

# Evaluación de los efectos del colágeno tipo II sin desnaturalizar (UC-II) en comparación con robenacoxib sobre el deterioro de la movilidad inducido por la osteoartritis en perros

por

**Marzia Stabile**

<sup>1,\*</sup>,

**Rossella Samarelli**

<sup>2</sup>,

**Paolo Trerotoli**

<sup>3</sup>,

**Laura Fracassi**

<sup>1</sup>,

**Luca Lacitignola**

<sup>2</sup>,

**Antonio Crovace**

<sup>2</sup> y

**Francesco Staffieri**

<sup>2</sup>

<sup>1</sup>

Departamento de Emergencia y Trasplante de Órganos, Doctorado en Trasplante de Tejidos y Órganos y Terapias Celulares, Universidad de Bari, 70010 Bari, Italia

<sup>2</sup>

Departamento de Emergencia y Trasplante de Órganos, Sección de Clínicas Veterinarias y Producción Animal, Universidad de Bari, 70010 Bari, Italia

<sup>3</sup>

Departamento de Ciencias Biomédicas y Oncología Humana, Universidad de Bari, 70010 Bari, Italia

\*

Autor al que debe dirigirse la correspondencia.

*Vet. Sci.* 2019, 6(3), 72; <https://doi.org/10.3390/vetsci6030072>

**Recibido: 15 de julio de 2019 / Revisado: 27 de agosto de 2019 / Aceptado: 29 Agosto 2019 / Publicado: 4 Septiembre 2019**

(Este artículo pertenece a la Sección [de Educación Veterinaria, Comunicación Veterinaria y Comportamiento Animal](#))

## Abstracto

La artrosis (OA) es una enfermedad crónica que requiere un abordaje terapéutico multimodal. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos del colágeno tipo II no desnaturalizado (UC-II) en comparación con robenacoxib en perros afectados por artrosis. Nuestra hipótesis era que los dos compuestos serían similares (no inferioridad) en la mejora de la movilidad. Para probar esta hipótesis, se realizó un examen ortopédico completo, radiografías y la encuesta Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD) en perros afectados por artrosis antes y después de los tratamientos. El estudio fue diseñado como un estudio clínico, aleatorizado, controlado y prospectivo. Se aleatorizaron sesenta perros de clientes en el grupo R ( $n = 30$ , robenacoxib 1 mg/kg/día durante 30 días) y en el grupo UC-II ( $n = 30$ , UC-II 1 comprimido/día durante 30 días). Treinta días después del inicio del tratamiento (T30), los perros fueron reevaluados para las puntuaciones CARGA, MOVILIDAD y CLÍNICA. Con base en los datos obtenidos del estudio, se registró una reducción significativa en las puntuaciones de CARGA y MOVILIDAD entre T0 y T30 con una magnitud similar entre los dos grupos ( $R = 31,5\%$ ,  $p < 0,001$ ;  $UC-II = 32,7\%$ ,  $p = 0,013$ ).

Los resultados de este estudio mostraron que la UC-II y el robenacoxib fueron capaces de mejorar de manera similar la movilidad de los perros afectados por artrosis.

**Palabras clave:**

artrosis en perros; enfermedades crónicas; manejo del dolor; Analgesia multimodal

#### 4. Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la UC-II, al igual que el robenacoxib, es capaz de mejorar el deterioro de la movilidad, según lo evaluado por el LOAD de perros afectados por una cojera leve/moderada inducida por artrosis. En cuanto a la puntuación CLÍNICA (postura, movilidad, dolor en la manipulación y ROM), a pesar de que ambos tratamientos mejoraron la puntuación, la UC-II no fue tan efectiva como el robenacoxib en los casos más graves (puntuaciones 4 y 3). En consecuencia, se refutó la hipótesis de no inferioridad entre los dos compuestos.

