Seguridad	Volumen de evidencia
AH	Moderado	Bueno–Muy bueno	Bueno	Sí (viscoelasticidad)	Modulación inflamatoria	Alta	Alto
CS	Excelente	Bajo	Moderado	No	Antiinflamatorio	Moderada	Alto
PRP	Moderado	Bueno–Muy bueno*	Bueno	No	Estimulador tisular	Alta	Moderado–Alto
MSC	Variable	Variable	Variable	No	Regenerativo	En evaluación	Moderado
AINE IA	Moderado	Bajo	Bajo	No	Antiinflamatorio	Alta	Bajo

TABLA 1 Síntesis conceptual de elaboración propia basada en la integración de la evidencia revisada por los autores. Se resumen cualitativamente las principales características comparativas de las terapias infiltrativas intraarticulares descritas en este capítulo. Abreviaturas: AH, ácido hialurónico; CS, corticosteroides intraarticulares; PRP, plasma rico en plaquetas; MSC, células estromales mesenquimales; AINE IA, antiinflamatorios no esteroideos intraarticulares. *Dependiente de protocolo y concentración.

- Corticosteroides: tienen riesgo de efectos adversos estructurales con el uso repetido, y un riesgo potencial de alteración del colágeno en tendones.
- PRP: es seguro, con inflamación local transitoria como evento adverso más común.
- MSC: perfil de seguridad aceptable en estudios iniciales, aunque con datos aún insuficientes para conclusiones definitivas.
- AINE intraarticulares: buena tolerabilidad, pero beneficios limitados.

En síntesis: El AH es una terapia infiltrativa establecida en la patología osteomuscular en base a su beneficio sintomático mantenido a medio plazo, aplicabilidad transversal, mecanismo integrado (mecánico + biológico) y alta seguridad. Los corticosteroides conservan utilidad en control sintomático inmediato, pero con limitaciones estructurales a largo plazo. El PRP representa una alternativa biológica prometedora, especialmente cuando se estandariza su preparación, mientras que las MSC constituyen el horizonte más avanzado, aunque con evidencia clínica aún en construcción.

La elección de la terapia infiltrativa adecuada deberá basarse en una evaluación individualizada que incluya la indicación concreta, la severidad del cuadro, los objetivos terapéuticos, las comorbilidades, las expectativas del paciente y la evidencia disponible para cada intervención.

Bibliografía

1. Bannuru, R. R., Natov, N. S., Dasi, U. R., Schmid, C. H. & McAlindon, T. E. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* **19**, 611–619 (2011).
2. Hunter, D. J. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1040–1047 (2015).
3. Gavín, C. *et al.* One-Year, Efficacy and Safety Open Label Study, with a Single Injection of a New Hyaluronan for Knee OA: The SOYA Trial. *J. Pain Res.* **14**, 2229–2237 (2021).
4. Hermans, J. *et al.* The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* **20**, 196 (2019).
5. Huang, T.-L. & Tsai, C.-H. Safety and efficacy of single CHAP Hyaluronan injection versus three injections of linear Hyaluronan in pain relief for knee osteoarthritis: a prospective, 52-week follow-up, randomized, evaluator-blinded study. *BMC Musculoskelet. Disord.* **22**, 572 (2021).
6. Ko, P.-Y. *et al.* Single Injection of Cross-Linked Hyaluronate in Knee Osteoarthritis: A 52-Week Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Pharmaceutics* **14**, 1783 (2022).
7. Karlsson, J., Sjögren, L. S. & Lohmander, L. S. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology* **41**, 1240–1248 (2002).
8. Han, S., Seo, I. & Shin, Y. Intra-Articular Injections of Hyaluronic Acid or Steroids Associated With Better Outcomes Than Platelet-Rich Plasma, Adipose Mesenchymal Stromal Cells, or Placebo in Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *Arthroscopy* **37**, 292–306 (2021).
9. Richette, P. *et al.* Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open* **1**, e000071 (2015).
10. McAlindon, T. E. *et al.* Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **317**, 1967 (2017).
11. Zeng, C. *et al.* Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* **27**, 855–862 (2019).

