

## Artículo original

doi: 10.35366/112811

## Efectividad de la combinación fija de colágeno nativo tipo II, omega-3 y astaxantina en pacientes con osteoartritis de rodilla

*Effectiveness of the fixed combination of type II native collagen, omega-3 and astaxanthin in patients with knee osteoarthritis*

Negrete-Corona J,\* Encalada-Díaz MI‡

Hospital Ángeles Metropolitano, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México.

**RESUMEN. Introducción:** la osteoartritis es una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en el mundo y se define como la pérdida gradual de cartilago en las articulaciones, principalmente la de rodilla. Es considerada como una causa de discapacidad en adultos mayores y se caracteriza por dolor, rigidez y pérdida de la movilidad. **Material y métodos:** estudio observacional para evaluar el efecto de la combinación de Sólo debe decir, colágeno nativo tipo II, omega-3 (Om-3) y astaxantina (AX), en una población de 182 pacientes con artrosis de rodilla grado I/II. Se obtuvieron las mediciones de circunferencia del muslo, arcos de movimiento y dolor a través de las escalas internacionales como la escala visual analógica de dolor (EVA), el índice de Lequesne y escala *Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC). Las revisiones médicas se realizaron cada 30 días durante tres meses. Se utilizó el software Statgraphics (Statgraphics Technologies, Virginia), la evaluación de las variables y la significancia estadística fueron determinadas por la prueba t de Student y los resultados se muestran como media. **Resultados:** se demostró que el consumo diario incrementa la movilidad, disminuye el dolor y la inflamación de rodilla en los pacientes en un lapso de tres meses. Adicionalmente se registró una reducción en el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por parte de los sujetos de estudio. **Conclusión:** la combinación fija colágeno nativo tipo II, omega-3 y astaxantina, genera,

**ABSTRACT. Introduction:** osteoarthritis is one of the most prevalent chronic diseases in the world and is defined as the gradual loss of cartilage in the joints, mainly that of the knee. It is considered a cause of disability in older adults and is characterized by pain, stiffness and loss of mobility. **Material and methods:** observational study to evaluate the effect of the combination of non-hydrolyzed type II native collagen (CII-NH), omega-3 (Om-3) and astaxanthin (AX), in a population of 182 patients with knee osteoarthritis grade I/II. Measurements of thigh circumference, arcs of movement and pain were obtained through international scales such as the visual analogue pain scale (VAS), the Lequesne index and the Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) scale. Medical check-ups were performed every 30 days for three months. The Statgraphics software (Statgraphics Technologies, Virginia) was used, the evaluation of the variables and the statistical significance were determined by t Student test and the results are shown as a mean. **Results:** it was shown that daily consumption increases mobility, decreases knee pain and inflammation in patients within three months. Additionally, there was a reduction in the consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by the study subjects. **Conclusion:** the fixed combination of non-hydrolyzed type II collagen, omega-3 and astaxanthin, generates, in

**Nivel de evidencia: IV serie de casos.**

\* Cirujano Ortopedista, Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.

‡ Cirujano Ortopedista, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

**Correspondencia:**

Melchor Iván Encalada-Díaz

Puente de Piedra Núm. 150, torre 2,

Cons. 114, Col. Toriello Guerra, CP 14050,

Tlalpan, Ciudad de México, México.

**E-mail:** encaladaiv@yahoo.com*Recibido: 12-12-2022. Aceptado: 05-06-2023.***Citar como:** Negrete-Corona J, Encalada-Díaz MI. Efectividad de la combinación fija de colágeno nativo tipo II, omega-3 y astaxantina en pacientes con osteoartritis de rodilla. Acta Ortop Mex. 2023; 37(1): 30-35. <https://dx.doi.org/10.35366/112811>

en el corto plazo, disminución de la inflamación y la rigidez en pacientes con osteoartritis.

