

## OSTEOARTRITIS: El Tratamiento Proactivo y por Etapas Mejora los Resultados

Susan Wynn, D.V.M.

*La Dra. Wynn se licenció en Veterinaria en la Universidad de Georgia, EE.UU. en 1987. Es la fundadora de la Veterinary Botanical Medical Association y colabora en calidad de asesora en el consejo del Veterinary Research Council, del Veterinary Institute of Integrative Medicine y del National Animal Supplement Council. La Dra. Wynn trabaja como consultora para la Veterinary Information Network y la American Veterinary Medical Association's Network of Animal Health. Actualmente ejerce la medicina veterinaria en el hospital Bell's Ferry Veterinary de Acworth, Georgia, y es profesora adjunta del College of Veterinary Medicine de la Universidad de Georgia. Además ha sido miembro becado dos veces en los National Institutes of Health. La Dra. Wynn es una conferenciante internacional reconocida, ha publicado sus trabajos en revistas científicas y profesionales, y es autora o coautora de cuatro libros de texto.*

### INTRODUCCIÓN

Según un informe de la Veterinary Pet Insurance Company (Brea, CA), la osteoartritis es la sexta enfermedad por orden de importancia por la que los perros acuden a la consulta del veterinario. Debido a que la mayoría de los perros geriátricos (los que tienen más probabilidades de sufrir esta enfermedad) suele recibir tratamiento para múltiples trastornos, el tratamiento con fármacos de la osteoartritis puede conllevar riesgos. En las personas con osteoartritis, la terapia no farmacológica ya se considera la primera línea de tratamiento.

El American College of Rheumatology (ACR) recomendó para el tratamiento de la osteoartritis de cadera y de rodilla que las personas recibieran en primer lugar un tratamiento no farmacológico, pero combinado con medicamentos adecuados. Si aumenta la gravedad, el ACR recomienda más terapia no farmacológica. Lo que se revela como más importante en las personas es el ejercicio, la pérdida de peso, el calzado ortopédico u otro que sea apropiado, terapia física y vendajes y aparatos ortopédicos<sup>1</sup>; sin embargo, se va estudiando cada más el enfoque nutricional como complemento multifacético y holístico del tratamiento de la osteoartritis<sup>2</sup>.

Los ortopedistas veterinarios y los veterinarios generalistas son conscientes de que los fármacos más frecuentemente empleados para tratar la osteoartritis (antiinflamatorios no esteroideos o AINE's) pueden tener efectos secundarios. Ya dijo alguien que "en general, se considera beneficioso cualquier tratamiento que disminuya la necesidad de administrar AINE's"<sup>3</sup>. El dolor que padecen los pacientes con osteoartritis procede de múltiples factores de la enfermedad, entre los que se encuentran la inflamación, los osteofitos, el aumento de la tensión intramedular, las microfracturas subcondrales, los espasmos musculares y las contracturas flexoras<sup>4</sup>.

La medicina veterinaria está ahora a la altura de la medicina humana y enfoca el tratamiento de la osteoartritis como un programa multimodal. Esta publicación revisará las terapias no farmacológicas que son parte importante de cualquier programa de tratamiento de la osteoartritis.

### ¿QUÉ ES NUTRIGENÓMICO?

Todos los animales son genéticamente únicos; también aquéllos de la misma raza e incluso de la misma camada. La expresión genética es el proceso de traducción del ADN codificado en los productos proteínicos finales, es decir, los enzimas, receptores, citoquinas y hormonas, que regulan la vida. La expresión genética no sucede independientemente del entorno del animal; los nutrientes, de hecho, afectan a su expresión y a la capacidad última del animal para sobrevivir o prosperar en su ambiente. Estamos rodeados de ejemplos de adaptación debida a presiones ambientales a través de la expresión genética, por ejemplo cuando un alpinista en pocos días genera más glóbulos rojos en su sangre para adaptarse a mayores altitudes, o cuando unos cambios en los niveles hormonales tienen como efecto, mediante mecanismos de retroalimentación, la producción de otras hormonas.

## VetNova

Fuente el Toro, 40 · Nave 10 · 28710 El Molar - Madrid  
Tel.: 918 440 273 · Tel./Fax: 918 410 392

La nutrición es un medio importante para regular la enfermedad a través de la expresión genética, y este tratamiento natural puede incluso establecer una comunicación con las células de un modo más directo y eficaz porque se trata de moléculas diseñadas evolutivamente para interactuar con las células de los mamíferos. Los complementos nutricionales pueden contribuir a optimizar o corregir irregularidades o a reducir la dosis de otros fármacos necesarios para tratar al paciente.

## AGENTES NUTRACÉUTICOS PARA LA OSTEOARTRITIS

### Agentes condroprotectores

Una revisión de Cochrane de 20 estudios en personas, los cuales incluían un total de 2.570 pacientes tratados con glucosamina, demostró que la glucosamina era superior al placebo en el tratamiento del dolor y los problemas funcionales<sup>5</sup>. En un ensayo multicéntrico doble ciego controlado con placebo se comparó la glucosamina/condroitina con el celecoxib como tratamiento de la osteoartritis de rodilla de 1583 pacientes durante 6 meses. Los sujetos recibieron diariamente 1.500 mg de glucosamina, 1.200 mg de sulfato de condroitina, una combinación de los dos nutraceuticos, 200 mg de celecoxib o placebo. En los pacientes que presentaban síntomas moderados o graves sólo fue eficaz la combinación de glucosamina y condroitina; por el contrario, los efectos de cualquiera de los nutraceuticos por separado, así como los del celecoxib, fueron insignificantes. Los demás pacientes sólo obtuvieron un beneficio significativo con el celecoxib<sup>6</sup>.

