

pISSN 1229-845X, eISSN 1976-555X

J. Vet. Sci. (2014), **15**(4), 569-574

<http://dx.doi.org/10.4142/jvs.2014.15.4.569>

Received: 4 Feb. 2014, Revised: 4 Jul. 2014, Accepted: 18 Jul. 2014

Eficacia de un complemento oral de hialuronato y colágeno como tratamiento preventivo de la displasia de codo

Efficacy of an oral hyaluronate and collagen supplement as a preventive treatment of elbow dysplasia

Simón Martí-Angulo

Núria García-López

Ana Díaz-Ramos

Servicio Veterinario de la Fundación del Perro Guía de la ONCE (Organización Nacional de Ciegos Españoles), 28660 Madrid, España

Veterinary Service, ONCE (Organización Nacional de Ciegos Españoles) Guide Dog Foundation, 28660 Madrid, Spain

Eficacia de un complemento oral de hialuronato y colágeno como tratamiento preventivo de la displasia de codo

Simón Martí-Angulo*
Núria García-López
Ana Díaz-Ramos

Servicio Veterinario de la Fundación del Perro Guía de la ONCE (Organización Nacional de Ciegos Españoles), 28660 Madrid, España

Ciento cinco perros de raza Labrador se repartieron de manera aleatoria en dos grupos a fin de determinar el número de animales que desarrollaban displasia de codo cuando recibían un complemento alimenticio oral en comparación con los que no lo recibían. Se evaluó también la eficacia del tratamiento oral una vez diagnosticada la enfermedad. El complemento alimenticio (Hyaloral) contenía ácido hialurónico, colágeno hidrolizado, glucosamina, condroitín sulfato y gamma-orizanol. La valoración clínica de las articulaciones del codo se llevó a cabo en los meses 3, 6, 12 y 20, mediante exploraciones traumatológicas, radiografía, análisis hematológicos y serológicos, y evaluación veterinaria de los síntomas de displasia. Se anotaron todos los efectos secundarios observados durante el estudio. En el grupo control, un 33,3% de los perros desarrollaron signos radiográficos de displasia de codo, mientras que en el grupo tratado este porcentaje fue del 18,5%. La presentación de síntomas de displasia a los 12 meses fue distinta entre los animales tratados (12,5%) y los animales del grupo control (61,5%), y significativamente distinta a los 20 meses ($p < 0,05$). A los 12 meses del inicio del estudio se registraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a presentación de cojera y movilidad y grado de inflamación de las articulaciones del codo. En el momento de la última visita, los animales del grupo tratado habían mejorado significativamente ($p < 0,05$), sin que se comunicara ningún tipo de reacción adversa. En conclusión, el tratamiento oral con Hyaloral puede tener una posible acción acumulativa que proporciona protección contra la displasia y que mejora significativamente los síntomas de la displasia de codo.

Palabras clave: canino, condroprotector, colágeno, displasia de codo, hialuronato.

*Autor: Tel: +34-916324630; E-mail: sman@once.es

Introducción

La displasia de codo canina consiste en un desarrollo anormal de la articulación del codo^[11,12]. En 1993, el Grupo de Trabajo Internacional sobre el codo (International Elbow Group; IEWG) incluyó en la definición de esta anomalía la fragmentación de la apófisis coronoides medial, la osteocondritis disecante del cóndilo del húmero, la ausencia de unión de la apófisis ancónea, la lesión del cartilago articular y la incongruencia de la articulación del codo. Estos trastornos van asociados a diversos grados de inestabilidad articular, inflamación y presencia de fragmentos óseos sueltos en el interior de la articulación, todo lo cual provoca cojera y artrosis^[6,8,11,12,16,17]. En diversos estudios epidemiológicos se han examinado las bases genéticas de la displasia de codo, una anomalía que parece heredarse de forma distinta en las distintas razas^[8,16,18]. En la mayor parte de los casos de displasia de codo, los animales afectados llegan al veterinario entre los 6 y los 12 meses de edad por una cojera anterior, si bien en algunos perros los síntomas pueden aparecer más tarde (pero antes de los 6 años de edad)^[11,12,16].

