

Manejo del dolor e inflamación en enfermedades osteoarticulares: de los fármacos convencionales a las terapias basadas en productos naturales.

Solis-Gortarez, Ilian Aylin¹, Ventura-Martínez, Rosa², Déciga-Campos, Myrna^{1*}, Ángeles-López, Guadalupe Esther^{2*}.

ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/Ciudad de México>

Resumen

Introducción: El dolor crónico asociado a enfermedades osteoarticulares representa una causa importante de discapacidad y deterioro de la calidad de vida a nivel mundial. Aunque los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen el tratamiento convencional más utilizado, su administración prolongada puede ocasionar efectos adversos gastrointestinales, renales y cardiovasculares. Por ello, se ha incrementado el interés en terapias complementarias basadas en el uso tradicional de plantas medicinales y nutraceuticos. **Objetivos:** Analizar los mecanismos fisiopatológicos del dolor inflamatorio en osteoartritis, artritis reumatoide y artritis gotosa, así como evaluar la evidencia científica sobre tratamientos convencionales y alternativas terapéuticas derivadas de productos naturales. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos ScienceDirect, Springer Link, MDPI y NCBI-PubMed. Se utilizaron términos relacionados con enfermedades osteoarticulares, dolor inflamatorio, productos naturales y nutraceuticos. Se incluyeron estudios preclínicos y clínicos que analizaran mecanismos farmacológicos relacionados al dolor e inflamación. **Resultados:** El dolor inflamatorio osteoarticular involucra la liberación de citocinas proinflamatorias y mediadores como TNF- α , IL-1 β y prostaglandinas que sensibilizan nociceptores periféricos. Aunque los AINEs y glucocorticoides son tratamientos de primera línea, su uso prolongado limita su utilidad terapéutica. Diversas plantas medicinales (*Curcuma longa*, *Boswellia serrata* y *Harpagophytum procumbens*) mostraron efectos analgésicos y antiinflamatorios mediante la modulación de NF- κ B, COX-2 y el inflammasoma NLRP3. Asimismo, nutraceuticos como ácidos grasos omega-3, vitamina C, colágeno hidrolizado y glucosamina mejoran la rigidez y la función articular. **Conclusiones:** Las terapias basadas en productos naturales representan estrategias complementarias prometedoras. Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos controlados que fortalezcan la evidencia para su aplicación clínica. **Palabras clave:** Osteoartritis; Artritis reumatoide; Gota; Dolor inflamatorio; AINEs; Plantas medicinales; Nutraceuticos; Fitoterapia.

Abstract

Introduction: Chronic pain associated with osteoarticular disorders constitutes a major cause of disability and impaired quality of life worldwide. Although nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain the most widely used conventional therapeutic approach, their long-term administration is associated with significant gastrointestinal, renal, and cardiovascular adverse effects. Consequently, increasing attention has been directed toward complementary therapies based on the traditional use of medicinal plants and nutraceuticals. **Objectives:** To analyze the pathophysiological mechanisms underlying inflammatory pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and gouty arthritis, as well as to evaluate the current scientific evidence regarding conventional treatments and therapeutic alternatives derived from natural products. **Methods:** A comprehensive literature review was conducted using ScienceDirect, Springer Link, MDPI, and NCBI-PubMed databases. Search terms related to osteoarticular diseases, inflammatory pain, natural products, and nutraceuticals were employed. Both preclinical and clinical studies investigating pharmacological mechanisms associated with pain and inflammation were included. **Results:** Osteoarticular inflammatory pain involves the release of pro-inflammatory cytokines and mediators, including TNF- α , IL-1 β , and prostaglandins, which contribute to peripheral nociceptor sensitization. Although NSAIDs and glucocorticoids are considered first-line therapies, their prolonged use limits their long-term therapeutic utility. Several medicinal plants, including *Curcuma longa*, *Boswellia serrata*, and *Harpagophytum procumbens*, demonstrated analgesic and anti-inflammatory effects by modulating NF- κ B, COX-2, and the NLRP3 inflammasome. Furthermore, nutraceuticals such as omega-3 fatty acids, vitamin C, hydrolyzed collagen, and glucosamine improved joint stiffness and functional outcomes. **Conclusions:** Natural product-based therapies represent promising complementary strategies for the management of osteoarticular inflammatory pain. Nevertheless, further well-designed controlled clinical trials are required to strengthen the evidence supporting their clinical application. **Keywords:** Osteoarthritis; Rheumatoid arthritis; Gout; Inflammatory pain; NSAIDs; Nutraceuticals; Herbal medicine; Phytotherapy

Abreviaturas 5-LOX: 5-lipoxigenasa, AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos, AR: Artritis reumatoide, CFA: Adyuvante Completo de Freund, COX-2: Ciclooxygenasa-2, CRP: Proteína C reactiva, DAS 28: "Disease Activity Score-28". Índice clínico utilizado para evaluar actividad de artritis reumatoide mediante la valoración de 28 articulaciones., DHA: Ácido docosahexaenoico, DJD: Decocción Duhuo Jisheng, una fórmula de medicina tradicional china, EPA: Ácido eicosapentaenoico, JNK: Vía de señalización cinasa c-Jun N-terminal, IL-1 β : Interleucina 1 beta, IL-6: Interleucina 6, MAPK: Cinasas de proteínas activadas por mitógenos, MIA: Mono-yodoacetato de sodio y urato monosódico, NF- κ B: Factor nuclear kappa B, NLRP3: Receptor tipo, NOD que contiene el dominio pirina 3, NO: Óxido nítrico, OA: Osteoartritis, PG: Prostaglandina, PGE₂: Prostaglandina E₂, TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa, WOMAC: Índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster

¹Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN. ²Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

*Autores para la correspondencia: Dra. Guadalupe E. Ángeles-López, correo electrónico: guadalupe@facmed.unam.mx. Dra. Myrna Déciga Campos, correo electrónico: mdeciga@ipn.mx

Introducción

Enfermedades osteoarticulares

Las enfermedades osteoarticulares comprenden un conjunto de trastornos que afectan significativamente la salud y la calidad de vida de las personas. Entre las principales se encuentran la artritis reumatoide (AR), la artrosis u osteoartritis (OA) y la artritis gotosa, entre otras (Figura 1). Estas patologías se caracterizan por una evolución compleja en la que intervienen diversos mecanismos, como la respuesta inmunitaria, el dolor de tipo inflamatorio crónico, los procesos de reparación y degradación del cartílago, así como alteraciones en la homeostasis del tejido óseo ^(1,2). En la actualidad, las enfermedades osteoarticulares representan un importante problema de salud pública debido al incremento sostenido de su prevalencia, asociado principalmente al envejecimiento poblacional y a la presencia de comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal crónica y el síndrome metabólico ^(2,3).