Resulta interesante que los pacientes con síntomas leves no obtuvieran beneficio alguno con los complementos. Como agentes modificadores de estructura que son, se supone que la glucosamina y la condroitina no tendrían por qué tener ningún efecto antiinflamatorio ni analgésico. Es posible que los pacientes con la enfermedad en fase temprana no experimenten tanto alivio del dolor con este tipo de tratamiento, aunque sí se produzca una reparación y un mantenimiento del cartilago. No obstante, no hay estudios a largo plazo que determinen si estos complementos alimenticios enlentecen el progreso de la enfermedad.

Johnson<sup>7</sup> *et al.* estudiaron los efectos de la complementación con glucosamina HCl, sulfato de condroitina y ascorbato de manganeso sobre el metabolismo del cartilago en un modelo de osteoartritis en perro. A los perros se les practicó una sección transversal del ligamento cruzado anterior y se les administraron los nutraceuticos. En este estudio, la combinación de nutraceuticos se asoció con un aumento de los marcadores del metabolismo del cartilago en el líquido sinovial. En otro estudio diferente, los perros, con sinovitis químicamente inducida, fueron tratados previamente con una combinación de clorhidrato de glucosamina, sulfato de condroitina y S-adenosil-L-metionina (SAME). Los perros tratados mostraron una menor inflamación articular, una menor evidencia de remodelado óseo y menos cojera clínica<sup>8</sup>. Hay que fijarse en que en ambos estudios se utilizó una combinación que incluía un antioxidante además de los glucosaminoglicanos condroprotectores.

Faltan ensayos clínicos a gran escala que investiguen el uso de los condroprotectores en los animales de compañía, pero dichos agentes, sin embargo, se consideran muy eficaces y sus acciones ya se conocen bastante bien. Recientemente se ha publicado<sup>9</sup> una revisión veterinaria exhaustiva de la farmacocinética y de los efectos conocidos de los agentes condroprotectores. A pesar de la sospecha inicial de que la glucosamina y la condroitina no se absorbían bien en el aparato digestivo de los mamíferos, ahora ya sabemos con seguridad que ambos compuestos se absorben y se acumulan en las articulaciones, aunque la biodisponibilidad en los caballos sea menor que en los perros. En los perros, la concentración de sulfato de condroitina en el líquido sinovial después de su administración oral es un 66,5% más alta que en el plasma.

### Perna canaliculus

*Perna canaliculus* es un mejillón que se cría en los mares de la costa de Nueva Zelanda. Su polvo contiene una combinación compleja de glucosaminoglicanos (incluidos sulfato de condroitina y ácido hialurónico), aminoácidos, minerales como el manganeso (un cofactor de la síntesis de los glucosaminoglicanos) y ácidos grasos omega-3 antiinflamatorios. Se ha sugerido que algunos componentes del *Perna* podrían inhibir la síntesis de prostaglandinas<sup>10,11,12,13</sup> mediante la producción de inhibidores de la síntesis de las mismas, por la presencia de un bloqueante de la histamina, la lisolecitina, por su supuesto papel en la regulación<sup>14</sup> de los mediadores Th1/Th2 y debido al elevado contenido de ácidos grasos omega-3 que poseen los mejillones y otros moluscos de la misma familia<sup>15,16</sup>.

Numerosos estudios realizados tanto en animales como en personas, publicados entre 1975 y 1993, indicaron que el mejillón de labios verdes podría ofrecer un alivio seguro y eficaz de los síntomas debilitantes que se asocian al reuma y a la osteoartritis. Los primeros estudios con animales se centraron sobre todo en las propiedades antiinflamatorias del mejillón *Perna* y en su capacidad para prevenir la aparición de la artritis inducida<sup>17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27</sup>. En un ensayo cruzado y al azar en personas con artritis se comparó el polvo de mejillón seco con un extracto de lípidos y se encontró que ambas formas funcionan igual de bien, mejorando los pacientes 4-6 semanas después de iniciar el tratamiento<sup>28</sup>.

Una revisión sistemática de ensayos clínicos en personas que utilizaron *Perna* seco y congelado sugirió que los resultados eran desiguales. Solamente 2 de 5 ensayos clínicos al azar demostraron que los pacientes con artritis mejoraban, ya sufrieran reuma u osteoartritis. Los autores indicaron que el problema podría ser la inestabilidad de los ácidos grasos omega-3, los cuales son los responsables en parte del efecto antiinflamatorio<sup>29</sup>. A la hora de elegir un complemento comercial a base de *Perna*, es primordial prestar atención a los factores de control de calidad de la compañía.