En circunstancias normales, los perros deben ser sometidos a una evaluación radiológica para confirmar el diagnóstico a los 12 meses de edad. Las radiografías han sido la técnica de imagen empleada de manera estándar para el diagnóstico, la clasificación y el registro de la displasia de codo, y dada su eficiencia, amplia disponibilidad y buena relación coste-eficacia, es más que probable que la valoración radiográfica completa siga siendo un componente valioso para el diagnóstico de este trastorno^[6,11,12,17]. La clasificación de los casos de displasia de codo, de acuerdo con el protocolo del IEWG, se basa en la existencia y la gravedad de cambios provocados por la artrosis en las superficies articulares, así como en la presencia de una o más de las siguientes alteraciones: apófisis ancónea no unida, osteocondritis disecante del cóndilo del húmero, fragmentación de la apófisis coronoides medial, y malformación o incongruencia de la articulación^[6,8,15].

De forma ideal, el tratamiento de la displasia de codo debería incluir la corrección de las causas subyacentes antes de que se produzca un daño articular importante. Durante los estadios iniciales de la enfermedad, pueden considerarse diferentes medidas terapéuticas no quirúrgicas, como tratamiento con analgésicos (AINE), pérdida de peso, restricción del ejercicio, consumo de alimentos funcionales, complementos nutricionales, fisioterapia y otras modalidades complementarias^[8,10,11]. Asimismo, se han desarrollado numerosos procedimientos quirúrgicos y productos condroprotectores para tratar los casos en que la displasia y los síntomas asociados están más establecidos^[8,11,16,17]. Sin embargo, no se dispone de demasiada información acerca de tratamientos preventivos de la displasia de codo.

Teniendo en cuenta los datos presentados, este estudio se llevó a cabo con dos objetivos distintos. En primer lugar, se evaluó la utilización de un complemento alimenticio de administración por vía oral como medida preventiva de la displasia de codo comparando el número de perros que desarrollaba esta anomalía en el grupo tratado y en el grupo de control (no tratado). En segundo lugar, se valoró el efecto del tratamiento en los síntomas de la displasia de codo una vez diagnosticado el trastorno.

Material y métodos

Este estudio piloto prospectivo, aleatorizado, controlado y de fase IV fue aprobado por el Comité de Bienestar Animal de la Fundación del Perro Guía de la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE). El estudio se realizó en el centro de entrenamiento de la Fundación del Perro Guía de la ONCE (España). Todos los animales incluidos en el estudio procedían de este mismo centro y su cuidado se llevó a cabo siguiendo los protocolos del mismo. También aquí tuvo lugar la evaluación clínica y el seguimiento continuado de los animales.

Criterios de selección de los perros participantes

Al seleccionar a los animales para el estudio se tuvieron en cuenta diversos factores. Los perros tenían que ser Labrador Retriever de pura raza o bien cruzados con Golden Retriever, estar sanos, tener al menos 3 meses de edad, y proceder de camadas internas (nacidas en las instalaciones del centro en que se realizó el estudio). Se incluyeron sin distinción animales de ambos sexos, y todos ellos fueron esterilizados durante el estudio. Todos los perros fueron vacunados (con Eurican Pneumo y Eurican MHPPI2-L; Merial, Francia). Se excluyeron del estudio todos los perros que presentaban cualquier tipo de enfermedad que pudiera interferir o confundir la evaluación, que habían sufrido una fractura ósea o un traumatismo previo, los que estaban recibiendo condroprotectores de manera concomitante, y los que habían sido seleccionados para la cría. Un total de 105 perros de raza Labrador cumplieron los criterios de selección.

Diseño del estudio clínico

Se dividió a los perros en dos grupos, para lo cual se utilizó un programa generador de números aleatorios antes del inicio del ensayo. Durante todo el estudio, el grupo control se alimentó con una dieta específica (Puppy; Eukanuba, Canadá) sin complementos de ningún tipo, mientras que el grupo tratado recibió la misma dieta y, además, un complemento alimenticio en forma de comprimidos de administración oral (Hyaloral; Pharmadiet, España). Cada uno de los comprimidos del complemento contenía 20 mg de ácido hialurónico; 2,3 g de colágeno hidrolizado por procesos enzimáticos; 312,5 mg de glucosamina cristalizada; 200 mg de condroitín sulfato, y 100 mg de gamma-orizanol. La dosis dependía del peso corporal (dosis: ½ comprimido al día por cada 10 kg de peso corporal; 1 comprimido al día por cada 20 kg de peso; 1,5 comprimidos al día por cada 30 kg de peso, y 2 comprimidos al día por cada 40 kg de peso).