12. Bensa, A., Albanese, J., Boffa, A., Previtali, D. & Filardo, G. Intra-articular corticosteroid injections provide a clinically relevant benefit compared to placebo only at short-term follow-up in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **32**, 311–322 (2024).
13. Bensa, A. *et al.* Corticosteroid injections for the treatment of osteoarthritis present a wide spectrum of effects ranging from detrimental to disease-modifying: A systematic review of preclinical evidence by the ESSKA Orthobiologic Initiative. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **32**, 2725–2745 (2024).
14. Bensa, A. *et al.* Corticosteroid injections for knee osteoarthritis offer clinical benefits similar to hyaluronic acid and lower than platelet-rich plasma: a systematic review and meta-analysis. *EFORT Open Rev.* **9**, 883–895 (2024).
15. Bensa, A. *et al.* Corticosteroids, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and cell-based therapies for knee osteoarthritis - literature trends are shifting in the injectable treatments' evidence: a systematic review and expert opinion. *Expert Opin. Biol. Ther.* **25**, 309–318 (2025).
16. Costantino, C. *et al.* The Effects of Hyaluronic Acid on Gait Parameters in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *Medicina (Mex.)* **61**, 1488 (2025).
17. Filardo, G. *et al.* Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **24**, 1775–1785 (2016).
18. Laver, L. *et al.* The use of injectable orthobiologics for knee osteoarthritis: A European ESSKA-ORBIT consensus. Part 1—Blood-derived products (platelet-rich plasma). *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **32**, 783–797 (2024).
19. Romandini, I. *et al.* Leukocytes Do Not Influence the Safety and Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am. J. Sports Med.* **52**, 3212–3222 (2024).
20. Boffa, A. *et al.* Platelet-rich plasma injections induce disease-modifying effects in the treatment of osteoarthritis in animal models. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **29**, 4100–4121 (2021).
21. Boffa, A. *et al.* Influence of Platelet Concentration on the Clinical Outcome of Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis. *Am. J. Sports Med.* **52**, 3223–3231 (2024).
22. Bensa, A. *et al.* Safety profile comparison of intra-articular corticosteroids, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, and cell-based injections for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis by the ESSKA Orthobiologics Initiative. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* <https://doi.org/10.1002/ksa.70230> (2025) doi:10.1002/ksa.70230.
23. Nakagawa, H. F., Kim, J., Rabinowitz, J. & Sussman, W. I. Assessment of adverse events and safety associated with intra-articular platelet-rich plasma injections compared to other injectates for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *PM R* <https://doi.org/10.1002/pmrj.70141> (2026) doi:10.1002/pmrj.70141.
24. Boffa, A. *et al.* Cell-based therapies have disease-modifying effects on osteoarthritis in animal models. A systematic review by the ESSKA Orthobiologic Initiative. Part 2: bone marrow-derived cell-based injectable therapies. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **31**, 3230–3242 (2023).
25. Sourgeon, Y. *et al.* Cell-based therapies have disease-modifying effects on osteoarthritis in animal models: A systematic review by the ESSKA Orthobiologic Initiative. Part 3: Umbilical cord, placenta, and other sources for cell-based injectable therapies. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* **33**, 1695–1708 (2025).
26. Oo, W. M. & Hunter, J. Intra-articular Therapies for Knee Osteoarthritis: Current Update. *Curr. Treat. Options Rheumatol.* **9**, 99–119 (2023).
27. Kiel, J. *et al.* Ketorolac Injections for Musculoskeletal Conditions: A Narrative Review. *Clin. Med. Res.* **22**, 19–27 (2024).
28. Branch, E. A. *et al.* Platelet-rich plasma is similar to platelet-rich plasma plus hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis at 2 years: a randomized controlled trial. *J. Cartil. Jt. Preserv.* **3**, 100129 (2023).
29. Wang, C. & Yao, B. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Med. Res.* **30**, 992 (2025).
30. González-Sierra, K. T. & Gómez, L. A. Eficacia y seguridad del uso de plasma rico en plaquetas y ácido hialurónico en la osteoartritis de rodilla: una revisión sistemática de la literatura. *Rehabilitación* **60**, 100960 (2026).
31. Tomaszewski, M. *et al.* Platelet-rich plasma plus hyaluronic acid vs platelet-rich plasma intra-articular injections for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.* **35**, 753–764 (2026).

9**Uso del ácido hialurónico en patología de partes blandas del aparato locomotor**

El manejo de las patologías de partes blandas del aparato locomotor continúa siendo un reto frecuente en la práctica clínica. En concreto la patología periarticular -en tendones, entesis, bursas y tejidos blandos adyacentes- representa una proporción relevante de las consultas en atención primaria y en unidades especializadas, con impacto sobre la funcionalidad, el rendimiento deportivo y la calidad de vida. Este capítulo revisa el papel del ácido hialurónico (AH) en este contexto.

Tratamiento de patologías periarticulares del aparato locomotor

Tradicionalmente, el tratamiento de las patologías periarticulares se ha basado en una combinación de reposo relativo, fisioterapia, antiinflamatorios y terapias infiltrativas, fundamentalmente corticosteroides y, más recientemente, plasma rico en plaquetas. Sin embargo, estas estrategias presentan limitaciones.

Los corticosteroides, si bien eficaces a corto plazo, se han asociado a efectos deletéreos sobre la estructura tendinosa a medio-largo plazo. El plasma rico en plaquetas, aunque prometedor, presenta una elevada variabilidad y un coste considerable. Es en este contexto que el AH ha emergido como una alternativa terapéutica con un perfil particularmente atractivo¹.

Más allá de su papel mecánico, el AH ejerce una serie de efectos biológicos. Destaca su acción antiinflamatoria, su efecto analgésico a través de la modulación de receptores nociceptivos, y su capacidad para favorecer la homeostasis tisular mediante la estimulación de la síntesis de matriz extracelular y la reducción de la apoptosis celular. Además, modula el microambiente tisular, facilitando el transporte de nutrientes en zonas hipovascularizadas y limitando la migración de células inflamatorias mediante un efecto de “tamiz molecular”².