En un ensayo doble ciego al azar se ha estudiado la respuesta de los perros al polvo de *Perna* añadido a una dieta seca (0,3%). Se apreció una mejoría significativa del dolor y de la tumefacción articulares en el grupo testado, aunque la crepitación, la amplitud de movimiento y la movilidad resultante no mejoraron<sup>30</sup>. Un ensayo doble ciego controlado con placebo con 81 perros demostró que los animales que recibieron un extracto de mejillón *Perna* mejoraron significativamente si se comparaban con los que habían recibido placebo<sup>31</sup>. Parece que el mejillón *Perna* es un complemento no farmacológico seguro y eficaz en los protocolos de tratamiento de la artritis canina.

El uso del mejillón *Perna* es seguro cuando se suministra junto con los AINE's y, de hecho, hay estudios en animales de laboratorio que indican que podría proporcionar cierta protección frente a las úlceras gástricas provocadas por dichos antiinflamatorios<sup>25</sup>.

### **MSM**

El metilsulfonilmetano es un compuesto natural que contiene un 34% de azufre elemental. Se encuentra en varios alimentos, como por ejemplo la leche, el café, el maíz, las plantas crucíferas, los tomates y la cerveza<sup>32</sup>. Comercialmente se prepara como dimetilsulfóxido (DMSO). Los compuestos de la dieta que contienen azufre se utilizan en el cuerpo para mantener la estructura del tejido conjuntivo. Se ha descubierto que las articulaciones de los caballos con artritis tienen niveles más bajos de azufre, aproximadamente 1/3, que las articulaciones normales<sup>33</sup>. Los estudios in vitro indican que el MSM tiene actividad antiinflamatoria y antioxidante<sup>34,35</sup>. La actividad antiinflamatoria es independiente de la ciclooxigenasa (COX)<sup>36</sup>.

El MSM todavía no se ha investigado bien para la osteoartritis de los perros, pero los ensayos piloto en personas parecen indicar que reduce el dolor y aumenta el funcionamiento normal. Un ensayo preliminar doble ciego en personas reveló que tras 6 semanas de tratamiento con 2,250 mg de MSM al día, el dolor de la osteoartritis se redujo<sup>37</sup>. En un estudio más reciente se incluyeron 50 personas con osteoartritis de rodilla en un ensayo doble ciego al azar controlado con placebo para determinar si 3 g BID de MSM mejorarían el dolor y la función. La administración de MSM dio como resultado una disminución significativa del dolor, una mejoría clínica y la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida cotidiana si se comparaba con el placebo. Usha<sup>38</sup> et al. estudiaron los efectos del MSM, de la glucosamina y de la combinación de los dos nutraceuticos en 118 personas con osteoartritis leve o moderada. En este ensayo doble ciego al azar controlado con placebo, todos los tratamientos fueron significativamente más eficaces que el placebo al reducir los síntomas de la artritis, pero la combinación de MSM y glucosamina fue lo más eficaz y lo que tuvo una acción más rápida. De nuevo, la clave de una mayor eficacia en el tratamiento de la osteoartritis podría residir en las combinaciones sinérgicas de nutraceuticos.

### **Antioxidantes**

El estrés oxidativo es un aspecto fundamental de la patogénesis de las artritis degenerativas e inflamatorias, por lo que los antioxidantes se utilizan como parte del tratamiento de la enfermedad<sup>39</sup>. La vitamina C (ascorbato) además interviene en la síntesis de colágeno mediante la inhibición de la prolil hidroxilasa y la lisil hidroxilasa, ambas catalizadoras en los procesos de formación de hidroxiprolina e hidroxilisina. El estudio de cohortes de osteoartritis Framingham indicó que, en las personas, la ingestión de 120-200 mg de vitamina C al día reducía significativamente la progresión de la osteoartritis y que a una dosis mayor reducía la probabilidad de aparición de dolor<sup>40</sup>.

En un estudio canino<sup>41</sup>, los perros con osteoartritis recibieron poliascorbato (ascorbato cálcico más metabolitos del ascorbato). Los resultados se basaron en la información proporcionada por los propietarios y en la exploración física a los 7 días, a las 6 semanas y a los 6 meses. Más del 70% de los perros con displasia de cadera y espondilosis mostró una clara mejoría. No se informó de ningún efecto secundario. En un pequeño ensayo cruzado posterior el resultado fue un beneficio parecido. La vitamina E parece que tiene también ventajas, según otro estudio con perros con displasia de cadera<sup>42</sup>.

Hay otros compuestos antioxidantes naturales también que se revelan cada vez más como antiinflamatorios<sup>43</sup>, y hay estudios animales que demuestran que proporcionan cierto beneficio a la hora de tratar la inflamación y modelos de artritis<sup>44,45</sup>. En un estudio doble ciego al azar en perros con signos clínicos y radiográficos de osteoartritis coxofemoral, un flavonoide del extracto de semilla de uva mejoró significativamente los síntomas de la artritis<sup>46</sup>.