Se llevó a cabo una evaluación clínica en cada una de las cuatro visitas de seguimiento, realizadas cuando los animales tenían 3, 6, 12 y 20 meses de edad. Dos veterinarios distintos (SMA y ADR) evaluaron los siguientes parámetros de valoración: resultados de la exploración física (antecedentes médicos y constantes vitales), evaluación ortopédica de la articulación de los dos codos (cojeras, amplitud de movimiento e hinchazón), radiografías, análisis sanguíneos y serológicos, y valoración subjetiva del veterinario de los síntomas y signos clínicos de displasia en cada articulación (palpación, dolor y marcha). Se utilizó un análisis cualitativo para la evaluación traumatológica. La puntuación se basó en una escala del 0 al 3 para cada una de las siguientes características:

- Cojera: 0=ausencia; 1=leve; 2=moderada; 3=grave.
- Grado de movimientos: 0=normal; 1=ligeramente reducido; 2=moderadamente reducido; 3=gravemente reducido.
- Hinchazón: 0=ausencia; 1=leve; 2=moderada; 3=grave.

En la Fundación del Perro Guía de la ONCE, utilizamos esta escala traumatológica modificada como instrumento para la evaluación clínica rutinaria sin anestesia ni sedación. De acuerdo con nuestra experiencia, esta escala puede utilizarse para identificar correlaciones positivas entre las observaciones radiográficas y los signos clínicos de la enfermedad.

Para el examen radiológico, evaluamos dos imágenes radiográficas distintas de la articulación del codo: una tomada en posición mediolateral con flexión forzada, y la otra en posición craneocaudal con el animal bajo anestesia general o sedación profunda. El protocolo actual del IEWG para la evaluación del codo incluye la utilización de estas radiografías mediolaterales en flexión de calidad específica, de cada

uno de los dos codos, para comprobar la posible presencia de osteofitos^[18]. A continuación, clasificamos el grado de displasia siguiendo el protocolo del IEWG^[8]: normal (grado 0); leve (grado 1, ligera incongruencia articular, osteofitos de menos de 2 mm); moderada (grado 2, clara incongruencia articular, osteofitos de 2 a 5 mm), o grave (grado 3, signos de alteraciones primarias, osteofitos de más de 5 mm).

Actualmente, las técnicas de diagnóstico por imagen tridimensionales, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), son los métodos diagnósticos más fiables. Debido a consideraciones de tipo económico, las radiografías continúan constituyendo, no obstante, el método para el diagnóstico de la displasia de codo con una mejor relación coste-eficacia. Resulta esencial obtener un detalle radiográfico óptimo para evaluar de forma exacta las alteraciones de la articulación del codo, por lo que en este estudio se utilizó la misma técnica y un radiólogo independiente (JPS) para efectuar y evaluar la totalidad de las radiografías. Sin embargo, se analizaron únicamente los cambios radiográficos y su evolución, dado que la técnica de diagnóstico por la imagen utilizada se basa en la progresión de los signos de artrosis para detectar la displasia de codo.

El estudio se dividió en dos fases. Durante la primera fase (cuando los animales tenían entre 3 y 12 meses de edad), se evaluó la administración del complemento alimenticio oral como medida preventiva, comparando el número de perros que desarrollaron displasia de codo en cada grupo. Cuando los animales tuvieron la edad adecuada (12 meses) para confirmar un diagnóstico de displasia de codo, se llevó a cabo el control radiográfico. A continuación, se inició la segunda fase del estudio (hasta que los animales alcanzaron los 20 meses de edad). Los animales de ambos grupos que presentaban signos radiográficos de displasia se consideraron no aptos y se retiraron del programa de formación como perros guía, pero continuaron en el estudio hasta la última visita de seguimiento, a fin de evaluar el efecto del complemento oral en los signos y síntomas de la displasia de codo. Se llevó a cabo además un seguimiento estrecho de todos los animales para detectar la posible aparición de efectos secundarios no deseados.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS para Windows (versión 19.0; IBM, EE.UU.). Todos los resultados de los criterios de valoración se resumieron mediante métodos de estadística descriptiva. Se compararon los valores iniciales de todos los animales para comprobar que ambos grupos eran similares antes del comienzo del estudio. Se comprobó que todos los parámetros seguían una distribución normal para llevar a cabo análisis estadísticos inferenciales correctos. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para comparar las diferencias observadas en la incidencia de la displasia y de los síntomas entre los dos grupos. En cuanto a los controles traumatológicos y la eficacia del complemento, se utilizaron la prueba U de Mann-Whitney y las pruebas de Wilcoxon y Friedman, respectivamente, para comparar los valores entre los dos grupos o dentro de cada uno de los grupos. Se llevó a cabo un análisis por intención de tratar. En cualquiera de los dos grupos, si un perro abandonaba el estudio, se aplicaba el método de extrapolación de los últimos valores observados. El intervalo de confianza ($1-\alpha$) se fijó en el 95%, con un nivel de significación de 0,05 y una potencia del 90%.