Estos mecanismos se traducen en efectos clínicamente relevantes en el tendón: mejora del deslizamiento, reducción de adherencias, optimización de la organización de las fibras de colágeno y disminución del proceso inflamatorio local. Además, estudios preclínicos han demostrado un aumento de la actividad celular, una mayor síntesis de colágeno tipo I y una disminución de la apoptosis en células tendinosas, lo que refuerza su papel potencial sobre la respuesta biológica del tejido tendinoso³.

La magnitud y consistencia del efecto reportado, no obstante, varía en función de la patología específica, además de otros factores. Mientras que en entidades como la patología del manguito rotador o la epicondilitis los resultados con AH son más favorables, en otras como el dedo en resorte la evidencia sugiere una mayor eficacia de los corticosteroides en fases iniciales. Esto ha generado cierta controversia y heterogeneidad en las recomendaciones clínicas.

Evidencia global sobre el AH en terapia periarticular

La evidencia clínica sobre el uso del AH en patología de partes blandas ha crecido de forma significativa en años recientes. Una de las revisiones más recientes incluyó 19 ensayos clínicos aleatorizados y más de 1.600 pacientes, mostrando que las infiltraciones de AH proporcionan una reducción significativa del dolor¹ tanto a corto como a medio plazo en múltiples indicaciones, incluyendo la patología del manguito rotador, epicondilitis, esguinces de tobillo, tendinopatía aquilea, tendinopatía rotuliana y dedo en resorte. El beneficio se observó tanto frente a placebo como frente a comparadores activos, incluyendo corticosteroides, PRP y otras terapias infiltrativas.

Por otra parte, existe una elevada heterogeneidad entre estudios en cuanto a indicaciones, protocolos y resultados, lo cual limita la extrapolación directa. En general, el AH muestra una mejoría del dolor y la función en diversas localizaciones con un efecto clínico relevante a corto-medio plazo, un perfil de seguridad muy favorable y resultados comparables, pero no claramente superiores, a otras terapias infiltrativas. Por ello, su papel actual se sitúa como una terapia adyuvante dentro del tratamiento global de las tendinopatías y entesopatías.

Indicaciones clínicas

Bursa subacromial y manguito

El uso del AH en patología subacromial y del manguito rotador está respaldado por múltiples estudios que muestran mejoría significativa del dolor y la función. Los resultados son comparables a los corticosteroides a corto plazo, con la ventaja potencial de un efecto más mantenido y un mejor perfil de seguridad^{2,4-7}.

Si bien el AH no es un tratamiento de primera línea, sí puede considerarse una alternativa conservadora razonable en pacientes con dolor subacromial persistente por tendinopatía o roturas del manguito de espesor parcial o completas de pequeño tamaño, especialmente cuando han fracasado la fisioterapia y cuando se quiere evitar o limitar el uso repetido de corticoides. La evidencia en ese sentido es más sólida para tendinopatía del manguito y bursitis subacromial y moderada para roturas parciales o pequeñas roturas del supraespinoso.

Tendinopatía del manguito rotador/bursitis subacromial

Un ensayo aleatorizado doble ciego frente a placebo en 51 pacientes mostró que el grupo tratado con AH subacromial obtuvo mejoría significativa en Constant y EVA a las 6 semanas, y en el seguimiento prolongado los pacientes infiltrados con AH mejoraron de forma significativa, sin efectos adversos relevantes².

Otro estudio multicéntrico aleatorizado comparó AH subacromial con corticoide y encontró que ambos mejoraban, pero el grupo AH presentó mejor reducción del dolor a 12 semanas, con resultados funcionales similares⁴. Adicionalmente, existe evidencia comparativa frente a rehabilitación sola: en tendinopatía crónica del manguito, dos infiltraciones ecoguiadas de AH consiguieron mejoras

significativas en dolor y escalas funcionales hasta la semana 12, mientras que la fisioterapia aislada mejoró antes, pero perdió efecto más pronto⁶.

La conclusión práctica es que el AH subacromial está indicado como segunda línea conservadora en pacientes con dolor subacromial, de al menos varias semanas o meses en los que ha fracasado la analgesia básica, AINE o rehabilitación.

Roturas de espesor parcial del manguito

En este caso la evidencia es favorable pero menos robusta. Puede indicarse AH cuando existe una rotura parcial sintomática, sobre todo del supraespinoso con persistencia del dolor pese al tratamiento conservador y para evitar infiltraciones repetidas de corticoides. Existen publicaciones de casos clínicos que, si bien no modifican la evidencia, abren la puerta a la posibilidad de infiltraciones intratendinosas en roturas de espesor parcial con, potencialmente, mejora del dolor y disminución del tamaño de la rotura^{2,7}.

Pequeñas roturas completas del supraespinoso

En roturas completas de pequeño tamaño la evidencia es mucho menor⁷. Podría considerarse su uso en pacientes de baja demanda o con contraindicación o escasa disposición para la cirugía y en roturas con predominio de dolor inflamatorio-subacromial. También, como parte de un plan terapéutico inicial conservador en roturas sin una clara indicación quirúrgica de entrada.