### **DMG**

La N, N-dimetilglicina (DMG) es un aminoácido que se procesa en el hígado, lo cual permite reacciones posteriores de transmetilación con el SAME. Además de sus efectos clínicos ya probados (como por ejemplo la conservación de la función inmunitaria), la DMG tiene actividad antioxidante e in vitro modula la producción de citoquinas<sup>44,47,48</sup>, ambas piezas importantes del puzzle de la artritis. La DMG protege a las ratas de la inflamación según un modelo con artritis inducida por colágeno (CIA), pero no tuvo efecto terapéutico utilizando el mismo modelo con ratones, y la combinación de DMG y polvo de *Perna* tuvo un efecto sinérgico reduciendo el número de marcadores importantes relacionados con el lupus en los ratones. Estas propiedades podrían ser las responsables de los beneficios observados cuando se complementa con DMG la dieta de los animales de carreras<sup>49,50,51</sup>.

## Glyco-Flex®

La familia de productos Glyco-Flex® ofrece un tratamiento por fases para controlar la progresión y el dolor de la osteoartritis. Glyco-Flex® I es el producto más sencillo; contiene *Perna canaliculus*, glucosamina HCl y DMG. Se recomienda para la fase inicial de la artritis y para la prevención de la misma si el animal tiene un aumento del riesgo.

Glyco-Flex® II contiene MSM y manganeso, además de *Perna canaliculus*, glucosamina HCl y DMG. Ésta combinación sinérgica es adecuada para los perros con una osteoartritis más avanzada o para perros atletas que pueden sufrir una tensión mayor en sus articulaciones. Los efectos del "fin de semana" se pueden paliar empleando esta combinación.

Glyco-Flex® III es una combinación aún más potente de antioxidantes (vitamina E, ácido ascórbico, extracto de semilla de uva, selenio y L-glutation), además de los ingredientes que contiene Glyco-Flex® II. Glyco-Flex® III se ha estudiado bien.

Glyco-Flex® III y sus componentes individuales tienen potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes in vitro, revelándose inhibidores del óxido nítrico (NO) inducido por citoquinas y de la producción de PGE<sub>2</sub> después de producida la lesión inflamatoria. Estos resultados sugieren que in vivo podría evitar la resorción de cartílago e inhibiría la producción de NO inducido por citoquinas, PGE<sub>2</sub>, MMP-3, IL-6, TNF-alfa; disminuiría la degradación de proteoglicanos después de producirse la lesión inflamatoria<sup>52</sup>. Los monocitos THP-1 estimulados por LPS se trataron in vitro con concentraciones crecientes de extracto de *Perna*. En cultivos celulares se observó<sup>53</sup> una reducción dosis-dependiente de la rotura de neutrófilos y de la producción de TNF-alfa e IL-12p40.

Se puso en marcha una artritis inducida por colágeno (CIA) en ratas y ratones y se les administró después mejillón *Perna* y DMG. Los investigadores hallaron una reducción significativa en la incidencia de la enfermedad, en la aparición y en la severidad de la CIA cuando las ratas eran tratadas profilácticamente con los dos inmunomoduladores. Es más importante todavía la mejoría que se observó en los ratones con CIA después de la administración terapéutica de *Perna*. Por el contrario, parece que la DMG tuvo poco efecto en los ratones, lo cual indica que su actividad podría ser específica de especie.

En un estudio cruzado doble ciego y controlado, se indujo la osteoartritis quirúrgicamente en la articulación de la rodilla de 8 perros; a continuación se les inyectó quimopapaína dos veces a la semana para limitar la cicatrización del defecto. A los 21 días se confirmó la osteoartritis radiográficamente, y después los perros se dividieron en 2 grupos a los que se les administró Glyco-Flex® III cada 12 horas durante 6 semanas (3 comprimidos al día); el grupo control no recibió ningún tratamiento. Después de un periodo de lavado de 4 semanas, se invirtieron los grupos. Se realizó un análisis de la fuerza de cada perro dos veces a la semana y se recogió líquido sinovial de la articulación de la rodilla en semanas alternas antes de administrar la quimopapaína; se analizaron también los niveles de los mediadores de la inflamación. Siete perros presentaron una cojera moderada, pero uno de ellos fue excluido del estudio debido a la ausencia de cojera de apoyo en la extremidad afectada. En el grupo tratado, el 43% (3/7) mejoró significativamente de la cojera después de 4 semanas de tratamiento, con un aumento del 41% en el pico de fuerza vertical (PVF) y un aumento del 44% en el impulso vertical (VI) sobre el valor anterior al tratamiento. Hubo una disminución significativa de la PGE<sub>2</sub> y del colágeno soluble en medio sinovial en los grupos tratados, lo que corrobora que Glyco-Flex® III tiene actividad clínica antiinflamatoria y estabilizadora del colágeno, según los autores. Los resultados del estudio demostraron que Glyco-Flex® III podría constituir un tratamiento no farmacológico eficaz que puede invertir los signos clínicos de osteoartritis en algunos perros<sup>54</sup>.