**Palabras clave:** osteoartritis, rodilla, inflamación, colágena, astaxantina.

the short term, a decrease in inflammation and stiffness in patients with osteoarthritis.

**Keywords:** osteoarthritis, knee, inflammation, collagen, astaxanthin.

## Introducción

La osteoartritis (OA) es una causa importante de discapacidad en adultos mayores y una de las condiciones médicas más frecuentes y caras a nivel mundial.<sup>1</sup> Es definida como una enfermedad crónica degenerativa de origen multifactorial caracterizada por la pérdida gradual de cartílago,<sup>2,3</sup> siendo la articulación de la rodilla la que presenta mayor afectación con prevalencia de 16% e incidencia de 203 casos por cada 10,000 personas al año a nivel global.<sup>4</sup> La osteoartritis de rodilla está relacionada con el daño progresivo de las articulaciones debido a la incapacidad de reparar el daño que resulta del estrés en los tejidos de la articulación (que incluyen cartílago articular, hueso subcondral, ligamentos, menisco, músculo periarticular, nervios o líquido sinovial), lo que provoca síntomas que abarcan dolor leve a incapacitante, rigidez articular, disminución de la movilidad y pérdida de la función.<sup>2</sup> El ejercicio y la terapia funcional junto al uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el paracetamol o el ibuprofeno, han sido utilizados para disminuir las afectaciones de la osteoartritis; sin embargo, evidencia reciente indica que el uso crónico de AINE es la segunda causa de afectaciones a nivel de mucosa gastrointestinal como úlcera péptica, hemorragia digestiva y perforación intestinal.<sup>5,6</sup> Actualmente, el uso de productos nutraceuticos como alternativa terapéutica han llamado la atención por su baja toxicidad y sus beneficios en pacientes con osteoartritis, pues se ha visto que productos como el sulfato de condroitina, glucosamina, diacereína y colágeno nativo tipo II (CII-N) reducen el dolor articular a corto y mediano plazo,<sup>7</sup> siendo este último el que mejores efectos tiene sobre el dolor, rigidez y flexibilidad articular de acuerdo al índice WOMAC (*Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index*).<sup>8</sup>

El colágeno nativo tipo II (CII-N), también denominado no desnaturalizado, ejerce beneficios para la salud de las articulaciones mediante la tolerancia inmunológica. Después de ser administrado, se absorbe por las placas de Peyer, donde activa las células inmunitarias. Los linfocitos T vírgenes se transforman en células T reguladoras (Treg), que se dirigen específicamente a colágeno nativo tipo II y luego migran a través de la circulación. Cuando reconocen al colágeno nativo tipo II en el cartílago articular, las células Treg secretan mediadores antiinflamatorios (citocinas), como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), interleucina 4 (IL-4) e interleucina 10 (IL-10). Esta acción ayuda a

reducir la inflamación de las articulaciones y promueve la reparación del cartílago.<sup>9</sup>

El CII-N contiene epítomos activos que pueden interactuar con las placas de Peyer e inducir tolerancia inmunológica, reduciendo los marcadores inflamatorios y, por ende, el proceso inflamatorio.

La suplementación con colágeno nativo tipo II a dosis de 40 mg demostró una mejoría significativa en dolor, rigidez y función física (escala WOMAC) en comparación con glucosamina/condroitina sulfato y placebo. El estudio mostró un decremento de 40% en la escala de EVA versus 15%, respectivamente. En la escala de WOMAC se redujo 33 versus 14%. Ambas reducciones en un período de tratamiento de 90 días.<sup>10,11</sup> En otro estudio, la combinación de acetaminofén 1,500 mg/día con CII-N a dosis de 10 mg/día, demostró superioridad en eficacia comparado con acetaminofén 1,500 mg solo.<sup>12</sup>

La suplementación con omega-3 (EPA y DHA) muestra una reducción de la intensidad del dolor articular en pacientes con procesos inflamatorios articulares, así como una disminución de las articulaciones afectadas, mejoría en la rigidez matutina y reducción en el consumo de AINE.<sup>13,14,15</sup>