Las lesiones agudas, subagudas o crónicas, a menudo en el contexto de otros factores de riesgo, pueden desencadenar un ciclo progresivo de daño tisular local, reparación tisular fallida e inflamación, lo que resulta en una mayor pérdida de cartílago y una degeneración articular progresiva con el tiempo [26,27]. Estos eventos desencadenan una respuesta inmune que resulta en una inflamación crónica de bajo grado y, en última instancia, en el desarrollo de OA clínica [27,28]. En este contexto, el colágeno tipo II se encuentra entre los componentes y mecanismos moleculares que podrían transducir traumatismos articulares, lesiones crónicas o uso excesivo en procesos inflamatorios.

La eficacia de los AINE para tratar los síntomas de la artrosis es bien conocida y esta clase de fármaco debe considerarse el tratamiento de referencia para la artrosis. Robenacoxib es un AINE, selectivo para la COX-2, que demostró ser eficaz en el tratamiento de la artrosis en perros [29]. Nuestros resultados confirmaron que robenacoxib fue eficaz en la mejora del deterioro de la movilidad inducido por la artrosis natural en perros. Del mismo modo, otro estudio demostró que robenacoxib oral (1 mg/kg, una vez al día), administrado durante 28 días, disminuyó las puntuaciones de cojera y mejoró las puntuaciones radiográficas de las articulaciones artríticas [29]. Además, los niveles de proteína C reactiva (PCR), que es una proteína de fase aguda e indicador altamente sensible de inflamación en el líquido sinovial, disminuyeron significativamente después de 28 días de tratamiento [29]. El mismo estudio también demostró que el robenacoxib produce una inhibición persistente de PGE2 en el exudado inflamatorio a pesar de la rápida eliminación del plasma (selectividad tisular) [29].

En nuestro estudio, se utilizó robenacoxib como método de comparación (fármaco de referencia) para los efectos de la UC-II, que demostró ser eficaz en la mejora del deterioro de la movilidad evaluado por el cuestionario LOAD y, por lo tanto, basado en las actividades del perro evaluadas durante la vida diaria normal por el propietario. LOAD ha sido validado para su uso en la evaluación de la función locomotora en OA más amplios, donde se ha demostrado una correlación débil con datos cinéticos objetivos y correlaciones moderadas significativas entre LOAD y otros CMI (Índice de Dolor Crónico de Helsinki y el Inventario de Dolor Breve Canino) [7,8]. LOAD también se ha utilizado en la evaluación del resultado funcional a largo plazo después de la artroplastia total de cadera en perros y una reducción mínima del 20% de la puntuación demostró tener un impacto clínico [30].

En cuanto a la puntuación CLÍNICA, los dos grupos no fueron homogéneos en la primera evaluación, siendo el grupo R el que mostró signos clínicos más graves en comparación con el grupo UC-II. Esta limitación podría haber afectado a la consistencia de los resultados del estudio en cuanto a la mejoría de los signos clínicos. Sin embargo, los perros con puntuaciones CLÍNICAS más graves (4 y 3) han respondido mejor al robenacoxib que a la UC-II, mientras que los dos tratamientos fueron igualmente eficaces en casos leves y moderados. En el grupo UC-II la incidencia de artrosis de cadera fue mayor (36,4%) que en el grupo R (25%), condición que podría haber influido en la eficacia del tratamiento debido a la menor capacidad de respuesta de este sitio específico [31]. Sin embargo, estos resultados indican que, a pesar de que la UC-II es eficaz en el tratamiento de los signos clínicos leves/moderados de la artrosis, en los casos más graves los

AINE deben considerarse la primera opción de tratamiento. El puntaje CLÍNICO propuesto en este estudio se utilizó como una forma de cuantificar el examen clínico ortopédico de los perros, pero su impacto clínico no se determinó y se desconoce. Por lo tanto, sería interesante considerar este aspecto en futuros estudios clínicos más amplios.