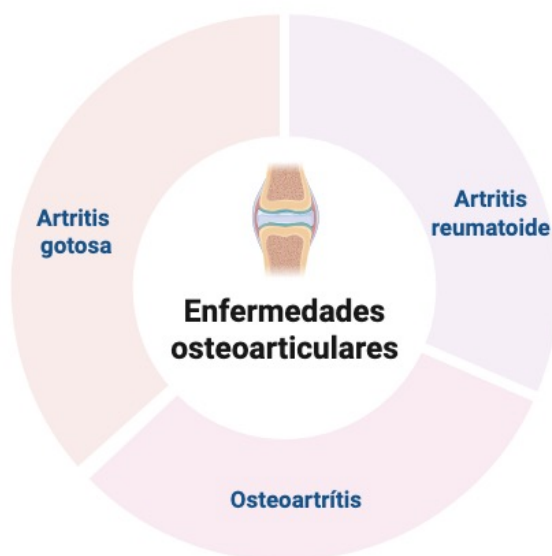


Figura 1. Enfermedades osteoarticulares.
Imagen realizada con Biorender.

Osteoartritis

La OA es una enfermedad multifactorial caracterizada por la degradación progresiva del cartílago articular, alteraciones del hueso subcondral, sinovitis y dolor crónico incapacitante

que se presenta sobre todo en personas mayores de 50 años. A pesar de ser una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, la caracterización del dolor asociado a la OA continúa siendo un desafío clínico. Estudios preclínicos (en animales de experimentación) y clínicos (en humano) han demostrado que los fenotipos de dolor en OA están pobremente definidos, ya que la progresión estructural de la enfermedad no siempre se correlaciona con la intensidad del dolor reportado por los pacientes. Este hallazgo resalta la necesidad de incorporar medidas centradas en el dolor como parte integral de la clasificación y evaluación de la enfermedad ⁽²⁾.

Asimismo, las estrategias terapéuticas emergentes incluyen la integración de tratamientos farmacológicos con intervenciones no farmacológicas, como ejercicio, pérdida de peso y fisioterapia, que muestran efectos benéficos en la reducción del dolor y la mejora funcional ⁽³⁾. De manera paralela, se exploran alternativas biológicas y regenerativas, entre ellas el uso de células madre mesenquimales, factores de crecimiento y biomateriales, con el objetivo de restaurar la integridad del cartílago y modificar el curso de la enfermedad.

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por inflamación sinovial crónica, hiperplasia de fibroblastos sinoviales y destrucción progresiva del cartílago y hueso. Su fisiopatología implica activación de linfocitos T y B, producción de autoanticuerpos (factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP) y liberación sostenida de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 ⁽⁴⁾. TNF- α desempeña un papel central en la perpetuación del daño articular, lo que ha fundamentado el desarrollo de terapias biológicas dirigidas hacia este marcador ⁽⁵⁾.

Desde el punto de vista clínico, el dolor en AR no solo depende de la inflamación periférica sino también de mecanismos de sensibilización central, lo cual explica la persistencia del dolor aun en pacientes con control inflamatorio adecuado ⁽⁴⁾.

Artritis gotosa

Este tipo de enfermedad se caracteriza por una evolución compleja en la que intervienen diversos mecanismos, como la respuesta inmunitaria, la inflamación crónica, los procesos de reparación y degradación del cartílago, así como alteraciones en la homeostasis del tejido óseo⁽²⁾.

La artritis gotosa, se caracteriza por la presencia de altos niveles séricos de ácido úrico debido a la acumulación de cristales de urato monosódico en las articulaciones. Clínicamente, el primer episodio suele manifestarse de manera espontánea, en donde el paciente refiere dolor súbito y rubor en una articulación que generalmente es el primer orujo del pie, pero que después puede presentarse en tobillos, rodillas y manos. Posteriormente, los pacientes suelen presentar episodios agudos intermitentes que afectan sobre todo a las extremidades inferiores⁽⁶⁾.

Dolor de tipo inflamatorio

El dolor de tipo inflamatorio en enfermedades OA se caracteriza por hiperalgesia, edema, aumento de temperatura local y limitación funcional. A nivel molecular, se asocia con la activación de receptores nociceptivos periféricos por mediadores inflamatorios como prostaglandinas (PG), bradicinina, TNF- α e IL-1 β ⁽⁷⁾. Las PG, particularmente la PGE₂, sintetizadas por la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), sensibilizan las terminaciones nerviosas periféricas al disminuir el umbral de activación de los canales TRPV1 y Nav1.8⁽⁷⁾.

En las diferentes formas de artritis abordadas en este artículo, el proceso inflamatorio ocurre mediante mecanismos fisiopatológicos distintos. Sin embargo, todos convergen en la producción de mediadores proinflamatorios que sensibilizan las terminaciones nerviosas periféricas y perpetúan el dolor. En la OA, el daño del cartílago induce la liberación de fragmentos de matriz que activan receptores tipo Toll en condrocitos y células sinoviales, promoviendo la activación de NF- κ B y la producción de citocinas como IL-1 β y TNF- α ⁽²⁾. Estas citocinas incrementan la expresión de COX-2, la síntesis de PGE₂ y la producción

de metaloproteinasas de matriz (MMPs), favoreciendo la degradación progresiva del cartílago y la perpetuación del dolor inflamatorio⁽²⁾. En la AR, el proceso es predominantemente autoinmune, donde la activación de linfocitos T y B conduce a la liberación sostenida de TNF- α , IL-1 β e IL-6, que estimulan fibroblastos sinoviales y promueven la formación de pannus; este tejido inflamatorio invade cartílago y hueso subcondral mediante la activación de MMPs y la vía RANK/RANKL, generando destrucción articular y dolor persistente^(1,7). Por su parte, en la artritis gotosa, la inflamación es desencadenada por la deposición de cristales de urato monosódico, los cuales activan macrófagos a través del inflamasoma NLRP3, promoviendo la activación de caspasa-1 y la liberación de IL-1 β ; esta citocina induce el reclutamiento masivo de neutrófilos y la amplificación de la respuesta inflamatoria aguda característica de los brotes de gota⁽²⁾.

Tratamiento para el dolor inflamatorio presente en las enfermedades osteoarticulares

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los glucocorticoides representan la terapia de primera línea para el manejo del dolor y la inflamación característicos de los episodios agudos de las enfermedades OA. Estos fármacos se utilizan durante la fase inicial del tratamiento con el propósito de disminuir las concentraciones séricas de mediadores inflamatorios⁽⁶⁾. No obstante, el uso crónico de AINEs se asocia con efectos adversos relevantes, principalmente daño gastrointestinal, renal y cardiovascular, lo que limita su utilidad terapéutica a largo plazo⁽⁸⁾. En este contexto, resulta indispensable investigar alternativas terapéuticas más seguras y eficaces para el tratamiento de las enfermedades osteoarticulares^(9,10) (Figura 2).