Epicondilitis

El AH puede mejorar el dolor y la función, especialmente en formas crónicas. Sin embargo, los resultados frente a placebo son variables y la evidencia reciente obliga a interpretar sus beneficios con cautela.

En uno de los ensayos clínicos frente a placebo más citados, con 331 deportistas de raqueta con epicondilitis de más de 3 meses de evolución, siguió 356 días a pacientes que recibieron dos infiltraciones periarticulares de hialuronato sódico, separadas por una semana, dirigidas desde 1 cm distal al epicóndilo lateral hacia el punto de máximo dolor mediante técnica en abanico. El estudio describió mejorías significativas mantenidas durante el seguimiento en dolor, fuerza de agarre, satisfacción y retorno deportivo⁸. Revisiones y metaanálisis posteriores, no obstante, señalaban que no existe una única opción aceptada para la epicondilitis, y que múltiples terapias han mostrado resultados positivos, en estudios de variable calidad, requiriéndose cautela al comparar diferentes terapias infiltrativas^{9,10}.

Un metaanálisis en red comparó terapias infiltrativas para epicondilitis y concluyó que opciones como la toxina botulínica, PRP y sangre autóloga podían considerarse candidatas terapéuticas, pero que los corticosteroides (aunque eficaces en el corto plazo), no eran recomendables como estrategia mantenida. Las inyecciones de hialuronato y la proloterapia aparecían entre las opciones potencialmente más eficaces, si bien se advertía que su superioridad debía confirmarse con más estudios¹⁰.

Por otra parte, un ensayo aleatorizado publicado en 2025 comparó PRP, corticosteroide, AH y placebo salino en pacientes con epicondilitis. Aunque todos los grupos mejoraron a largo plazo ninguna de las infiltraciones fue claramente superior al placebo al año de seguimiento y el corticosteroide mostró ventaja únicamente durante el primer mes¹¹. Ello sugiere la idea de que parte de la mejoría puede depender del curso natural o de aspectos como el efecto placebo contextual de la infiltración y del programa de rehabilitación asociado.

Epicondilitis: conclusiones prácticas

Se concluye, en todo caso, que la evidencia disponible sugiere que el AH puede mejorar dolor, función y fuerza de agarre en epicondilitis, con un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios y la calidad variable de la evidencia disponible, en contexto, impiden otorgar una recomendación fuerte.

Así, debe interpretarse como una opción razonable, especialmente en pacientes con dolor crónico, alta demanda funcional o contraindicación para corticosteroides, si bien no como tratamiento de primera línea. Este lugar lo ocupan inicialmente la educación del paciente, la modificación de cargas, la higiene postural, el ejercicio terapéutico progresivo y, si procede, la analgesia o los AINE.

El AH aparece como una opción más defendible en cuadros persistentes tras tratamiento conservador, cuando se busca evitar los potenciales efectos tenotóxicos del corticoide y se prioriza un perfil de seguridad favorable. En este contexto, la infiltración debe entenderse como complemento de un programa de rehabilitación, no como sustituto. La técnica puede ser periinsertiva o peritendinosa, preferiblemente ecoguiada, evitando la inyección intratendinosa agresiva.

Trocanteritis

El síndrome doloroso trocantérico, trocanteritis o bursitis trocantérea durante años se interpretó como un proceso puramente inflamatorio de la bursa trocantérea. Actualmente, en cambio, se considera un cuadro más amplio, en el que pueden coexistir bursitis, tendinopatía glútea, alteraciones de la banda iliotibial y dolor peritrocantérico mecánico. Esta perspectiva es importante, dado que explica por qué el beneficio de los corticosteroides puede ser rápido pero no siempre mantenido.

Para la trocanteritis, la evidencia con respecto de las infiltraciones de AH es limitada, pero razonablemente coherente. Un estudio evaluó a 158 pacientes con bursitis trocantérea tratados con infiltración de corticosteroide, AH o ambos. Aunque todos los grupos mejoraron, a los 12 meses los pacientes tratados con AH presentaron mejores resultados funcionales que los tratados solo con corticosteroide. El AH, solo o combinado, parecía ofrecer un beneficio más duradero¹².

Un estudio prospectivo aleatorizado posterior comparó el uso de AH intrabursal frente a triamcinolona en pacientes con síndrome doloroso trocantérico. En ambos casos se redujo el dolor basal y el dolor a la palpación a 1, 3 y 6 meses, sin diferencias significativas entre grupos. El análisis de no inferioridad mostró que el AH era no inferior al corticosteroide a los 6 meses, sin efectos adversos secundarios durante el seguimiento¹³.

Una revisión de 2025 sobre ortobiológicos en síndrome doloroso trocantérico confirma que los datos sobre AH son escasos, pero favorables. En los estudios disponibles, el AH mostró mejoría del dolor y de la función, con un perfil de seguridad muy bueno y ausencia de complicaciones relevantes¹⁴.