En estudios previos se demostró que la UC-II, en humanos [21], perros [3,20] y caballos [22], muestra una reducción del dolor y la inflamación en los casos de artrosis. La UC-II cumple su función a través de un proceso conocido como "tolerancia oral", que comienza en el intestino delgado con la ingesta diaria oral de una pequeña cantidad de colágeno tipo II [32]. En consecuencia, se activa una respuesta de células T a nivel del tejido linfóide asociado al intestino (GALT), en los parches de Peyer. Después de esta estimulación, las células reguladoras T helper 2 y 3 (Th2 y Th3) migran desde el GALT a través del sistema linfático hacia la circulación periférica y, cuando coinciden con el colágeno tipo 2 como antígeno, secretan citoquinas (por ejemplo, TGF- $\beta$ , IL-4, IL-10) que dan lugar a la regulación negativa de las células Th1, que están involucradas en la producción de la inflamación y destrucción del colágeno en la OA.

En un estudio previo en perros artríticos, Gupta et al. [3] evaluaron la eficacia y seguridad de la UC-II sola o en combinación con glucosamina y condroitina en términos de la reducción del dolor mediante la placa de fuerza en tierra. Demostraron cómo los perros en el grupo UC-II mostraron una reducción significativa del dolor en el día 60, con una reducción máxima observada en el día 150 y la fuerza vertical máxima aumentó significativamente, desde el día 90 de tratamiento, en comparación con los otros grupos, lo que indica una disminución del dolor asociado a la artritis. En nuestro estudio, la evaluación clínica se realizó a los 30 días y mostró una mejoría significativa tanto en las puntuaciones CLINICAL como en las de MOVILIDAD (LOAD), demostrando que este tratamiento puede ser efectivo ya después de un mes de administración. Sin embargo, la tolerancia oral es un mecanismo que necesita al menos 2-3 semanas para comenzar a ser efectivo, pero puede tardar hasta tres meses en activarse por completo [32,33]. Por lo tanto, podemos suponer que los efectos de la UC-II podrían haber sido aún más importantes después de un tiempo prolongado de administración. Sin embargo, el lento tiempo de aparición de los efectos clínicos de la UC-II no puede justificar su uso como primera opción cuando se requiere un efecto antiinflamatorio inmediato. Por otro lado, la UC-II no debería tener los efectos secundarios típicos de los AINE y, por lo tanto, podría usarse como tratamiento a largo plazo. En opinión de los autores, la mejor colocación de la UC-II en el manejo multimodal de la OA podría ser el uso a largo plazo para apoyar y continuar los efectos de los AINE.

Los datos obtenidos de este estudio rechazaron nuestra hipótesis de no inferioridad entre los dos tratamientos. Sin embargo, debemos considerar que, a pesar de que el número de perros incluidos en los dos grupos es adecuado según el cálculo del tamaño de la muestra, seis sujetos del grupo R y ocho perros de los grupos UC-II no han completado el ensayo y, por lo tanto, desde este punto de vista, el estudio debe considerarse con poca potencia. Las razones de la interrupción del estudio no estuvieron relacionadas con la aparición de efectos secundarios, sino más bien con la modificación de la terapia en función de la decisión del propietario y/o del veterinario de referencia. Otro factor importante que puede haber influido en la evaluación de la no inferioridad es la falta de homogeneidad de los dos grupos en el primer examen.

La ausencia de un grupo control negativo debe considerarse otra limitación importante del estudio. De hecho, se ha demostrado que el efecto placebo en este tipo de estudios puede ocurrir desde el cuidador y el veterinario [34]. Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse cuidadosamente en términos de eficacia clínica de la UC-II, lo que requerirá más estudios clínicos prospectivos ciegos para confirmar nuestros resultados. Además, también debemos considerar el hecho de que los propietarios no estaban ciegos al tratamiento y esto podría haber afectado de alguna manera el resultado del cuestionario LOAD. De hecho, Jaeger et al. [35] demostraron que, en estudios en los que el resultado se basa en la evaluación del cliente, el propietario que sabe que su animal está en tratamiento estándar (en nuestro caso robenacoxib) puede reaccionar desfavorablemente si se le informa de que otros pacientes están recibiendo una nueva terapia (UC-II en el presente estudio).