El organismo no sintetiza omega-3 (EPA y DHA), por lo que es necesario ingerirlo. Los efectos biológicos dependen del grado de saturación; los ácidos insaturados omega-3 tienen más propiedades antiinflamatorias y se oxidan en mediadores proresolución especializados (SPM, por sus siglas en inglés) y otras oxilipinas con potentes funciones antiinflamatorias y proresolutivas que incluyen:<sup>16</sup>

1. Inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias.
2. Bloqueo de la migración de neutrófilos.
3. Incremento de la eliminación no inflamatoria de las células muertas o apoptóticas.
4. Mejora en la cicatrización de las heridas.
5. Disminución del dolor.

La astaxantina es un tipo de carotenoide descubierto a mediados del siglo XX en animales terrestres. Los seres humanos no pueden sintetizarlo y sólo pueden conseguirlo a través de la dieta o mediante la administración de suplementos. Se absorbe fácilmente y se incorpora a las lipoproteínas plasmáticas. La actividad antioxidante de la astaxantina es 10 veces más potente que la de otros carotenoides, como la zeaxantina y cantaxantina.<sup>17</sup>

Gracias a su estructura polar (tiene dos grupos cetónicos en cada anillo) puede colocarse en un lugar estratégico en

la membrana celular, atravesarla, preservar la parte interior y la superficie externa de la membrana, darle rigidez y modificar su permeabilidad. Promueve la expresión de enzimas antioxidantes en el citoplasma que intervienen en las reacciones de reducción y oxidación, así como la respuesta inflamatoria en la célula. Además, se combina con los radicales libres y reduce el daño que producen en el organismo. También, activa la expresión de proteínas relacionadas con el sistema antioxidante.<sup>17,18</sup>

La astaxantina es útil en el tratamiento de la osteoartritis porque:<sup>19</sup>

1. Disminuye la expresión de MMP-1, 3 y 13.
2. Reduce la fosforilación de los condrocitos estimulados por la proteína quinasa activada por mitógenos p38 y quinasa regulada por señales extracelulares 1/2, IL-1 $\beta$ .
3. Mejora la capacidad de proliferación y diferenciación de las células osteogénicas.
4. Es un suplemento seguro, no se reportan efectos adversos asociados a su administración.

La astaxantina es un carotenoide con una potente actividad antioxidante, por lo que apunta a ser una sustancia útil para una serie de condiciones de salud como la osteoartritis. Las investigaciones revisadas apoyan la suposición de que proteger los tejidos del organismo del daño oxidativo mediante la ingestión diaria de astaxantina puede ser una estrategia práctica y benéfica en el manejo de la salud.<sup>20</sup> La dosis diaria recomendada para suplementar astaxantina está entre 2-5 mg.<sup>21,22</sup>

Dado lo anterior, en el presente estudio se probó la efectividad de un preparado nutracéutico con una triple combinación fija colágeno nativo tipo II (CII-N), omega-3 (Om-3) y astaxantina (AX), en la reducción del dolor, rigidez y flexibilidad articular en pacientes con osteoartritis de rodilla.

## Material y métodos

Mediante un estudio observacional en la práctica clínica privada de un grupo de especialistas en ortopedia y reumatología en México, se evaluó la eficacia del uso de una triple combinación de CII-NH, Om-3 y AX en el tratamiento de la osteoartritis a través de un estudio observacional abierto, en el cual se reclutaron 182 sujetos de ambos géneros, mayores de 40 años con osteoartritis diagnosticada y estadiada en grado I y II, con capacidad de ambulación, con un índice de Lequesne menor de ocho y que aceptaron un seguimiento médico por tres meses. Dentro de los criterios de inclusión no se descartó el uso de AINE y el tratamiento con medios físicos, termoterapia o ejercicio. Ninguno de los pacientes presentó infiltración de la articulación tres meses previos al inicio del estudio, ni artrosis III y IV, hiperuricemia, enfermedad de Paget, fractura articular o lesión en articulación en los últimos tres meses, fibromialgia, artritis reumatoide o con historia de artritis séptica, gota o pseudogota;