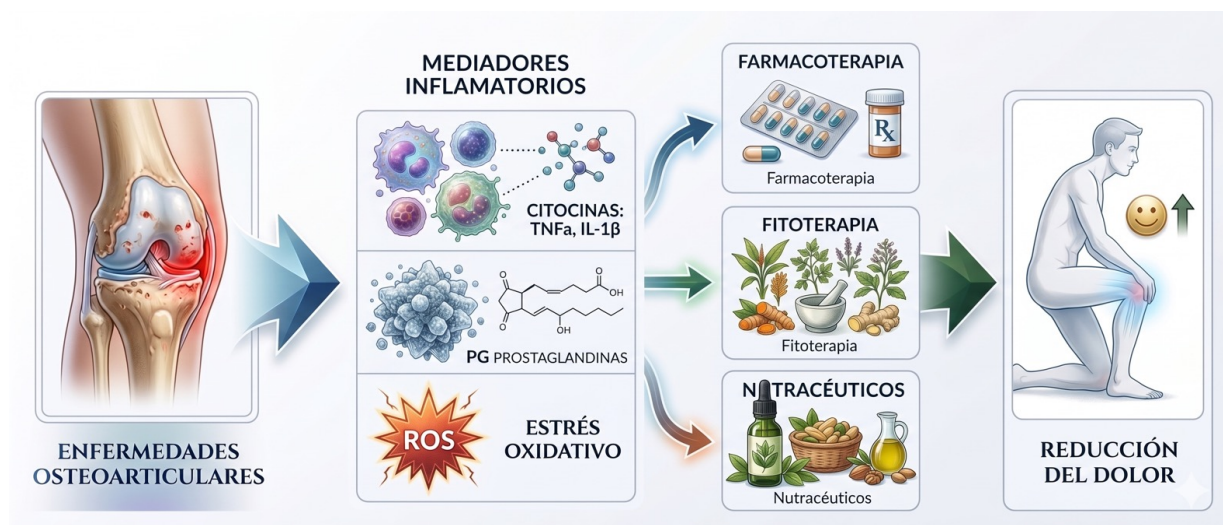


Figura 2. Manejo del dolor osteoarticular. Imagen realizada con Gemini.

Los productos naturales se definen como sustancias o mezclas de sustancias producidas por organismos vivos mediante procesos biosintéticos naturales. Estas sustancias incluyen metabolitos primarios y secundarios, y constituyen una fuente compleja de compuestos bioactivos para el descubrimiento de fármacos⁽¹¹⁻¹³⁾. Las plantas medicinales representan una importante fuente de compuestos bioactivos con potencial actividad analgésica y antiinflamatoria. Entre las distintas clases de productos naturales destacan los nutraceuticos, los cuales se definen como alimentos o componentes de origen vegetal o animal con beneficios para la salud⁽¹⁴⁾. Los nutraceuticos han mostrado utilidad en la prevención y el manejo de enfermedades crónicas asociadas al síndrome metabólico (diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular), así como de enfermedades neurodegenerativas.

Porello, en el presente trabajo se realizó una revisión bibliográfica de especies vegetales y nutraceuticos con evidencia científica que demuestra su efecto analgésico y/o antiinflamatorio en enfermedades osteoarticulares, con el objetivo de proporcionar un panorama actualizado y sustentado científicamente sobre estas alternativas terapéuticas.

Metodología

La revisión bibliográfica (2010-2026) se enfocó en identificar evidencia científica sobre plantas medicinales, nutraceuticos y metabolitos bioactivos útiles en enfermedades osteoarticulares inflamatorias, principalmente. Se incluyeron artículos con ensayos clínicos, estudios preclínicos y revisiones sistemáticas, así como evaluación de dolor inflamatorio, citocinas, estrés oxidativo, destrucción articular, modelos animales validados (CFA, MIA, colágeno inducido) y estudios clínicos (WOMAC, DAS28, VAS, CRP, IL-6 y TNF-α). Se excluyeron estudios sin grupo control, reportes anecdóticos, artículos sin texto completo, preparaciones herbales sin caracterización química, estudios con bajo poder estadístico y publicaciones duplicadas.

La estrategia de búsqueda fue la combinación de palabras ("osteoarthritis", "rheumatoid arthritis", "gout OR gouty Arthritis" "nutraceuticals", "herbal medicinal", "phytotherapy", "natural products") mediante operadores "AND", "OR". Por ejemplo: "osteoarthritis" OR "rheumatoid arthritis", "herbal medicine" OR "phytotherapy", "natural products" AND "nutraceuticals". La estrategia global arrojó aproximadamente 11,500 publicaciones en ScienceDirect (~3,200), Springer Link (~2,100), MDPI (~1,400) y NCBI-PubMed (~4,800). La

eliminación de duplicados se realizó mediante Zotero. Los artículos se depuraron considerando número de citas, factor de impacto, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios mecanísticos relevantes. Posteriormente, se agruparon por enfermedad y mecanismo inflamatorio. De los artículos identificados (~11,500), se eliminaron los duplicados (~7,800) y se filtró por título/resumen (~850). Se revisaron a detalle completo ~220 y se seleccionaron ~95 estudios altamente relevantes.

Resultados y discusión

Plantas medicinales y su relevancia en el manejo del dolor inflamatorio presente en las enfermedades osteoarticulares

En la actualidad, existe un número creciente de estudios e informes científicos que destacan la importancia del uso potencial que tienen algunos extractos de plantas medicinales, y componentes bioactivos aislados de plantas utilizadas en la medicina tradicional como potenciales alternativas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades OA. Este interés se debe principalmente a su capacidad para interactuar con múltiples blancos moleculares involucrados en la fisiopatología de estas enfermedades, incluyendo la regulación de la respuesta inmune, inflamatoria y del estrés oxidativo⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Los AINEs y los glucocorticoides constituyen las principales estrategias terapéuticas para el manejo del dolor y la inflamación asociados a las enfermedades osteoarticulares; sin embargo, su uso prolongado se asocia con efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales que limitan su seguridad y adherencia terapéutica⁽⁸⁾. Esta situación ha impulsado la búsqueda de enfoques terapéuticos alternativos y complementarios que permitan mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya sea como coadyuvantes de la terapia farmacológica o como opciones terapéuticas en individuos con intolerancia o contraindicación a los fármacos convencionales.