En síntesis, aunque la evidencia sigue siendo limitada y con pocos ensayos de calidad, el AH puede considerarse una alternativa razonable en pacientes con trocanteritis persistente. Esto es especialmente así en caso de desear evitar corticosteroides, en pacientes diabéticos, en casos de respuesta insuficiente o de corta duración tras corticoide, o cuando se busca un efecto potencialmente más sostenido.

No obstante, el AH no debe entenderse como tratamiento de primera línea, sino como una opción complementaria tras fracaso de fisioterapia, modificación de carga y tratamiento analgésico convencional.

Tendinopatía rotuliana

El tratamiento de base de esta patología sigue siendo mecánico (carga excéntrica, isométrica o resistencia lenta), con tasas de mejoría del 50–70 % a medio plazo y las terapias infiltrativas, incluido el ácido hialurónico, se plantean como adyuvantes cuando esto fracasa. En cuanto al AH, la evidencia clínica es limitada, con buenos resultados observacionales, pero sin ensayos robustos que definan su papel frente a otras infiltraciones.

Un estudio con deportistas mostró que tras infiltraciones peritendinosas, el 54 % de los casos se clasificaron como “excelentes” (retorno al deporte sin limitaciones) y el 40 % como “buenos”, con un seguimiento medio de más de 2 años. La infiltración se realizó en la interfase entre el tendón rotuliano y la grasa de Hoffa o en el punto de máximo dolor¹⁵.

Modelos experimentales han demostrado que, a nivel biológico, el AH mejora la actividad de los tenocitos: aumenta la proliferación celular, la síntesis de colágeno de tipo I y de matriz extracelular y reduce mediadores inflamatorios como IL-1 β . En conjunto, estos hallazgos sugieren que el AH puede modular el microambiente degenerativo del tendón¹⁶.

Sin embargo, cuando se analiza la evidencia global, el papel del AH sigue siendo complementario. En revisiones sistemáticas y metaanálisis en red, las infiltraciones de AH aparecen como una opción prometedora, especialmente combinadas con ejercicio, pero con bajo nivel de evidencia y sin superioridad clara frente a otras técnicas¹⁷. Además, en comparación con otras terapias infiltrativas, los beneficios parecen más modestos y sin evidencia sólida a largo plazo¹⁸.

Tendinopatía aquilea

En esta patología, las terapias infiltrativas pueden tener un papel como adyuvantes del tratamiento conservador. No obstante, la evidencia clínica específica en tendinopatía aquilea es limitada y debe interpretarse con cautela.

En la tendinopatía aquilea, el ácido hialurónico podría favorecer el deslizamiento peritendinoso, especialmente cuando existe afectación del paratendón, y ejercer efectos moduladores sobre la

inflamación, la nocicepción y el microambiente degenerativo tendinoso. Desde el punto de vista biológico, diversos estudios experimentales respaldan la hipótesis de que el AH no actúa únicamente como agente viscosuplementador, sino también como modulador del proceso degenerativo tendinoso¹⁶.

Los datos disponibles, en su mayoría extrapolados de estudios en otras localizaciones tendinosas o de análisis globales de terapias infiltrativas, sugieren que el AH puede proporcionar una mejoría sintomática a corto y medio plazo, especialmente en términos de dolor y función. Sin embargo, los estudios comparativos no han demostrado de forma consistente una superioridad clara frente a otras terapias infiltrativas ni un efecto mantenido a largo plazo^{17,18}.

En la tendinopatía aquilea, el ácido hialurónico debe considerarse un tratamiento complementario, especialmente en casos crónicos con dolor persistente pese a un programa adecuado de carga o cuando el dolor limita la rehabilitación. En estos casos, la infiltración peritendinosa de AH puede contribuir a mejorar el control sintomático y facilitar la adherencia al tratamiento activo. Sin embargo, la limitada calidad y cantidad de evidencia disponible impide establecer recomendaciones firmes.

La administración debe realizarse en el plano peritendinoso, evitando la inyección intratendinosa directa. Es preferible la administración bajo control ecográfico, con el objetivo de actuar sobre el entorno tisular y no sobre el tejido degenerado propiamente dicho. Este enfoque permite aprovechar tanto el efecto mecánico como el biológico del AH en la interfase tendón–paratendón.

Otras localizaciones entesales

Más allá de las localizaciones analizadas previamente, el uso del AH se ha extendido a distintas entesopatías, incluyendo fascitis plantar, aductores, epicóndilo medial y otras zonas de sobrecarga insercional. Aunque la evidencia en estas localizaciones es aún más limitada, los resultados disponibles siguen una línea relativamente consistente.

Las entesis representan un entorno biomecánico y biológico particular, caracterizado por la transición entre tejidos con propiedades diferentes (tendón–fibrocartílago–hueso). En esas zonas de transición, el estrés mecánico se concentra y favorece la aparición de microlesiones y fenómenos degenerativos. El papel del AH resulta especialmente atractivo en este contexto, no solo por su efecto lubricante, sino también por su capacidad de modular el microentorno celular y favorecer la homeostasis de la matriz extracelular¹⁶.