Se ha probado que en los perros Glyco-Flex® tiene un amplio margen de seguridad. En este estudio se distribuyeron 14 perros entre un grupo de prueba (10 perros) y un grupo control (4 perros). Se les suministró Glyco-Flex® III con el alimento durante 56 días y 7 días después de la evaluación. El grupo tratado recibió una dieta estándar más 6 veces el nivel inicial y 12 veces el nivel de mantenimiento, según se indica en la etiqueta de Glyco-Flex® III, que contiene la combinación de *Perna canaliculus*, metilsulfonilmetano, glucosamina HCl, manganeso, N, N-dimetilglicina y varios antioxidantes como vitamina C, vitamina E, glutatión, selenio y extracto de semilla de uva. Los resultados del análisis de orina, de la prueba del sangrado de la mucosa bucal, de la bioquímica sanguínea, los niveles de inmunoglobulinas y el recuento sanguíneo total estuvieron todos dentro de la normalidad y fueron constantes en los grupos en todas las fases. No se observaron cambios importantes en el consumo del alimento ni en el peso de los perros. Los resultados de este estudio demuestran que Glyco-Flex® III no produce efectos adversos en la fisiología ni en la inmunología ni efectos alérgicos en los perros sanos cuando se administra en una cantidad seis veces superior al nivel inicial y doce veces superior a los niveles de mantenimiento durante ocho semanas, según se indica en la etiqueta del producto<sup>55</sup>.

## OTROS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS DE LA OSTEOARTRITIS

### Pérdida de peso

La mayoría de los veterinarios reconoce la importancia de la pérdida de peso, pero sus recomendaciones para reducir el peso se pierden con frecuencia entre el resto de la información que reciben los clientes cuando a sus mascotas se les diagnostica una osteoartritis. Con tantos temas de los que encargarse, el intento de perder peso al final suele quedarse en una reducción de la cantidad de alimento que se le da al animal. En la mayoría de los casos, esto no es una estrategia eficaz.

Las dietas de los animales de compañía se formulan para aportar los nutrientes necesarios, como proteínas, vitaminas y minerales, en función de las calorías necesarias de acuerdo con el peso corporal. La reducción de la ingestión calórica puede conducir a deficiencias nutricionales; por eso, las dietas para perder peso están formuladas para compensar este problema mediante el aumento

de nutrientes aportados por “dosis” calórica. Además los clientes a los que se les pide que sencillamente reduzcan el volumen de comida, con el tiempo tienden a olvidar estos consejos. Es mejor estrategia recomendar un alimento comercial específico para perder peso y controlar periódicamente cómo se va perdiendo con visitas a la báscula.

### Ejercicio

Los veterinarios antes recomendaban limitar muchísimo el ejercicio para los perros con displasia y artritis. Esto ya no sucede así, puesto que ahora sabemos que el ejercicio, por sí mismo, es capaz de eliminar el dolor, y que la atrofia por inactividad empeora el cuadro clínico de los pacientes con osteoartritis crónica, por lo menos en las personas<sup>56</sup>.

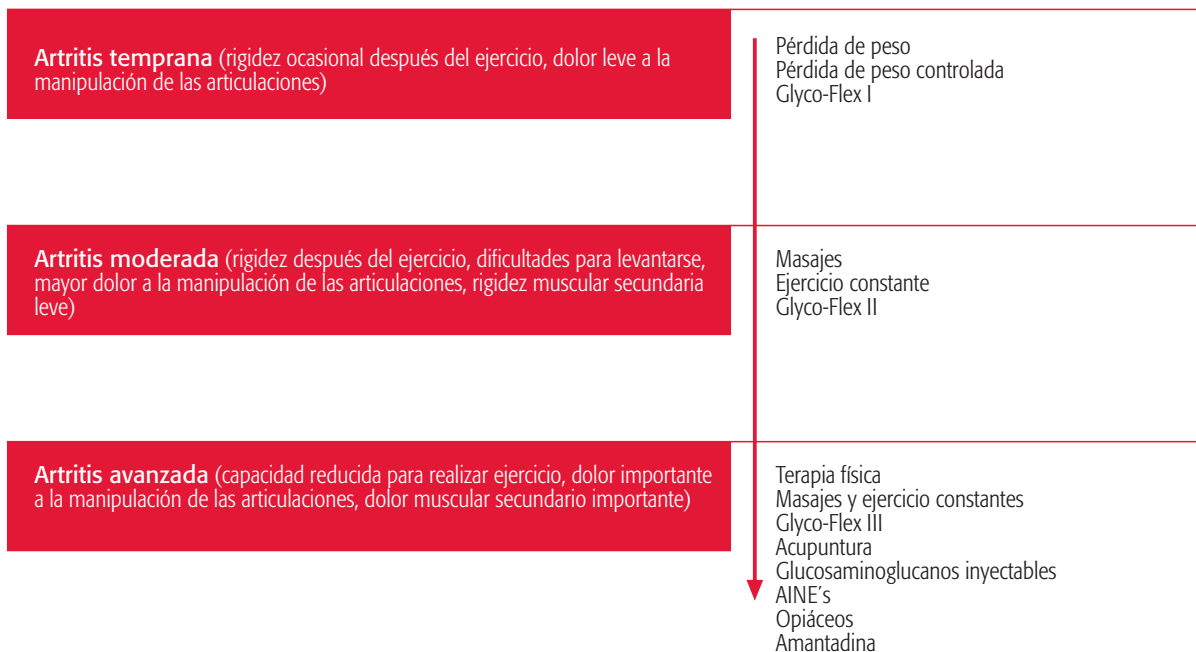
### Acupuntura

Hay algunos ensayos clínicos que han estudiado el uso de la acupuntura en lugar de, o además de, otras terapias. Aunque los resultados siguen mostrando que los beneficios obtenidos son variables, la mayor parte de los autores están de acuerdo en que son alentadores<sup>57,58</sup>. Sólo 2 ensayos de alta calidad han investigado la acupuntura como tratamiento de la osteoartritis en los perros y ambos obtuvieron resultados negativos<sup>59,60</sup>. Sin embargo, sigue aumentando el número de veterinarios (incluso en las facultades de veterinaria) que se preparan en este campo y afirman que la acupuntura parece ayudar a muchos perros artríticos.