El uso de plantas medicinales para el tratamiento del dolor artrítico constituye una

de las estrategias terapéuticas más antiguas y vigentes dentro de la medicina tradicional^(9,10). Diversas culturas como la china, india, árabe y mesoamericana han documentado durante siglos el empleo de extractos vegetales con propiedades antiinflamatorias y analgésicas. En el Cuadro 1 se presentan algunas de las especies vegetales más utilizadas en la medicina tradicional para enfermedades osteoarticulares, se muestra un ejemplo de estudios realizados a nivel preclínico y/o clínico que demuestran su potencial utilidad terapéutica en el tratamiento del dolor inflamatorio.

Cuadro 1. Especies vegetales útiles en enfermedades osteoarticulares.

Especie vegetal	Evidencias farmacológicas	Referencias
<i>Allium sativum</i>	Inhibe IL-1 β , NO, PGE2 y COX-2. Previene la destrucción del cartílago e inhibe la activación de PI3K/Akt/NF- κ B en el cartílago de modelos murinos de OA	<i>Evaluación preclínica</i> (15)
	Mejora el dolor, la función articular, las articulaciones sensibles e inflamadas, la rigidez y WOMAC	<i>Evaluación clínica</i> (16)
<i>Arnica montana</i>	Las flores inhiben los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B y, modulan la actividad de MMP en condrocitos humanos y bovinos	<i>Evaluación preclínica</i> (17)
	Disminuye WOMAC, mejora el dolor, la rigidez y la función articular	<i>Evaluación clínica</i> (18)
<i>Boswellia serrata</i>	Actividad antioxidante, antiinflamatoria y anticatabólica, tiene un efecto protector sobre el cartílago	<i>Evaluación preclínica</i> (19)
	Alivia el dolor articular, mejora la función musculoesquelética y la morfología del cartílago en la OA de rodilla	<i>Evaluación clínica</i> (20)
<i>Camellia sinensis</i>	EGCG inhibe los efectos catabólicos inducidos por la IL-1 β en condrocitos de OA que dependen de la actividad de JNK	<i>Evaluación preclínica</i> (21)
	Disminuye el dolor y WOMAC. Mejora de la función física de la articulación de la rodilla en OA	<i>Evaluación clínica</i> (22)
<i>Curcuma longa</i>	Disminuye los niveles de PGE2, 5-LOX, COX-2, LTB-4 y ON en el cartílago articular	<i>Evaluación preclínica</i> (23)
	No se pudo demostrar la modificación de marcadores bioquímicos (inflamatorios y del cartílago) en pacientes con OA	<i>Evaluación clínica</i> (24)
<i>Harpagophytum procumbens</i>	Modula el sistema endocanabinoide	<i>Evaluación preclínica</i> (25)
	Disminuye el dolor y WOMAC. Mejora de la función física de la articulación de la rodilla en OA	<i>Evaluación preclínica</i> (26)
<i>Moringa oleifera</i>	Disminuye el efecto antinociceptivo en un modelo de dolor inflamatorio artrítico	<i>Evaluación preclínica</i> (27)
<i>Paeonia lactiflora</i>	Efecto antiinflamatorio en la inflamación sinovial de OA	<i>Evaluación preclínica</i> (28)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Reduce la expresión de NO y PGE ₂ a través de la vía MAPK en condrocitos de rata	<i>Evaluación preclínica</i> (29)

Especie vegetal	Evidencias farmacológicas	Referencias
<i>Salix alba</i>	Tiene efecto antiinflamatorios y anabólicos sobre los condrocitos, reduce la activación de NF-κB	Evaluación preclínica (30)
<i>Salvia amarissima</i>	Disminuye el efecto antinociceptivo en un modelo de dolor inflamatorio	Evaluación preclínica (31)
<i>Urtica dioica</i>	Supresión de la activación de NF-κB inducida por IL-1β	Evaluación preclínica (30)
<i>Withania somnifera</i>	Disminuye la producción de TNF-α, IL-1β, IL-6, y NF-κB	Evaluación preclínica (32)

OA, osteoartritis; COX, ciclooxigenasa; PGE2, prostaglandina E2; NO, óxido nítrico; EGCG, epigallocatequina-3-galato; EVA, escala visual análoga; WOMAC, Índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster; MMP metaloproteinasas de matriz; JNK, vía de señalización cinasa c-Jun N-terminal

A partir de estas especies vegetales se han aislado y caracterizado diversos compuestos bioactivos, como flavonoides, terpenos, alcaloides y polifenoles, los cuales ejercen efectos moduladores sobre procesos clave involucrados en la patogénesis de las enfermedades articulares (Cuadro 2). Entre los principales mecanismos de acción destacan la regulación de la producción de especies reactivas de oxígeno y la inhibición de la actividad de citocinas proinflamatorias como IL-1β, IL-6 y TNF-α^(8,33).

Dentro de las especies más estudiadas destacan *Curcuma longa* (curcumina), *Boswellia serrata* (ácidos boswélicos), *Harpagophytum procumbens* (harpagósido), *Salvia amarissima* (diterpenos neo-clerodanos) y *Allium sativum* (alicina). Estas plantas han mostrado eficacia analgésica y/o antiinflamatoria tanto en modelos preclínicos como en ensayos clínicos, evidenciando la reducción del dolor, rigidez muscular y marcadores inflamatorios. Su relevancia radica no solo en la acción directa sobre mediadores inflamatorios, sino también en la posibilidad de integrarse como coadyuvantes de la farmacoterapia convencional, lo que permitiría disminuir las dosis de AINEs o glucocorticoides y, por ende, sus efectos adversos^(3,8).

Es importante mencionar que muchos metabolitos aislados de una especie vegetal no son exclusivos y pueden presentarse en varias especies vegetales, tal es el caso de los diterpenoides neo-clerodano que se han aislado de *Salvia amarissima*, *Baccharis flabellata* y *Ajuga campylantha*^(31,34-36). Entonces otras especies vegetales que no se utilizan tradicionalmente para tratar el dolor inflamatorio pueden tener potencial utilidad terapéutica ya que contienen compuestos a los que ya se les ha identificado un mecanismo de acción en dolor e inflamación. Por otra parte, es importante mencionar que, aunque estos compuestos se han aislado de plantas medicinales, estos no son inocuos y es necesario determinar su toxicidad y posibles efectos adversos. Por ejemplo, *Harpagophytum procumbens* produce trastornos gastrointestinales (náusea y vómito) y presenta interacciones con anticoagulantes⁽³⁷⁾.

Cuadro 2. Compuestos aislados de plantas medicinales útiles en enfermedades osteoarticulares.