## 5. Conclusiones

El colágeno tipo 2 sin desnaturalizar, después de 30 días de administración, mejora la movilidad de los perros afectados por artrosis en una magnitud similar a la del robenacoxib. La UC-II es más eficaz como terapia singular en casos leves y moderados de artrosis, según las evaluaciones clínicas y de movilidad. Estos resultados abren nuevas ventanas terapéuticas en el tratamiento de la artrosis en perros y, en particular, si se confirman en futuros estudios, la UC-II puede ser un apoyo válido en el abordaje multimodal del tratamiento de la artrosis. Teniendo en cuenta su innovador mecanismo de acción, podría utilizarse en asociación o como alternativa a la administración de AINE, dependiendo de la gravedad clínica de la artrosis.

## Contribuciones de los autores

Conceptualización, M.S., A.C. y F.S.; curación de datos, M.S., R.S., P.T., L.F. y F.S.; análisis formal, L.L., P.T. y F.S.; adquisición de fondos, A.C.; investigación, M.S., R.S., P.T., L.F. y L.L.; metodología, M.S., R.S., L.F., L.L. y F.S.; administración de proyectos, A.C.; recursos, M.S., R.S., A.C. y F.S.; software, L.L., P.T. y F.S.; supervisión, F.S.; redacción: borrador original, M.S.; redacción, revisión y edición, M.S., P.T. y F.S.; y todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

## Financiación

Esta investigación no recibió financiación externa.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Vaughan-Scott, T.; Taylor, J.H. La fisiopatología y el manejo médico de la artrosis canina. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* **1997**, *68*, 21–25. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
2. Robinson, W.H.; Lepus, C.M.; Wang, Q.; Raghu, H.; Mao, R.; Lindstrom, T.M.; Sokolove, J. Inflamación de bajo grado como mediador clave de la patogénesis de la osteoartritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2016**, *12*, 580–592. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
3. Gupta, R.C.; Canerdy, T.D.; Lindley, J.; Konemann, M.; Minniear, J.; Carroll, B.A.; Hendrick, C.; Aguijón, J.T.; Rohde, K.; Doss, R.; et al. Eficacia terapéutica comparativa y seguridad del colágeno tipo II (UC-II), glucosamina y condroitina en perros artríticos: evaluación del dolor mediante placa de fuerza en tierra. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **2012**, *96*, 770–777. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
4. Johnston, S.A.; McLaughlin, R.M.; Budsberg, S.C. Manejo no quirúrgico de la osteoartritis en perros. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **2008**, *38*, 1449–1470. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
5. Bland, S.D. Osteoartritis canina y tratamientos: una revisión. *Vet. Sci. Dev.* **2015**, *pág. 6*. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
6. Müller, C.; Gaines, B.; Gruen, M.; Caso, B.; Arrufat, K.; Innes, J.; Lascelles, B.D. Evaluación del instrumento de metrología clínica en perros con osteoartritis. *J. Veterinario Pasante. Med.* **2016**, *30*, 836–846. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
7. Walton, M.B.; Cowderoy, E.; Lascelles, D.; Innes, J.F. Evaluación de la validez de constructo y criterio para el instrumento de metrología clínica 'Liverpool Osteoarthritis in Dogs' (LOAD) y comparación con otros dos instrumentos. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e58125. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]