### CONCLUSIONES

En los últimos años, los veterinarios han mejorado los métodos de detección sistemática temprana de enfermedad renal, enfermedad cardíaca y otros trastornos crónicos graves. No se puede sobrevalorar la importancia del tratamiento temprano de la artritis. La detección temprana puede derivar en tratamientos no invasivos llevados a cabo en casa, como por ejemplo el mantenimiento de la estructura a base de nutracéuticos que en teoría pueden conservar el cartilago y reducir la inflamación, así como el ejercicio conserva la masa muscular y la función. El tratamiento agresivo del dolor, cuando ya aparecen los síntomas, también mejora la función cotidiana y la calidad de vida del animal. Debido a que la mayor parte de los pacientes con osteoartritis son geriátricos, lo que se traduce en que reciben medicación para múltiples problemas, es deseable un tratamiento temprano para retrasar la necesidad de AINE's y otros fármacos. Glyco-Flex<sup>®</sup> es por sí mismo una terapia multimodal. Se combina bien con terapias físicas y su utilización junto con AINE's y otros analgésicos es segura, lo cual es necesario en muchos casos de osteoartritis severa.

### Esquema: terapia multimodal integrada para la artritis





**Tabla: eficacia y seguridad de los agentes orales para tratar la osteoartritis**

Clase de fármaco	Ventajas	Efectos adversos	Contraindicaciones	Interacciones con otros fármacos
AINE's	Antiinflamatorio, analgésico y antipirético mediante la modulación de la producción de prostaglandinas	Gastritis, úlceras gastrointestinales, diarrea, inapetencia, hipersensibilidad, reducción del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. Se ha informado de urticaria y disminución de T4 en suero por etodolaco. En las personas se produce un aumento temporal de la presión sanguínea y se han dado casos de ictus y arritmias.	Trastornos de la coagulación, hipoproteïnemia, enfermedad renal, insuficiencia hepática, trastornos inflamatorios intestinales; algunos principios de esta clase producen enfermedad cardíaca	Otros AINE's, esteroides, otros fármacos que se unen a las proteínas, otros fármacos que pueden provocar lesiones renales, como los aminoglucósidos y los diuréticos. Algunos interactúan con el metotrexato.
Mejillón <i>Perna</i>	Múltiples debido a la naturaleza compleja de todo el mejillón seco. Los ácidos grasos son antiinflamatorios; la condroitina es condroprotectora. Los aminoácidos, las proteínas, las vitaminas y los minerales quelados son nutrientes y ayudan a los mecanismos de reparación. En su conjunto disminuye la producción de citoquinas.	No se ha informado de ninguno.	Alergia al marisco.	No se ha informado de ninguna.
Glucosamina	Condroprotectora.	Molestias gastrointestinales leves; rara vez se producen reacciones alérgicas.	Alergia al marisco.	No se ha informado de ninguna.
Ácidos grasos omega-3	Antiinflamatorios.	Posibles efectos sobre la función plaquetaria, pero probablemente sean clínicamente insignificantes.	Ninguna.	Con las estatinas y la ciclosporina.
MSM	Antiinflamatorio y antioxidante.	En un pequeño número de personas, se ha informado de que ha causado diarrea, exantema cutáneo y dolor de cabeza.	Ninguna.	No se ha informado de ninguna.
<b>Antioxidantes</b> Vitamina C	Antiinflamatoria mediante la antioxidación de los radicales libres.	Diarrea reversible si las dosis son elevadas.	Urolitiasis (oxalato cálcico).	Aspirina, ampicilina, algunos quimioterápicos, tetraciclina.
Vitamina E	Antiinflamatoria mediante la antioxidación de los radicales libres.	En personas con alguna enfermedad cardíaca, dosis altas complican el tratamiento.	Ninguna.	Aspirina, algunos quimioterápicos, ciclosporina, gemfibrocilo, griseofulvina, estatinas, pentoxifilina y otros fármacos.
Extracto de semilla de uva	Antiinflamatorio mediante la antioxidación de los radicales libres.	No se ha informado de ninguno.	Ninguna.	No se ha informado de ninguna.
Selenio	Antiinflamatorio mediante la antioxidación de los radicales libres.	Intoxicación por selenio si las dosis son elevadas.	Ninguna.	Algunos quimioterápicos.
Glutation	Antiinflamatorio mediante la antioxidación de los radicales libres.	No se ha informado de ninguno.	Ninguna.	Algunos quimioterápicos.
DMG	Antioxidante, antiinflamatoria.	No se ha informado de ninguno.	Ninguna.	Algunos quimioterápicos.