Un estudio japonés analizó de forma conjunta diferentes entesopatías (epicondialgia, tendinopatía rotuliana, insercional aquilea y fascitis plantar). Se observó una reducción significativa del dolor tras una única infiltración de AH en todas las localizaciones evaluadas, sugiriendo un posible efecto sintomático transversal. No obstante, debe interpretarse con cautela por el diseño no comparativo y el corto seguimiento y número de pacientes del estudio¹⁹.

Estudios clínicos abiertos han mostrado que las infiltraciones peritendinosas de AH en diferentes tendinopatías (incluyendo tendón de Aquiles, codo y rotuliano) se asocian a una reducción significativa

del dolor, disminución del grosor tendinoso y reducción de la neovascularización en ecografía, sin diferencias relevantes entre localizaciones⁶. Esto refuerza la idea de que el efecto del AH depende más del entorno biológico común de la tendinopatía que de la localización específica.

Más globalmente, revisiones sistemáticas y narrativas coinciden en que el AH presenta un perfil de seguridad elevado y una tendencia consistente hacia la mejoría del dolor y la función en diferentes tendinopatías, aunque con una marcada heterogeneidad en los estudios y ausencia de consenso en cuanto a indicaciones, dosis o protocolos^{1,4}.

La evidencia disponible sigue siendo limitada, especialmente en entesopatías menos frecuentes o con menor volumen de investigación. Además, la mayoría de los estudios presentan tamaños muestrales reducidos, ausencia de grupos control robustos o seguimiento a corto plazo. Por ello, aunque los resultados son prometedores, no permiten establecer recomendaciones firmes ni generalizables.

Esguince de tobillo

El uso de ácido hialurónico en el esguince lateral agudo de tobillo presenta un nivel de evidencia moderado, sustentado en ensayos clínicos aleatorizados que demuestran una reducción significativa del dolor y una recuperación funcional más precoz en comparación con placebo.

La evidencia clínica más relevante procede de un estudio que evaluó la eficacia de las inyecciones periarticulares de AH en el esguince lateral agudo de tobillo. En este ensayo clínico aleatorizado prospectivo, 158 atletas con esguinces de grado I-II fueron tratados dentro de las primeras 48 horas tras la lesión mediante dos infiltraciones periarticulares, a día 1 y día 4 de AH o placebo, ambos asociados a tratamiento estándar²⁰.

Se observó reducción significativa del dolor frente a placebo, mayor satisfacción del paciente y un retorno más rápido al deporte. Además, el seguimiento a largo plazo sugirió una menor recurrencia de esguinces y menos días de inactividad deportiva, aunque estos resultados deben interpretarse en el contexto de una evidencia aún limitada²⁰.

Además, en el seguimiento a más largo plazo, se observó que el tratamiento con AH no solo mantenía el beneficio analgésico, sino que se asociaba a una menor tasa de recurrencias y menor número de días de inactividad deportiva. A los 24 meses, el grupo tratado con AH presentó menos episodios de nuevos esguinces y menor carga global de incapacidad funcional en comparación con el grupo control²¹.

Otro estudio de la administración precoz de AH en esguinces de tobillo grado I-II observó un alivio más rápido del dolor y una recuperación funcional más precoz, con un retorno anticipado tanto a la actividad laboral como deportiva, en comparación con el tratamiento convencional aislado²².

Así, puede considerarse una opción terapéutica complementaria en pacientes seleccionados, especialmente en aquellos con alta demanda funcional o necesidad de reincorporación precoz a la

actividad deportiva. Sin embargo, la limitada cantidad de estudios independientes y la falta de inclusión en guías clínicas internacionales impiden otorgar una recomendación fuerte.

Otros: cirugía de secciones tendinosas y cirugía de columna

El ácido hialurónico también se ha evaluado en algunos contextos quirúrgicos, principalmente como barrera viscoelástica temporal para reducir adherencias y favorecer el deslizamiento entre planos tisulares. El AH aplicado a tendones flexores profundos *in vitro* inhibió la proliferación celular sin afectar la síntesis de los componentes de la matriz²³. Ello sugiere un papel específico como modulador de la proliferación de fibroblastos del tendón, lo que concordaría con los efectos inhibitorios sobre la formación de adherencias tras la cirugía tendinosa.

De forma similar, en cirugía de columna se ha propuesto su uso para limitar la fibrosis o las adherencias epidurales tras procedimientos descompresivos, pero con evidencia heterogénea²⁴. Su uso como barrera física temporal durante la fase crítica de cicatrización pudiera tener un efecto antiinflamatorio leve y promover una modulación fibroblástica, reduciendo la proliferación y el depósito de colágeno y ejerciendo de lubricante tisular. No obstante, en ambos escenarios la evidencia es insuficiente para establecer recomendaciones firmes fuera de indicaciones quirúrgicas específicas.

En síntesis: El AH puede considerarse, en definitiva, un tratamiento adyuvante dentro del abordaje global de determinadas patologías de partes blandas, especialmente cuando se pretende evitar infiltraciones repetidas con corticosteroides o estas están contraindicadas.