también fueron descartados los pacientes con empleo de visco-suplementación seis meses previos al estudio o con uso crónico de AINE, es decir, tratamiento que no pudo ser suspendido por el participante siete días previos a iniciar el estudio. El reclutamiento y seguimiento de los participantes se realizó por colaboración de médicos ortopedistas de diversos hospitales; a todos se les solicitó carta de aceptación y confidencialidad.

Los participantes tuvieron un seguimiento clínico con la administración de una cápsula diaria de, un nutracéutico formulado con colágeno nativo tipo II (CII-N), omega-3 (Om-3) y astaxantina (AX), durante un período de tres meses. Se recabaron datos demográficos, así como el cumplimiento de los criterios de inclusión, exclusión para el ingreso al estudio. Se obtuvieron las mediciones de circunferencia, los grados de flexión de rodilla y dolor a través de las escalas internacionales como la escala visual analógica de dolor (EVA), el índice Lequesne y escala *Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC). Las mediciones se obtuvieron durante todo el estudio al igual que la evaluación de uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las revisiones médicas se realizaron cada 30 días durante tres meses.

Las pruebas estadísticas se realizaron utilizando el software Statgraphics (Statgraphics Technologies, Virginia). La evaluación de las variables y la significancia estadística de las pruebas fueron determinadas por prueba t de Student y los resultados se muestran como media.

## Resultados

Se presentan los resultados obtenidos de una población de 182 sujetos; de ellos, 130 (71%) fueron del género femenino y 52 (29%) del masculino. Se observa que dentro del grupo de estudio es un padecimiento que afecta principalmente a las mujeres.

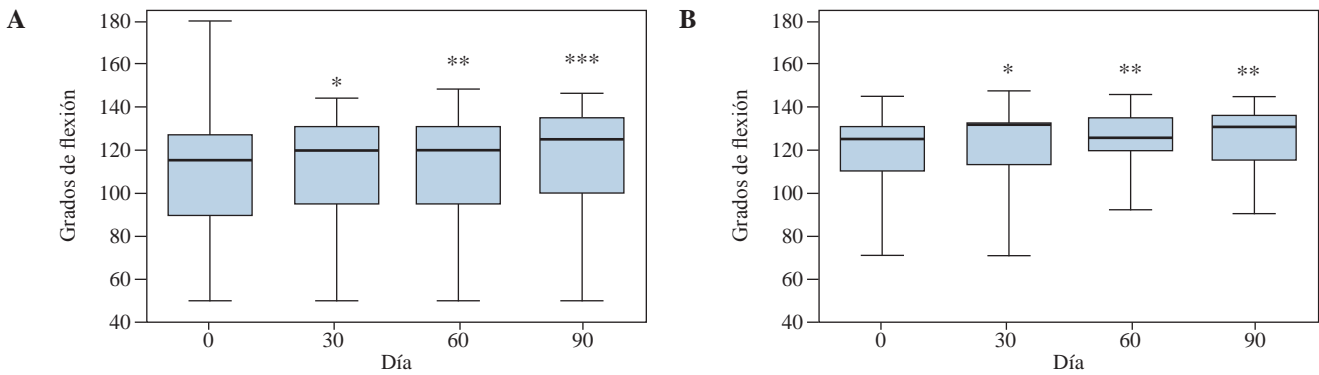
El grado de artrosis fue un punto principal a evaluar en la población estudiada. La *Tabla 1* muestran los porcentajes de las extremidades afectadas por género. Se determinó que existe una mayor afectación en rodilla derecha en la población femenina.

Se estratificaron a los pacientes de acuerdo al grado de artrosis que presentaron al momento de iniciar el estudio. En la población femenina y masculina la prevalencia de artrosis se encuentra dentro del nivel 2 en ambas rodillas.