## References

1. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. In: Anonymous. 43 ed. 2000;1905-1915.
2. Ameye LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R127.
3. Johnston S. The Use of NSAIDs in the Management of Osteoarthritis . In: Anonymous. Las Vegas: 2 A.D..
4. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis . In: Anonymous. 17 ed. 2005;624-628.
5. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis . In: Anonymous. 2 ed. 2005;CD002946.
6. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. In: Anonymous. 354 ed. 2006;795-808.
7. Johnson KA, Hulse DA, Hart RC, et al. Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9(1):14-21.
8. Canapp SO, Jr., McLaughlin RM, Jr., Hoskinson JJ, et al. Scintigraphic evaluation of dogs with acute synovitis after treatment with glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate. *Am J Vet Res* 1999;60(12):1552-1557.
9. Neil KM, Caron JP, Orth MW. The role of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment for and prevention of osteoarthritis in animals. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226(7):1079-1088.
10. Couch RA, Ormrod DJ, Miller TE, et al. Anti-inflammatory activity in fractionated extracts of the green-lipped mussel. *N Z Med J* 1982;95(720):803-806.
11. Miller TE, Wu H. In vivo evidence for prostaglandin inhibitory activity in New Zealand green-lipped mussel extract. In: Anonymous. 97 ed. 1984;355-357.
12. Ferreira SH, Vane JR. New aspects of the mode of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs . In: Anonymous. 14 ed. 1974;57-73.
13. Kosuge T, Tsuji K, Ishida H, et al. Isolation of an anti-histaminic substance from green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). In: Anonymous. 34 ed. 1986;4825-4828.
14. Mani S, Whitesides JF, Lawson JW. Use of *Perna* and Dimethylglycine (DMG) as immunotherapeutic agents in autoimmune disease and melanoma. In: Anonymous. in press ed. 2006.
15. Darlington LG, Ramsey NW. Review of dietary therapy for rheumatoid arthritis. In: Anonymous. 20 ed. 1994;490-494.
16. Whitehouse M.W., Macrides TA, Kalafatis N, et al. Anti-inflammatory activity of a lipid fraction (Lyprinol) from New Zealand green-lipped mussel. In: Anonymous. 5 ed. 1997;237-246.
17. Cullen J, Flint M, Leider J. The effect of dried mussel extract on an induced polyarthritis in rats . In: Anonymous. 81 ed. 1975;260-261.
18. Heghton T, McArther A. Pilot Study on the Effect of New Zealand Green Mussel on Rheumatoid Arthritis . In: Anonymous. 1975;261.
19. Couch RA, Ormrod DJ, Miller TE, et al. Anti-inflammatory activity in fractionated extracts of the green-lipped mussel. *N Z Med J* 1982;95(720):803-806.
20. Miller TE. Anti-inflammatory effect of mussel extracts. In: Anonymous. 93 ed. 1981;23-24.
21. Miller TE, Dodd J, Ormrod DJ. Anti-inflammatory activity of glycogen extracted from *Perna canaliculus* (NZ green-lipped mussel). In: Anonymous. 38 ed. 1993;C139-C142.
22. Caughey DE, Grigor RR, Caughey EB, et al. *Perna canaliculus* in the treatment of rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1983;6(2):197-200.
23. Gibson RG, Gibson SL, Conway V, et al. *Perna canaliculus* in the treatment of arthritis. *Practitioner* 1980;224(1347):955-960.
24. Audeval B, Bouchacourt P. Double blind, placebo controlled study of the mussel *Perna canaliculus* (New Zealand green-lipped mussel) in gonarthrosis (arthritis of the knee). In: Anonymous. 93 ed. 1986;111-115.
25. Rainsford KD, Whitehouse MW. Gastroprotective and anti-inflammatory properties of green lipped mussel (*Perna canaliculus*) preparation. *Arzneimittelforschung* 1980;30(12):2128-2132.
26. Belkowski SM. The humoral response of collagen and the effects of Dimethylglycine and *Perna Canaliculus* on collagen induced arthritis in rats . In: Anonymous. 1991.
27. Lawson BR. Apoptosis of lymphocytes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. In: Anonymous. 1998.
28. Gibson SLM, Gibson RG. The treatment of arthritis with a lipid extract of *Perna canaliculus*: a randomized trial. In: Anonymous. 6 ed. 1998;122-126.
29. Cobb CS, Ernst E. Systematic review of a marine nutraceutical supplement in clinical trials for arthritis: the effectiveness of the New Zealand green-lipped mussel *Perna canaliculus*. *Clin Rheumatol* 2006;25(3):275-284.
30. Bui LM, Bierer TL. Influence of green lipped mussels (*Perna canaliculus*) in alleviating signs of arthritis in dogs. *Vet Ther* 2003;4(4):397-407.
31. Pollard B, Guilford WG, nkenbauer-Perkins KL, et al. Clinical efficacy and tolerance of an extract of green-lipped mussel (*Perna canaliculus*) in dogs presumptively diagnosed with degenerative joint disease. *N Z Vet J* 2006;54(3):114-118.
32. Pearson TW, Dawson HJ, Lackey HB. Natural occurring levels of dimethyl sulfoxide in selected fruits, vegetables, grains, and beverages . In: Anonymous. 29 ed. 1981;1089-1091.
33. Rizzo R, Grandolfo M, Godeas C, et al. Calcium, sulfur, and zinc distribution in normal and arthritic articular equine cartilage: a synchrotron radiation-induced X-ray emission (SRIXE) study. In: Anonymous. 273 ed. 1995;82-86.
34. Beilke MA, Collins-Lech C, Sohnle PG. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils . In: Anonymous. 110 ed. 1987;91-96.