Compuesto	Mecanismo farmacológico	Referencias
Ácidos boswélicos <i>aislados de Boswellia serrata</i>	Estudios preclínicos demuestran que inhiben selectivamente a la 5-LOX, disminuyen las concentraciones de 5-HETE y LTB-4. Reducen la degradación de glicosaminoglicanos e inhiben TNF- α , IL-1 β , NO y MAP	(38)
Alicina aislada de Allium sativum	Inhibe la sobreproducción de NO, SNOi, PGE2 y COX-2, TNF- α y MAP en condrocitos. Previene la activación de PI3K/Akt/NF- κ B estimulada por IL-1 β en el cartílago de modelos murinos de osteoartritis	(39)
Curcumina aislada de Curcuma longa Diterpenoides neo-clerodano <i>aislados de Salvia amarissima</i>	Reduce la activación de NF- κ B, IL-8, SON, PGE2 y COX-2. Suprime la señalización Rho/ROCK en los condrocitos, previene la degradación del cartílago. Inhibe la liberación de proteoglicanos y metaloproteinasas. El mecanismo de acción involucra múltiples vías de señalización celular, NF- κ B, MAPK, la vía Wnt/ β -catenina, y la JAK2/STAT3 Inhiben la SNO y COX-2	(40,41)
Harpagósido <i>aislado de Harpagophytum procumbens</i>	Mejora la destrucción de hueso, cartílago y la formación de pannus en ratones con artritis inducida por colágeno. Disminuye la expresión de TNF- α , IL-6, IL-1 β NF- κ B y aumentó de la osteoprotegerina.	(42)

5-LOX, enzima 5 lipooxigenasa; 5-HETE, 5-hidroxieicosatetraenoico; LTB4, leucotrieno B4; MAP, cinasa de proteína activada por mitógeno; NO, óxido nítrico; SNOi, sintasa inducible de óxido nítrico; MAPK, proteína cinasa activada por mitógeno; JAK2/STAT3; Cinasa Janus 2/transductor de señal y activador de la transcripción 3

En este sentido, la fitoterapia aplicada a la artritis se propone como un campo prometedor que integra el conocimiento ancestral con la farmacología moderna. No obstante, persisten limitaciones importantes, entre ellas la falta de estandarización de los extractos, la variabilidad en la concentración de metabolitos activos y la escasez de ensayos clínicos controlados. Superar estas barreras permitirá consolidar el papel de las plantas medicinales como parte de un enfoque integral, seguro y accesible para el manejo del dolor artrítico.

Nutracéuticos y dieta utilizados para el tratamiento de dolor inflamatorio en enfermedades osteoarticulares

Además de las plantas medicinales, diversos nutraceuticos han mostrado efectos benéficos en la regulación de la hiperuricemia y la

inflamación articular. En el cuadro 3 se muestra cómo estos pueden clasificarse en condroprotectores (glucosamina, condroitina y colágeno), antiinflamatorios naturales (curcumina, el omega-3, el resveratrol y la quercetina), antioxidantes (vitamina C, vitamina D y polifenoles) e intervenciones dietéticas (dieta mediterránea y probióticos).

Cuadro 3. Nutracéuticos útiles en enfermedades osteoarticulares.

Nutracéutico	Mecanismo	Evidencia/enfermedad	Referencia
Curcumina	Inhibición de NF- κ B, COX-2, TNF- α , IL-1 β	Evidencia preclínica Evidencia clínica en OA y AR	(40,41,43–45)
Ácidos grasos	Inhibe la sobreproducción de NO, SNOi, PGE2 y COX-2, TNF- α y MAP en condrocitos. Previene la activación de PI3K/Akt/NF- κ B estimulada por IL-1 β en el cartílago de modelos murinos de osteoartritis	Inhibe la sobreproducción de NO, SNOi, PGE2 y COX-2, TNF- α y MAP en condrocitos. Previene la activación de PI3K/Akt/NF- κ B estimulada por IL-1 β en el cartílago de modelos murinos de osteoartritis	(39)
Glucosamina	Protección del cartílago y matriz extracelular	Ensayos clínicos en OA	(47–49)
Sulfato de condroitina	Condroprotección y disminución de degradación cartilaginosa	Ensayos clínicos en OA	(47–49)
Péptidos de colágeno/hidrolizado de colágeno	Estimulación de síntesis de colágeno y matriz extracelular	Ensayos clínicos en OA	(50–52)
Vitamina D	Modulación inmunológica e inflamatoria	Ensayos clínicos en OA y AR	(53)
Vitamina C	Antioxidante y reducción de ácido úrico	Evidencia clínica en gota	(54)
Polifenoles (resveratrol, quercetina)	Antioxidantes y antiinflamatorios	Principalmente preclínico en OA y AR	(53)
Probióticos	Modulación del eje intestino-inflamación	Evidencia emergente en AR	(53)
Dieta mediterránea	Disminución de inflamación sistémica	Ensayos clínicos y revisiones en OA y AR	(55)

Condroprotectores: Son compuestos que contribuyen a proteger el cartílago del daño progresivo y a preservar su función, debido a la limitada capacidad de regeneración del tejido cartilaginoso una vez lesionado. El colágeno hidrolizado, utilizado como suplemento, ha demostrado mejorar el dolor y la función articular en pacientes con OA, posiblemente mediante la estimulación de la síntesis de matriz extracelular y modulación de procesos inflamatorios locales^(51,52).

La glucosamina ha sido uno de los nutraceuticos más investigados en el tratamiento de enfermedades articulares degenerativas; sin embargo, los resultados de su uso a nivel clínico hasta el momento son inconsistentes, algunos estudios muestran eficacia en la reducción del dolor y la mejoría funcional, otros no han mostrado beneficios significativos, por lo que se requieren estudios adicionales que demuestren su eficacia^(48,50).

Con el objetivo de potenciar su efecto condroprotector, la glucosamina se ha combinado con extractos herbales ricos en polifenoles y flavonoides, aprovechando sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Un ejemplo de ello es la decocción herbal china Duhuo Jisheng (DJD), utilizada en la OA de rodilla⁽⁵⁶⁾. Se ha demostrado que la combinación de DJD con glucosamina produce una mejoría significativa en la función articular y en el dolor, evaluados mediante el índice WOMAC, en comparación con el tratamiento con glucosamina sola^(56,57). Estos hallazgos refuerzan la idea de que la combinación de nutraceuticos como la glucosamina con preparados herbales puede potenciar el alivio sintomático en la OA de rodilla; no obstante, se requieren más estudios clínicos que respalden estos resultados. De manera similar, la combinación de glucosamina y condroitina con compuestos antioxidantes de origen vegetal ha mostrado una mayor capacidad para disminuir la expresión de MMPs y mediadores inflamatorios en comparación con la monoterapia^(47,49).