Resultados

Se incluyeron 105 perros en el estudio. Tres animales abandonaron el estudio por razones sin relación con el ensayo: un perro falleció a causa de un trastorno de la coagulación y los otros dos animales mostraban un comportamiento incompatible con el entrenamiento. Dado que la mayor parte de los animales presentaron displasia de codo bilateral, se consideró siempre la articulación más afectada en el momento de evaluar los signos y los síntomas de la alteración.

Los animales se dividieron aleatoriamente en dos grupos. Al inicio del estudio, se comprobó que los grupos eran homogéneos en cuanto al peso y a los datos obtenidos de la exploración física que se practicó a los animales (esta homogeneidad se mantuvo durante todo el estudio). No se observaron entre los grupos diferencias en los parámetros incluidos en las evaluaciones articulares y fisiológicas. Ningún animal de cualquiera de los dos grupos presentaba a los 3 meses de edad (inicio del estudio) signos o síntomas de displasia.

Para el parámetro de valoración principal de prevención, se analizaron los resultados relacionados con la incidencia de displasia (confirmada radiológicamente) a los 12 meses y se observó que, en el grupo control, un 33,3% de los perros presentaba displasia en comparación con un 18,5% en el grupo que recibió el tratamiento (tabla 1). Todos los casos de displasia de codo se clasificaron como de grado 2 (moderado). El 100% (n=13) de las displasias del grupo control presentaban osteocondritis del cóndilo del húmero mientras que, en el grupo de tratamiento, el 75% presentaba osteocondritis y, el 25% restante (n=2) presentaba fragmentación de la apófisis coronoideas medial.

Tabla 1. Perros con displasia de codo confirmada radiográficamente

		Tratamiento				Total (n=105)	
		Control (n=51)		Hyaloral (n=54)			
		n	%	n	%	n	%
Displasia	No	34	66,7%	44	81,5%	78	74,3%
	Sí	17	33,3%	10	18,5%	27	25,7%

Para evaluar la eficacia terapéutica (el criterio de valoración secundario) del alimento complementario, todos los análisis se realizaron en los animales con un diagnóstico de displasia de codo confirmado radiológicamente, tanto del grupo de tratamiento como del control. Se hizo no obstante un seguimiento del resto de animales (los que no presentaban displasia de codo). Ninguno de estos últimos desarrolló signos o síntomas de displasia a lo largo del estudio.

Cuando se analizó la presencia de síntomas de displasia a los 12 meses de edad (figura 1), se constataron diferencias entre el grupo de tratamiento (12,5%) y el grupo control (61,5%; $p=0,067$), diferencias que resultaron ser significativas en la última visita ($p<0,05$). Cuando los animales alcanzaron los 20 meses de edad, ninguno de los que habían sido tratados mostraba síntomas articulares asociados a la displasia, mientras que estos síntomas persistían en el grupo control (figura 1).