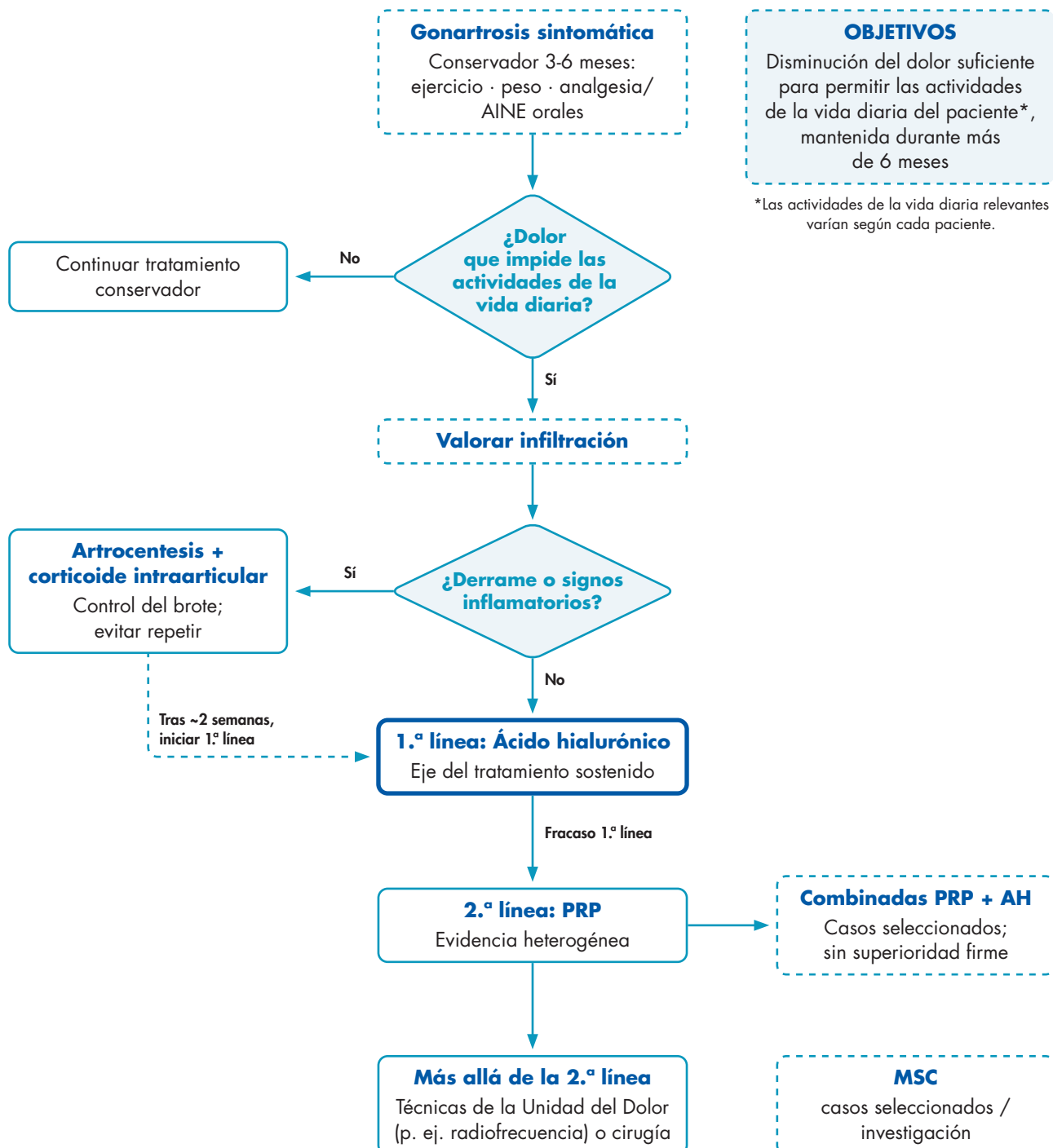
Su uso debe individualizarse según la localización, el estadio clínico, la respuesta al tratamiento conservador, la demanda funcional del paciente y la disponibilidad de una técnica de infiltración adecuada. La evidencia disponible apoya su consideración como opción terapéutica adicional en pacientes seleccionados.