35. Alam SS, Layman DL. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. In: Anonymous. 411 ed. 1983;318-320.
36. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res* 2003;23(1A):453-458.
37. Lawrence RM. Methylsulfonylmethane (MSM): a double-blind study of its use in degenerative arthritis. In: Anonymous. 1 ed. 1998;50.
38. Usha PR, Naidu MUR. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis . In: Anonymous. 24 ed. 2004;353-363.
39. Geronikaki AA, Gavalas AM. Antioxidants and inflammatory disease: synthetic and natural antioxidants with anti-inflammatory activity. In: Anonymous. 9 ed. 2006;425-442.
40. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. In: Anonymous. 39 ed. 1996;648-656.
41. Berge GE. Polyascorbate (C-Flex R) an interesting alternative by problems (sic) in the support and movement apparatus in dogs . In: Anonymous. 1990;102.
42. Impellizeri JA, Lau RE, Azzara FA. Fourteen week clinical evaluation of an oral antioxidant as a treatment for osteoarthritis secondary to canine hip dysplasia . In: Anonymous. 20 ed. 1998;S107-S108.
43. Yoon JH, Baek SJ. Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. In: Anonymous. 46 ed. 5 A.D.;585-586.
44. Rotelli AE, Guardia T, Juarez AO, et al. Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation . In: Anonymous. 48 ed. 2003;601-606.
45. Li WG, Zhang XY, Wu YJ, et al. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds . In: Anonymous. 22 ed. 2001;1117-1120.
46. Impellizeri JA, Lau RE, Azzara FA. 14 week clinical evaluation of an oral antioxidant as a treatment for osteoarthritis secondary to canine hip dysplasia. In: Anonymous. 24th Annual Meeting ed. 1997.
47. Mani S, Lawson JW. Partial fractionation of Perna and the effect of Perna and Dimethylglycine on immune cell function and melanoma cells. In: Anonymous. Charleston, SC: South Caroline Statewide Research Conference, 1999.
48. Mani S, Whitesides JF, Lawson JW. Role of Perna and Dimethylglycine (DMG) in modulating cytokine response and their impact on melanoma cells. In: Anonymous. Chicago, IL: 99th General Meeting of the American Society for Microbiology, 1999.
49. Livine S, Myhre G, Smith G, et al. Effect of a nutritional supplement containing N,N-dimethylglycine (DMG) on the racing standard bred . In: Anonymous. 1982;4.
50. Moffitt P, Potter G. Venous lactic acid levels in exercising horses fed N,N-Dimethylglycine . In: Anonymous. Lansing, Michigan: Proceedings of the 9th Equine Nutrition and Physiology Symposium, 1985;248.
51. Gannon J, Kendall R. A critical evaluation of n,N-dimethylglycine (DMG) and disopropylammonium dichloroacetate (DIPA) on the performance of racing greyhounds . In: Anonymous. 7 ed. 1982;9.
52. Yáñez JA, McCormick D, Hughes K, et al. Pharmacological Evaluation of Glyco-Flex III® and Constituents on Canine Chondrocytes. In: Anonymous. 2006.
53. Lawson BR, Belkowski SM, Whitesides JF, et al. Immunomodulation of Murine Collagen-Induced Arthritis by N, N-Dimethylglycine and a Preparation of Perna canaliculus . In: Anonymous. 2007.
54. Martinez SA, McCormick DJ, Powers MY, et al. The Effects of Glyco-Flex III ® on a stable stifle osteoarthritis model in dogs. In: Anonymous. 2007.
55. Kendall R, Hill W. Canine Safety Study on Glyco-Flex III: Physiological allergenic, immunologic Effects in dogs receiving oral Glyco-Flex III for 8 weeks. In: Anonymous. Essex Junction, VT: Food Science Corporation, 2006.
56. Clyman B. Clyman B. Exercise in the treatment of osteoarthritis. In: Anonymous. 3 ed. 2001;520-523.
57. Ernst E. Complementary or alternative therapies for osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(2):74-80.
58. Birch S, Hesselink JK, Jonkman FA, et al. Clinical research on acupuncture. Part 1. What have reviews of the efficacy and safety of acupuncture told us so far? In: Anonymous. 10 ed. 2004;468-480.
59. Hielm-Bjorkman A, Raekallio M, Kuusela E, et al. Double-blind evaluation of implants of gold wire at acupuncture points in the dog as a treatment for osteoarthritis induced by hip dysplasia. *Vet Rec* 2001;149(15):452-456.
60. Kapatkin AS, Tomasic M, Beech J, et al. Effects of electrostimulated acupuncture on ground reaction forces and pain scores in dogs with chronic elbow joint arthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2006;228(9):1350-1354.

©Copyright 2007 Vetri-Science® Laboratories of Vermont

All rights reserved. No part of this article may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission of Vetri-Science® Laboratories of Vermont.