La curcumina mejora su efecto analgésico cuando se administra como coadyuvante de los AINEs, puede ofrecer una eficacia comparable

con un perfil de seguridad gastrointestinal más favorable^(41,44). Estos efectos se atribuyen a la modulación de vías inflamatorias clave como NF- κ B y COX-2, así como a la reducción de citocinas proinflamatorias, lo que podría potenciar la respuesta terapéutica sin incrementar la toxicidad asociada a los fármacos convencionales. Asimismo, formulaciones optimizadas de curcuminoides han demostrado mejorar la biodisponibilidad y amplificar los efectos clínicos en pacientes con OA con un perfil de seguridad gastrointestinal más favorable⁽⁴⁵⁾.

Antiinflamatorios naturales: Los ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) exhiben propiedades antiinflamatorias (reducción de TNF- α , IL-6 y PKC) que contribuyen a la reducción de la rigidez y el dolor en pacientes con artritis, ocasionan también la disminución del uso de AINEs en pacientes con OA y AR⁽⁴⁶⁾. Estos efectos se atribuyen a la inhibición competitiva de la síntesis de eicosanoides proinflamatorios derivados del ácido araquidónico y a la producción de resolvinas y protectinas con actividad pro-resolutiva⁽⁵⁸⁾.

Antioxidantes: Compuestos como la curcumina, la rutina y la vitamina C han sido evaluados por su actividad antioxidante y su capacidad para modular mediadores proinflamatorios¹². En este contexto, una elevada ingesta de vitamina C se ha asociado con una mayor depuración renal del urato, menor riesgo de hiperuricemia y con una reducción de la incidencia de gota, probablemente debido a su efecto uricosúrico y capacidad antioxidante^(43,59). Asimismo, estudios experimentales y clínicos recientes indican que las vitaminas antioxidantes pueden atenuar el estrés oxidativo articular y disminuir la progresión inflamatoria en la OA^(43,59).

Intervenciones dietéticas: Finalmente, los patrones dietéticos globales también desempeñan un papel relevante en la modulación del dolor inflamatorio. La adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado con una menor intensidad de dolor y con la reducción de marcadores inflamatorios sistémicos en pacientes con OA y AR^(41,44). De igual manera, enfoques dietéticos como la dieta DASH han mostrado disminuir los niveles séricos de urato y el riesgo de brotes en pacientes con

gota⁽⁴⁵⁾, mientras que las recomendaciones actuales enfatizan la reducción del consumo de purinas y fructosa como parte integral del manejo metabólico de la enfermedad⁽⁴⁶⁾.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que los nutraceuticos y la dieta no solo actúan como estrategias complementarias, sino que pueden integrarse dentro de un enfoque terapéutico multimodal para el control del dolor inflamatorio en enfermedades OA.

Conclusiones:

El manejo del dolor inflamatorio en enfermedades osteoarticulares continúa representando un reto clínico debido a la complejidad fisiopatológica de estas patologías y a las limitaciones de seguridad asociadas con el uso prolongado de fármacos convencionales.

La evidencia científica revisada respalda el potencial de diversas plantas medicinales y nutraceuticos como estrategias complementarias en el tratamiento del dolor inflamatorio. Compuestos bioactivos de origen vegetal, así como ácidos grasos omega-3, vitamina C, colágeno hidrolizado y glucosamina, han demostrado capacidad para modular la respuesta inflamatoria (inhibición de NF-κB, TNF-α e IL-1β, reducción de COX-2, disminución del estrés oxidativo y la protección del cartílago) y mejorar parámetros clínicos como dolor, rigidez y función articular. Además, la combinación de nutraceuticos con fitoterapia o con terapias farmacológicas convencionales sugiere un posible efecto sinérgico que podría optimizar la eficacia clínica y reducir la exposición a AINEs y glucocorticoides.

No obstante, persisten limitaciones metodológicas en varios estudios clínicos, entre ellas tamaños de muestra reducidos, heterogeneidad en la estandarización de los extractos y variabilidad en las dosis utilizadas. Por ello, se requieren ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad, con adecuada caracterización farmacocinética y farmacodinámica, que permitan consolidar la integración de estas estrategias dentro de una práctica clínica basada en evidencia. En conjunto, los hallazgos apoyan un enfoque terapéutico multimodal que combine farmacoterapia, intervenciones dietéticas y productos naturales para el manejo integral del dolor inflamatorio en enfermedades osteoarticulares.

Referencias

1. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci.* el 14 de enero de 2022;23(2):905. doi:10.3390/ijms23020905
2. Parisa N, Kamaluddin MT, Saleh MI, Sinaga E. The inflammation process of gout arthritis and its treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* julio de 2023;14(3):166–70. doi:10.4103/japtr.japtr_144_23
3. Yao TK, Lee RP, Wu WT, Chen IH, Yu TC, Yeh KT. Advances in Gouty Arthritis Management: Integration of Established Therapies, Emerging Treatments, and Lifestyle Interventions. *Int J Mol Sci.* el 9 de octubre de 2024;25(19):10853. doi:10.3390/ijms251910853
4. Khan ST, Huffman N, Li X, Sharma A, Winalski CS, Ricchetti ET, et al. Pain Assessment in Osteoarthritis: Present Practices and Future Prospects Including the Use of Biomarkers and Wearable Technologies, and AI-Driven Personalized Medicine. *Journal of Orthopaedic Research.* el 9 de julio de 2025;43(7):1217–29. doi:10.1002/jor.26082
5. Yang Y, Liu Y, Sa K, Wang H, Lin Y, Li H, et al. Structure-Based Drug Design and Synthesis of Pyrrolidine-2,5-diones as Novel TNF- α Inhibitors. *J Chem Inf Model.* el 26 de junio de 2023;63(12):3911–24. doi:10.1021/acs.jcim.2c01458
6. Climent Barberá JM. La evidencia de la terapia no farmacológica en la artrosis. *Revista Española de Reumatología.* 2004;32(1):1–47.
7. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* el 8 de febrero de 2018;4(1):18001. doi:10.1038/nrdp.2018.1
8. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med.* marzo de 1998;104(3):2S-8S. doi:10.1016/S0002-9343(97)00203-9
9. Schlesinger N, Pillinger MH, Simon LS, Lipsky PE. Interleukin-1 β inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* el 25 de julio de 2023;25(1):128. doi:10.1186/s13075-023-03098-4
10. Cordingley DM, Cornish SM. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Osteoarthritis: A Narrative Review. *Nutrients.* el 16 de agosto de 2022;14(16):3362. doi:10.3390/nu14163362
11. Dewick PM. *Medicinal Natural Products.* Wiley; 2009. doi:10.1002/9780470742761
12. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod.* el 27 de marzo de 2020;83(3):770–803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285
13. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Orhan IE, Banach M, Rollinger JM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* el 28 de marzo de 2021;20(3):200–16. doi:10.1038/s41573-020-00114-z
14. DeFelice SL. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. *Trends Food Sci Technol.* febrero de 1995;6(2):59–61. doi:10.1016/S0924-2244(00)88944-X
15. Okur ME, Kolbaşı B, Şahin M, Karadağ AE, Reis R, Çağlar EŞ, et al. A novel approach in the treatment of osteoarthritis: In vitro and in vivo evaluation of <scp> Allium sativum </scp> microemulsion. *J Surfactants Deterg.* el 20 de septiembre de 2022;25(5):621–33. doi:10.1002/jsde.12605
16. Freire de Carvalho J, Lerner A, Benzvi C. Garlic Extract in Rheumatological Diseases: A Systematic Review. *Complement Med Res.* el 2 de julio de 2025;32(4):296–300. doi:10.1159/000547181
17. Jäger C, Hrenn A, Zwingmann J, Suter A, Merfort I. Phytomedicines Prepared from Arnica Flowers Inhibit the Transcription Factors AP-1 and NF- κ B and Modulate the Activity of MMP1 and MMP13 in Human and Bovine Chondrocytes. *Planta Med.* el 8 de octubre de 2009;75(12):1319–25. doi:10.1055/s-0029-1185668
18. Knuesel O, Weber M, Suter A. Arnica montana gel in osteoarthritis of the knee: An open, multicenter clinical trial. *Adv Ther.* septiembre de 2002;19(5):209–18. doi:10.1007/BF02850361