La efectividad del consumo de la triple combinación fija de CII-N, Om-3 y AX se determinó evaluando la flexibili-

**Tabla 1: Evaluación de la afección de extremidades por género.**

	Total %	Mujeres %	Hombres %
Derecha	53.30	62.11	44.19
Izquierda	1.10	0.00	2.33
Bilateral	45.05	37.89	53.49



**Figura 1:** Grados de flexión en ambas rodillas de pacientes con osteoartritis. Se observó que la población presentó un incremento en los grados de flexión a lo largo del tratamiento. Se observa una tendencia creciente a los grados de flexión significativa en rodilla derecha a partir de los 60 días. Los grados de flexión de rodilla izquierda presenta un mayor incremento a partir de los 30 días de tratamiento. Del día cero al día 90 existe aumento en la flexibilidad de la rodilla con una diferencia significativa ( $p < 0.0001$ ) en el estudio global de la población, para rodilla derecha.

Tabla 2: Medición de circunferencia de rodilla.				
	Día			
	0	30	60	90
Circunferencia RI (cm)	38.8	38.8	38.4	38.1
Circunferencia RD (cm)	39.6	39.1	38.6	38.3

RI = rodilla izquierda. RD = rodilla derecha.

dad y la circunferencia de la articulación de las rodillas; este último parámetro está relacionado con la inflamación asociada al daño articular. En la *Figura 1* se muestran los grados de flexión de ambas rodillas que mostraron los pacientes a los 0, 30, 60 y 90 días de consumo del nutracéutico. Se observó una tendencia gradual positiva en el incremento de los grados de flexión en ambas rodillas. En la *Tabla 2* se resumen las mediciones de circunferencia de ambas rodillas. Existe una tendencia gradual a la baja en la circunferencia (inflamación) de ambas rodillas, siendo más remarcada en la rodilla derecha comparada con la izquierda.

Entre los estándares internacionales que se midieron fueron EVA, índice WOMAC e índice Lequesne. Estas escalas permitieron establecer si el uso de la triple combinación promovía la disminución del dolor y la inflamación de la articulación. En la *Tabla 3* se muestran los valores para cada índice. EVA permitió medir la intensidad del dolor que describe el sujeto y consistió en una línea horizontal de 10 cm, en cuyos extremos se encontraban las expresiones extremas del síntoma, con la escala WOMAC e índice Lequesne se evaluó el dolor al caminar y al realizar diferentes actividades específicas a lo largo del día como subir o bajar escaleras, así como la rigidez que presenta el paciente al despertarse o mantenerse en reposo. Para la interpretación del Índice Lequesne se utilizaron de 8 a 10 puntos de molestia funcional importante, 5 a 7 puntos media y 1 a 4 puntos mínima. De acuerdo con los resultados obtenidos se notó que

hubo una disminución significativa de dolor con el consumo de CII-N, Om-3 y AX administrados en una sola formulación a partir de los primeros 30 días.

Como se puede observar en la *Tabla 3*, las mediciones de EVA, WOMAC e índice Lequesne muestran una disminución significativa comparando los parámetros basales con los de la última visita a los 90 días, siendo la reducción en las tres escalas de evaluación estadísticamente significativas con una  $p < 0.001$ .

Al inicio del estudio, 38% de los sujetos reportó uso de AINE para aliviar el dolor de artrosis, los antiinflamatorios utilizados por la población analizada fueron, naproxeno, diclofenaco + complejo vitamina B, paracetamol, ketorolaco, etoricoxib, tramadol y algunos de los pacientes inclusive utilizaron prednisona como antiinflamatorio. Al finalizar el estudio, sólo 16% de los pacientes que recibieron el medicamento de prueba requirieron el uso de medicación de rescate con AINE, siendo esta disminución de 57.8%, la cual se relaciona con el tratamiento con la triple combinación de CII-N, Om-3 y AX (*Figura 2*). Los eventos adversos no serios reportados como dolor de cabeza, náusea, colitis, seborrea y prurito se detectaron únicamente en 5% de la población estudiada. Adicionalmente a la reducción de la necesidad de tomar AINE, los pacientes tratados con la triple combinación también reportaron, durante el transcurso del estudio, mejoría en su capacidad de realizar actividad física y mejoría general en sus actividades de la vida diaria.