Bibliografía

1. Khan, M. *et al.* The Role of Hyaluronic Acid for Soft Tissue Indications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Health Multidiscip. Approach* **15**, 86–96 (2023).
2. Chou, W.-Y. *et al.* Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Shoulder Elbow Surg.* **19**, 557–563 (2010).
3. Osti, L. *et al.* Hyaluronic acid increases tendon derived cell viability and collagen type I expression in vitro: Comparative study of four different Hyaluronic acid preparations by molecular weight. *BMC Musculoskelet. Disord.* **16**, 284 (2015).
4. Byun, S. D., Park, D. H., Choi, W. D. & Lee, Z. I. Subacromial Bursa Injection of Hyaluronate with Steroid in Patients with Peri-articular Shoulder Disorders. *Ann. Rehabil. Med.* **35**, 664 (2011).
5. Kim, Y.-S., Park, J.-Y., Lee, C.-S. & Lee, S.-J. Does hyaluronate injection work in shoulder disease in early stage? A multicenter, randomized, single blind and open comparative clinical study. *J. Shoulder Elbow Surg.* **21**, 722–727 (2012).
6. Merolla, G., Bianchi, P. & Porcellini, G. Ultrasound-guided subacromial injections of sodium hyaluronate for the management of rotator cuff tendinopathy: a prospective comparative study with rehabilitation therapy. *Musculoskelet. Surg.* **97**, 49–56 (2013).
7. Osti, L., Buda, M., Del Buono, A., Osti, R. & Massari, L. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscle Ligaments Tendons J.* **05**, 270 (2019).
8. Petrella, R. J., Coglianò, A., Decaria, J., Mohamed, N. & Lee, R. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* **2**, 4 (2010).
9. Judson, C. H. & Wolf, J. M. Lateral Epicondylitis. *Orthop. Clin. North Am.* **44**, 615–623 (2013).
10. Dong, W. *et al.* Injection therapies for lateral epicondylalgia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* **50**, 900–908 (2016).
11. Dejneke, M., Królikowska, A., Kowal, M. & Reichert, P. Comparative Efficacy of Platelet-Rich Plasma, Corticosteroid, Hyaluronic Acid, and Placebo (Saline) Injections in Patients with Lateral Elbow Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **14**, 472 (2025).
12. Gorelick, L. *et al.* Treatment of Hip Trochanteric Bursitis Using Hyaluronate Injections. *Open J. Rheumatol. Autoimmune Dis.* **03**, 125–129 (2013).
13. Pereira, A. A., López, B. M. & Rodríguez De La Serna, A. A Comparative Study between Hyaluronic Acid and Corticosteroids for the Treatment of the Greater Trochanteric Pain Syndrome. *Open J. Rheumatol. Autoimmune Dis.* **05**, 57–61 (2015).
14. Parsa, A. *et al.* The Efficacy and Safety of Orthobiologic Treatments for Greater Trochanteric Pain Syndrome: A Comprehensive Scoping Review. *Arch. Bone Jt. Surg.* **13**, 176–187 (2025).
15. Muneta, T., Koga, H., Ju, Y.-J., Mochizuki, T. & Sekiya, I. Hyaluronan injection therapy for athletic patients with patellar tendinopathy. *J. Orthop. Sci.* **17**, 425–431 (2012).
16. Salamanna, F. *et al.* Metabolic and cytoprotective effects of *in vivo* peri-patellar hyaluronic acid injections in cultured tenocytes. *Connect. Tissue Res.* **56**, 35–43 (2015).
17. Challoumas, D. *et al.* Management of patellar tendinopathy: a systematic review and network meta-analysis of randomised studies. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* **7**, e001110 (2021).
18. Wang, S. & Lyu, B. Effectiveness of Injection Strategies on Patients With Patellar Tendonitis (Jumpers' Knee): A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Health Multidiscip. Approach* **17**, 556–563 (2025).
19. Kumai, T. *et al.* The short-term effect after a single injection of high-molecular-weight hyaluronic acid in patients with enthesopathies (lateral epicondylitis, patellar tendinopathy, insertional Achilles tendinopathy, and plantar fasciitis): a preliminary study. *J. Orthop. Sci. Off. J. Jpn. Orthop. Assoc.* **19**, 603–611 (2014).
20. Petrella, R. J., Petrella, M. J. & Coglianò, A. Periarticular Hyaluronic Acid in Acute Ankle Sprain. *Clin. J. Sport Med.* **17**, 251–257 (2007).
21. Petrella, M. J., Coglianò, A. & Petrella, R. J. Original Research: Long-Term Efficacy and Safety of Periarticular Hyaluronic Acid in Acute Ankle Sprain. *Phys. Sportsmed.* **37**, 64–70 (2009).
22. Jakobs, C., Wirbel, R. & Korner, J. Influence of hyaluronic acid on the clinical course of ankle sprains. *Clin Sport Med Int CSMI* 1–5 (2015).
23. Wiig, M., Abrahamsson, S.-O. & Lundborg, G. Effects of hyaluronan on cell proliferation and collagen synthesis: A study of rabbit flexor tendons *In vitro*. *J. Hand Surg.* **21**, 599–604 (1996).
24. Akeson, W. H. *et al.* Topical high-molecular-weight hyaluronan and a roofing barrier sheet equally inhibit postlaminectomy fibrosis. *Spine J.* **5**, 180–190 (2005).

Anexo

Algoritmo para artrosis de rodilla



Alcance y otras localizaciones

Referido a la rodilla. Para cadera, tobillo y partes blandas la evidencia es más limitada y heterogénea y no sostiene un algoritmo escalonado equivalente; la decisión es individualizada.

Estructura del proceso adaptada de Formigo-Couceiro et al. (Rehabilitación, 2025), basada en la evidencia citada y en el consenso de la SERMEF.