19. Alluri VK, Kundimi S, Sengupta K, Golakoti T, Kilari EK. An Anti-Inflammatory Composition of *Boswellia serrata* Resin Extracts Alleviates Pain and Protects Cartilage in Monoiodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. el 22 de enero de 2020;2020(1). doi:10.1155/2020/7381625
20. Kumar B, Ghaytidak AB, Pandey AK, Somepalli RR, Sarda P, Raychaudhuri SP, et al. A Standardized *Boswellia serrata* Extract Improves Knee Joint Function and Cartilage Morphology in Human Volunteers with Mild to Moderate Osteoarthritis in a Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of the American Nutrition Association*. el 4 de julio de 2025;44(5):375–86. doi:10.1080/27697061.2024.2438894
21. Singh R, Ahmed S, Malemud CJ, Goldberg VM, Haqqi TM. Epigallocatechin-3-gallate selectively inhibits interleukin-1 β -induced activation of mitogen activated protein kinase subgroup c- Jun N -terminal kinase in human osteoarthritis chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*. enero de 2003;21(1):102–9. doi:10.1016/S0736-0266(02)00089-X
22. Hashempur MH, Sadrneshin S, Mosavat SH, Ashraf A. Green tea (*Camellia sinensis*) for patients with knee osteoarthritis: A randomized open-label active-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. febrero de 2018;37(1):85–90. doi:10.1016/j.clnu.2016.12.004
23. Wang Z, Winzenberg T, Singh A, Aitken D, Blizzard L, Boesen M, et al. Effect of *Curcuma longa* extract on serum inflammatory markers and MRI-based synovitis in knee osteoarthritis: secondary analyses from the CurKOA randomised trial. *Phytomedicine*. enero de 2023;109:154616. doi:10.1016/j.phymed.2022.154616
24. Kim H, Jung J, Lee M, Kim M, Kang N, Kim OK, et al. *Curcuma longa* L. extract exhibits anti-inflammatory and cytoprotective functions in the articular cartilage of monoiodoacetate-injected rats. *Food Nutr Res*. el 19 de marzo de 2024;68. doi:10.29219/fnr.v68.10402
25. Mariano A, Di Sotto A, Leopizzi M, Garzoli S, Di Maio V, Gulli M, et al. Antiarthritic Effects of a Root Extract from *Harpagophytum procumbens* DC: Novel Insights into the Molecular Mechanisms and Possible Bioactive Phytochemicals. *Nutrients*. el 23 de agosto de 2020;12(9):2545. doi:10.3390/nu12092545
26. Wegener T, Lüpke N. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytotherapy Research*. el 5 de diciembre de 2003;17(10):1165–72. doi:10.1002/ptr.1322
27. Mahdi HJ, Khan NAK, Asmawi MZ Bin, Mahmud R, A/L Murugaiyah V. In vivo anti-arthritic and anti-nociceptive effects of ethanol extract of *Moringa oleifera* leaves on complete Freund's adjuvant (CFA)-induced arthritis in rats. *Integr Med Res*. marzo de 2018;7(1):85–94. doi:10.1016/j.imr.2017.11.002
28. Chen P, Zhou J, Ruan A min, Ma Y feng, Wang Q fu. Paeoniflorin, the Main Monomer Component of *Paeonia lactiflora*, Exhibits Anti-inflammatory Properties in Osteoarthritis Synovial Inflammation. *Chin J Integr Med*. el 24 de mayo de 2024;30(5):433–42. doi:10.1007/s11655-023-3653-9
29. Chen W, Jin G, Xiong Y, Hu P, Bao J, Wu L. Rosmarinic acid down-regulates NO and PGE_2 expression via MAPK pathway in rat chondrocytes. *J Cell Mol Med*. el 25 de enero de 2018;22(1):346–53. doi:10.1111/jcmm.13322
30. Shakibaei M, Allaway D, Nebrich S, Mobasheri A. Botanical Extracts from Rosehip (*Rosa canina*), Willow Bark (*Salix alba*), and Nettle Leaf (*Urtica dioica*) Suppress $\text{IL-1}\beta$ -Induced $\text{NF-}\kappa\text{B}$ Activation in Canine Articular Chondrocytes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012:1–16. doi:10.1155/2012/509383