8. Cachon, T.; Frykman, O.; Innes, J.F.; Lascelles, B.D.X.; Okumura, M.; Sousa, P.; Staffieri, F.; Steagall, P.V.; Van Ryssen, B. Grupo de Desarrollo de la COSTA. Validez aparente de una herramienta propuesta para estadificar la osteoartritis canina: Canine OsteoArthritis Staging Tool (COAST). *Vet. J.* **2018**, *234*, 1–8. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
9. Richardson, D.C.; Schoenherr, W.D.; Zicker, S.C. Manejo nutricional de la artrosis. *Vet. Clin. N. Am. Small Anim. Pract.* **1997**, *27*, 883–911. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
10. Monteiro-Steagall, B.P.; Steagall, P.V.; Lascelles, B.D. Revisión sistemática de los efectos adversos inducidos por fármacos antiinflamatorios no esteroideos en perros. *J. Veterinario Pasante. Med.* **2013**, *27*, 1011–1019. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
11. Lascelles, B.D.; Blikslager, A.T.; Fox, S.M.; Reece, D. Perforación del tracto gastrointestinal en perros tratados con un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2: 29 casos (2002-2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2005**, *227*, 1112–1117. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
12. Lascelles, B.D.; McFarland, J.M.; Swann, H. Directrices para el uso seguro y eficaz de AINE en perros. *Vet. Ther.* **2005**, *6*, 237–251. [[Google Académico](#)] [[PubMed](#)]
13. Luna, S.P.; Basilio, A.C.; Steagall, P.V.; Machado, L.P.; Moutinho, F.Q.; Takahira, R.K.; Brandao, C.V. Evaluación de los efectos adversos de la administración oral a largo plazo de carprofeno, etodolaco, flunixinina meglumina, ketoprofeno y meloxicam en perros. *Am. J. Vet. Res.* **2007**, *68*, 258–264. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
14. Rey, J.N.; Rudaz, C.; Barrenador, L.; Jung, M.; Seewald, W.; Lees, P. Inhibición in vitro y ex vivo de isoformas de ciclooxigenasa canina por robenacoxib: un estudio comparativo. *Res. Vet. Sci.* **2010**, *88*, 497–506. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
15. Rey, J.N.; Arnaud, J.P.; Goldenthal, E.I.; Gruet, P.; Jung, M.; Seewald, W.; Lees, P. Robenacoxib en el perro: Seguridad de las especies objetivo en relación con el alcance y la duración de la inhibición de la COX-1 y la COX-2. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2011**, *34*, 298–311. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
16. Fink, M.; Letellier, I.; Peyrou, M.; Mochel, J.P.; Jung, M.; Rey, J.N.; Gruet, P.; Giraudel, J.M. Análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones sanguíneas de robenacoxib en perros con artrosis. *Res. Vet. Sci.* **2013**, *95*, 580–587. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
17. Silber, S.E.; Burgener, C.; Letellier, I.M.; Peyrou, M.; Jung, M.; Rey, J.N.; Gruet, P.; Giraudel, J.M. Análisis farmacocinético poblacional de las concentraciones de robenacoxib en sangre y líquido sinovial articular de perros sanos y perros con osteoartritis. *Pharm. Res.* **2010**, *27*, 2633–2645. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
18. Toutain, C.E.; Brossard, P.; Rey, S.B.; Helbig, R. Evaluación de la seguridad a los seis meses de los comprimidos de robenacoxib (Onsior) en perros después de las administraciones orales diarias. *BMC Vet. Res.* **2018**, *14*, 242. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
19. Schmid, V.B.; Spreng, D.E.; Seewald, W.; Jung, M.; Lees, P.; King, J.N. Acciones analgésicas y antiinflamatorias del robenacoxib en la inflamación articular aguda en perros. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2010**, *33*, 118–131. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
20. D'Altilio, M.; Peal, A.; Alvey, M.; Simms, C.; Curtsinger, A.; Gupta, R.C.; Canerdy, T.D.; Aguijón, J.T.; Bagchi, M.; Bagchi, D. Eficacia terapéutica y seguridad del colágeno tipo II sin desnaturalizar individualmente o en combinación con glucosamina y condroitina en perros artríticos. *Toxicol. Métodos Mecánicos* **2007**, *17*, 189–196. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
21. Crowley, D.C.; Lau, F.C.; Sharma, P.; Evans, M.; Guthrie, N.; Bagchi, M.; Bagchi, D.; Dey, D.K.; Raychaudhuri, S.P. Seguridad y eficacia del colágeno tipo II sin desnaturalizar en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: un ensayo clínico. *Int. J. Med. Sci.* **2009**, *6*, 312–321. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
22. Gupta, R.C.; Canerdy, T.D.; Skaggs, P.; Stocker, A.; Zyrkowski, G.; Burke, R.; Wegford, K.; Aguijón, J.T.; Rohde, K.; Barnett, D.; et al. Eficacia terapéutica del colágeno tipo II no desnaturalizado (UC-II) en comparación con la glucosamina y la condroitina en caballos artríticos. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2009**, *32*, 577–584. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
23. Reymond, N.; Speranza, C.; Gruet, P.; Seewald, W.; King, J.N. Robenacoxib vs. carprofeno para el tratamiento de la osteoartritis canina; Un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2012**, *35*, 175–183. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]