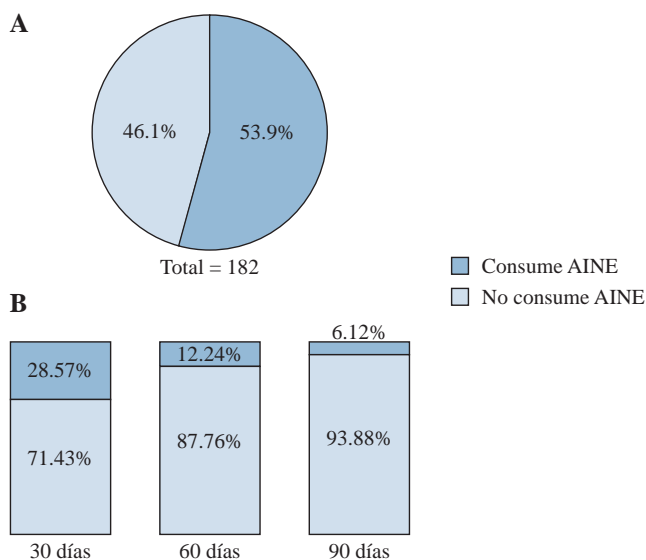
## Discusión

La osteoartritis es una de las principales causas de discapacidad en las personas de edad avanzada. En este estudio nosotros también identificamos que tiene mayor incidencia en mujeres que en hombres, de acuerdo con otros estudios las mujeres están más predispuestas por factores hormonales y genéticos.<sup>23</sup> En nuestra población analizada, localizamos inflamación, dolor, rigidez de rodilla, aumento en la circunferencia de la articulación, signos y síntomas característicos



Tabla 3: Valores promedio y desviación estándar en las escalas de evaluación utilizadas.

	Basal	Días			p
		30	60	90	
EVA	5.5 ± 2.0203	4.1 ± 1.9846	3.7 ± 2.1263	3.2 ± 1.5696	< 0.001
WOMAC	22.8 ± 15.1219	16.0 ± 12.2031	13.4 ± 16.7149	8.3 ± 8.6502	< 0.001
Lequesne	8.4 ± 3.8085	6.6 ± 3.7188	5.5 ± 4.0232	4.6 ± 3.6071	< 0.001



**Figura 2:** Efecto del consumo de nutracéutico en porcentaje de uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con osteoartritis de rodilla. **A)** Porcentaje de pacientes con osteoartritis que consumen AINE antes del inicio del tratamiento. **B)** Porcentaje de pacientes con osteoartritis (OA) que consumen AINE durante los tres meses de tratamiento. Los datos son representados como el porcentaje del total de pacientes con osteoartritis que al inicio consumían AINE.

de este padecimiento. La afectación de rodilla principalmente se ha asociado con mujeres como se ha demostrado en este estudio y en otros reportes;<sup>24</sup> sin embargo, el uso de CII-N, también llamada no desnaturalizado o nativo, ha traído mejoría en los pacientes con osteoartritis. En el presente estudio, pudimos demostrar un efecto positivo del uso de la triple combinación que por su efecto condromodulador y de tolerogénesis asociado al colágeno nativo tipo II, el efecto antiinflamatorio del omega-3 y la potente acción antioxidante de la astaxantina, dan por resultado un aumento en la movilidad articular y disminución de dolor e inflamación en un período de 90 días en pacientes con osteoartritis nivel 2. Los análisis realizados demuestran que al mes de uso existe una tendencia a la mejora de la movilidad (flexión), la cual va incrementando al transcurrir el estudio; las mediciones de WOMAC, EVA y Lequesne se mostraron disminuidas significativamente con la triple suplementación, al igual que el consumo crónico de AINE con la consecuente disminución de eventos adversos gastrointestinales, así como mejoría en las actividades físicas y de la vida diaria de los pacientes.