31. Moreno-Pérez GF, González-Trujano ME, Hernandez-Leon A, Valle-Dorado MG, Valdés-Cruz A, Alvarado-Vásquez N, et al. Antihyperalgesic and Antiallodynic Effects of Amarisolid A and *Salvia amarissima* Ortega in Experimental Fibromyalgia-Type Pain. *Metabolites*. el 30 de diciembre de 2022;13(1):59. doi:10.3390/metabo13010059
32. Khan MA, Ahmed RS, Chandra N, Arora VK, Ali A. In vivo, Extract from *Withania somnifera* Root Ameliorates Arthritis via Regulation of Key Immune Mediators of Inflammation in Experimental Model of Arthritis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. el 6 de febrero de 2019;18(1):55–70. doi:10.2174/1871523017666181116092934
33. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. el 11 de marzo de 2006;440(7081):237–41. doi:10.1038/nature04516
34. Dong B, Yang X, Liu W, An L, Zhang X, Tuerhong M, et al. Anti-inflammatory neo -Clerodane Diterpenoids from *Ajuga pantanthera*. *J Nat Prod*. el 24 de abril de 2020;83(4):894–904. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b00629
35. Peng X, Tan Q, Zhang Z, Wu D, Xu J, Zhou H, et al. Discovery of neo -Clerodane Diterpenoids from *Ajuga campylantha* as Neuroprotective Agents against Ferroptosis and Neuroinflammation. *J Nat Prod*. el 25 de agosto de 2023;86(8):2006–21. doi:10.1021/acs.jnatprod.3c00447
36. Funes M, Garro MF, Tosso RD, Maria AO, Saad JR, Enriz RD. Antinociceptive effect of neo-clerodane diterpenes obtained from *Baccharis flabellata*. *Fitoterapia*. octubre de 2018;130:94–9. doi:10.1016/j.fitote.2018.08.017
37. Joshi K, Parrish A, Grunz-Borgmann EA, Gerkovich M, Folk WR. Toxicology studies of aqueous-alcohol extracts of *Harpagophytum procumbens* subsp. *procumbens* (Burch.) DC.Ex Meisn. (Pedaliaceae) in female and male rats. *BMC Complement Med Ther*. el 15 de diciembre de 2020;20(1):9. doi:10.1186/s12906-019-2789-9
38. Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci*. mayo de 2011;73(3):255–61. doi:10.4103/0250-474X.93507 PubMed PMID: 22457547.
39. Qian YQ, Feng ZH, Li XB, Hu ZC, Xuan JW, Wang X yang, et al. Downregulating PI3K/Akt/NF-κB signaling with allicin for ameliorating the progression of osteoarthritis: in vitro and vivo studies. *Food Funct*. 2018;9(9):4865–75. doi:10.1039/C8FO01095A
40. Qiu B, Xu X, Yi P, Hao Y. Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis via modulating the miR-124/NF-κB and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways. *J Cell Mol Med*. el 9 de septiembre de 2020;24(18):10855–65. doi:10.1111/jcmm.15714
41. Chandran B, Goel A. A Randomized, Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety of Curcumin in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Phytotherapy Research*. el 9 de noviembre de 2012;26(11):1719–25. doi:10.1002/ptr.4639
42. Kaur H, Kumar D, Gauttam VK, Suttie A, Kaur R, Tanwar R, et al. Decoding the mechanistic landscape of harpagoside: From molecular targets to translational pharmacology. *Fitoterapia*. enero de 2026;188:107029. doi:10.1016/j.fitote.2025.107029
43. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, et al. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev*. diciembre de 2010;15(4):337–44. PubMed PMID: 21194249.
44. Panahi Y, Rahimnia A, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid Treatment for Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Phytotherapy Research*. el 22 de noviembre de 2014;28(11):1625–31. doi:10.1002/ptr.5174
45. Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. *J Tradit Complement Med*. abril de 2017;7(2):205–33. doi:10.1016/j.jtcme.2016.05.005

46. Dzielska-Olczak M, Nowak JZ. [Antiinflammatory therapy in osteoarthritis including omega 3 and omega 6 fatty acids]. *Pol Merkur Lekarski*. mayo de 2012;32(191):329–34. PubMed PMID: 22779342.
47. Baden KER, Hoeksema SL, Gibson N, Gadi DN, Craig E, Draime JA, et al. The Safety and Efficacy of Glucosamine and/or Chondroitin in Humans: A Systematic Review. *Nutrients*. el 24 de junio de 2025;17(13):2093. doi:10.3390/nu17132093
48. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. el 16 de septiembre de 2010;341(sep16 2):c4675–c4675. doi:10.1136/bmj.c4675
49. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. el 6 de diciembre de 2018;13(1):170. doi:10.1186/s13018-018-0871-5
50. 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*. el 29 de diciembre de 2015;15(1):14. doi:10.1186/s12937-016-0130-8
51. García-Coronado JM, Martínez-Olvera 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*. el 27 de marzo de 2019;43(3):531–8. doi:10.1007/s00264-018-4211-5
52. Kviatkovsky SA, Hickner RC, Cabre HE, Small SD, Ormsbee MJ. Collagen peptides supplementation improves function, pain, and physical and mental outcomes in active adults. *J Int Soc Sports Nutr*. el 31 de diciembre de 2023;20(1). doi:10.1080/15502783.2023.2243252
53. Dama A, Shpati K, Daliu P, Dumur S, Gorica E, Santini A. Targeting Metabolic Diseases: The Role of Nutraceuticals in Modulating Oxidative Stress and Inflammation. *Nutrients*. el 10 de febrero de 2024;16(4):507. doi:10.3390/nu16040507
54. Juraschek SP, Miller ER, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. septiembre de 2011;63(9):1295–306. doi:10.1002/acr.20519 PubMed PMID: 21671418.
55. Ostan R, Béné MC, Spazzafumo L, Pinto A, Donini LM, Pryen F, et al. Impact of diet and nutraceutical supplementation on inflammation in elderly people. Results from the RISTOMED study, an open-label randomized control trial. *Clinical Nutrition*. agosto de 2016;35(4):812–8. doi:10.1016/j.clnu.2015.06.010
56. Zhao J, Liang G, Pan J, Yang W, Zeng L, Liu J. Efficacy of Duhuo Jisheng Decoction for Treating Cold-Dampness Obstruction Syndrome-Type Knee Osteoarthritis: A Pooled Analysis. *Biomed Res Int*. el 21 de enero de 2022;2022(1). doi:10.1155/2022/2350404
57. Zhang W, Wang S, Zhang R, Zhang Y, Li X, Lin Y, et al. Evidence of Chinese herbal medicine Duhuo Jisheng decoction for knee osteoarthritis: a systematic review of randomised clinical trials. *BMJ Open*. el 4 de enero de 2016;6(1):e008973. doi:10.1136/bmjopen-2015-008973
58. Park J, Roh J, Pan J, Kim YH, Park CK, Jo YY. Role of Resolvins in Inflammatory and Neuropathic Pain. *Pharmaceuticals*. el 27 de septiembre de 2023;16(10):1366. doi:10.3390/ph16101366
59. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis. *Ann Intern Med*. el 6 de enero de 2015;162(1):46–54. doi:10.7326/M14-1231