24. Julious, S.A. Tamaños muestrales para ensayos clínicos con datos normales. *Stat. Med.* **2004**, *23*, 1921-1986. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
25. EMEA. *Principios Estadísticos para Ensayos Clínicos Veterinarios*; Productos CfVM: Londres, Reino Unido, 2010; Pág. 31. [[Google Académico](#)]
26. Liu-Bryan, R.; Terkeltaub, R. Reguladores emergentes del proceso inflamatorio en la artrosis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, *11*, 35-44. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
27. Sokolove, J.; Lepus, C.M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **2013**, *5*, 77-94. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Scanzello, C.R.; Plaas, A.; Crow, M.K. Innate immune system activation in osteoarthritis: Is osteoarthritis a chronic wound? *Curr. Opin. Rheumatol.* **2008**, *20*, 565-572. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Bennett, D.; Eckersall, P.D.; Waterston, M.; Marchetti, V.; Rota, A.; McCulloch, E.; Sbrana, S. The effect of robenacoxib on the concentration of C-reactive protein in synovial fluid from dogs with osteoarthritis. *BMC Vet. Res.* **2013**, *9*, 42. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Forster, K.E.; Testamentos, A.; Torrington, A.M.; Moores, A.P.; Thomson, D.; Arturos, G.; Marrón, G.; Denny, H.R.; Scott, H.W.; MacQueen, I.; et al. Complicaciones y evaluación del propietario de la artroplastia total de cadera canina: una encuesta multicéntrica basada en Internet. *Médico Veterinario Surg.* **2012**, *41*, 545-550. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
31. Gagnon, A.; Marrón, D.; Moreau, M.; Lussier, B.; Otis, C.; Troncy, E. Análisis de la respuesta terapéutica en perros con osteoartritis natural. *Vet. Anaesth. Analg.* **2017**, *44*, 1373-1381. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
32. Trentham, D.E. Tolerancia oral como tratamiento de la artritis reumatoide. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* **1998**, *24*, 525-536. [[Google Académico](#)] [[CrossRef](#)]
33. Parque, K.S.; Parque, M.J.; Cho, M.L.; Kwok, S.K.; Ju, J.H.; Ko, H.J.; Parque, S.H.; Kim, H.Y. Tolerancia oral al colágeno tipo II; Mecanismo y papel en la artritis inducida por colágeno y la artritis reumatoide. *Mod. Reumatol.* **2009**, *19*, 581-589. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
34. Conzemius, M.G.; Evans, R.B. Efecto placebo del cuidador para perros con cojera por osteoartritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2012**, *241*, 1314-1319. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)]
35. Jaeger, G.T.; Larsen, S.; Moe, L. Estratificación, cegamiento y efecto placebo en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de implantación de perlas de oro en perros con displasia de cadera. *Acta Vet. Scand.* **2005**, *46*, 57-68. [[Google Académico](#)] [[Referencia cruzada](#)] [[PubMed](#)] [[Versión Verde](#)]