Aunque los resultados del presente estudio clínico son significativos, la principal limitación es el hecho de que se trata de un estudio observacional en la práctica clínica habitual de un grupo de especialistas y, por lo tanto, no incluye un grupo control.

### Conclusión

Los hallazgos del presente estudio observacional demuestran que el consumo de la triple combinación fija de CII-N, Om-3 y AX reduce el dolor, mejora la movilidad, aumenta la flexibilidad articular y disminuye el consumo de AINE en pacientes con osteoartritis de rodilla a corto y mediano plazo.

### Referencias

- Puig-Junoy J, Ruiz Zamora A. Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 44(5): 531-41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.012.
- Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(5): 478-82. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.013.
- Peña Ayala AH, Fernández-López JC. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. *Reumatol Clin*. 2007; 3 Supl 3: S6-12.
- Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020; 29-30: 100587. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587.
- Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2022; 45(3): 215-22. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.06.003.
- Quintero Carrión E. Efectos de los AINE sobre la mucosa gastrointestinal. *Rev Esp Reumatol*. 2000; 27(1): 19-24.
- Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018; 52(3): 167-75. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333.
- García-Coronado JM, Martínez-Olivera L, Elizondo-Omaña RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendía LE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019; 43(3): 531-8. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5.
- Gencoglu H, Orhan C, Sahin E, Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: a review on the current knowledge of companion animals. *Animals (Basel)*. 2020; 10(4): 697. doi: 10.3390/ani10040697.
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016; 15: 14.

11. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci.* 2009; 6(6): 312-21.
12. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O. Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Eurasian J Med.* 2016; 48(2): 95-101.
13. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain.* 2007; 129(1-2): 210-23.
14. Lee YH, Bae SC, Song GG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arch Med Res.* 2012; 43(5): 356-62.
15. Akbar U, Yang M, Kurian D, Mohan C. Omega-3 fatty acids in rheumatic diseases: a critical review. *J Clin Rheumatol.* 2017; 23(6): 330-9.
16. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. Bioactive lipids in osteoarthritis: risk or benefit? *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30(1): 108-13.
17. Zhang X, Hou Y, Li J, Wang J. The role of astaxanthin on chronic diseases. *Crystals (Basel).* 2021; 11(5): 505.
18. López Roldan P, Mach N. Efecto del consumo de astaxantina en la salud. *Rev Esp Nutr Comunitaria.* 2012; 18(3): 164-77.
19. Fakhri S, Abbaszadeh F, Dargahi L, Jorjani M. Astaxanthin: A mechanistic review on its biological activities and health benefits. *Pharmacol Res.* 2018; 136: 1-20.
20. Guerin M, Huntley ME, Olaizola M. Haematococcus astaxanthin: applications for human health and nutrition. *Trends Biotechnol.* 2003; 21(5): 210-6.
21. Higuera-Ciapara I, Félix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006; 46(2): 185-96.
22. Biswal S. Oxidative stress and astaxanthin: The novel supernutrient carotenoid. *Int J Health Allied Sci.* 2014; 3: 147-53.
23. Zuart-Alvarado R, Martínez-Torres J. Osteoartrosis y patologías crónicas asociadas en pacientes de una unidad médica del primer nivel. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011; 49(6): 637-42.
24. Pérez Martín A. Symptoms. Localizations: knee, hip, hands, spine, other localizations. *Aten Primaria.* 2014; 46 Suppl 1(Suppl 1): 11-7. doi: 10.1016/S0212-6567(14)70038-1.