Los cambios en los resultados obtenidos en la evaluación traumatológica (cojera, grado de movimiento e hinchazón) a lo largo del tiempo fueron significativamente distintos solo en el grupo control, en el que la gravedad de los síntomas aumentó durante el estudio (tabla 2). En el grupo de tratamiento, los síntomas no aparecieron o tenían una menor intensidad, y no se observaron diferencias significativas con el tiempo, ya que presentaron una mejoría (tabla 3). Al comparar los dos grupos a los 12 meses de edad ($p<0,05$), se detectaron diferencias en los datos obtenidos en la evaluación traumatológica de las articulaciones más afectadas. El grupo control presentaba principalmente cojera del lado izquierdo, así como disminución del grado de movimientos e hinchazón bilaterales. En la última visita de seguimiento, las diferencias entre los dos grupos aumentaron, y resultaron significativas ($p<0,05$) para los tres parámetros evaluados: cojera, grado de movimientos e hinchazón en los codos derecho e izquierdo (tabla 4). Sin embargo, a los 20 meses de edad, aparecían todavía signos radiográficos de displasia en los animales previamente diagnosticados de ambos grupos.

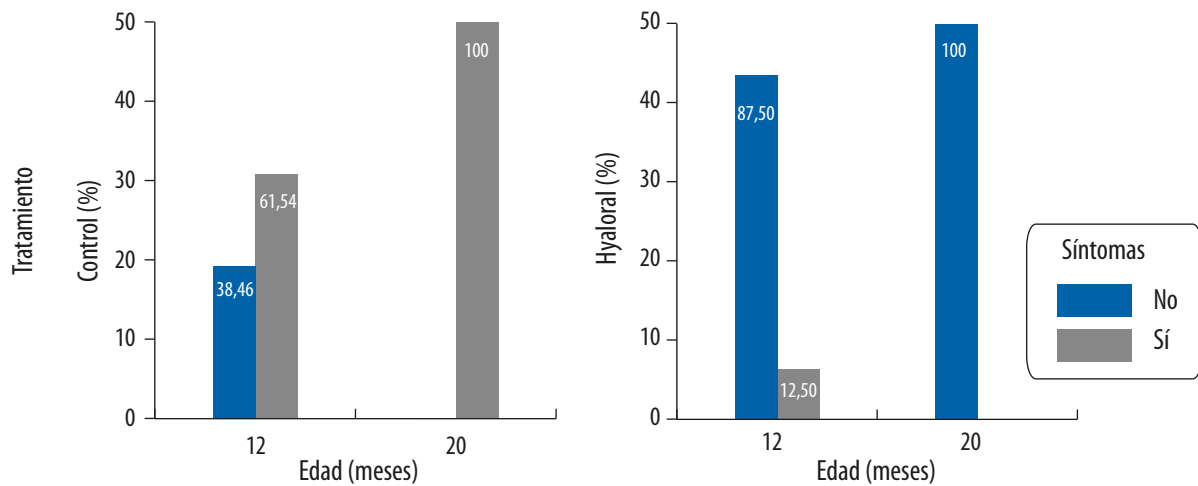


Figura 1. Porcentaje de perros con síntomas de displasia a los 12 (tercera visita) y los 20 (cuarta visita) meses de edad en el grupo control (sin tratamiento) y el grupo tratado con Hyaloral.

Tabla 2. Datos de evaluación traumatológica en el grupo control (n=13)

Variable	Visita 1 (3 meses)	Visita 2 (6 meses)	Visita 3 (12 meses)	Visita 4 (20 meses)	Valor p ^a
Cojera, derecha	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,77* ± 1,01	1,08* ± 1,04	0,00
Cojera, izquierda	0,00 ± 0,00	0,15 ± 0,55	0,85* ± 0,99	1,23* ± 1,01	0,00
Movimiento, derecha	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,23* ± 1,01	1,38* ± 0,96	0,00
Movimiento, izquierda	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,54* ± 0,97	1,69* ± 0,75	0,00
Hinchazón, derecha	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,08* ± 1,04	1,38* ± 0,96	0,00
Hinchazón, izquierda	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,46* ± 1,05	1,69* ± 0,75	0,00

Los datos se presentan en forma de media±desviación estándar.

^aLas comparaciones dentro de un mismo grupo se llevaron a cabo utilizando la prueba de Friedman.

*Diferencias significativas ($p < 0,05$) en relación con la primera visita.

Tabla 3. Datos de evaluación traumatológica en el grupo de tratamiento (n=8)

Variable	Visita 1 (3 meses)	Visita 2 (6 meses)	Visita 3 (12 meses)	Visita 4 (20 meses)	Valor p ^a
Cojera, derecha	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,00	0,00 ± 0,35	0,00 ± 0,00	0,30
Cojera, izquierda	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,00	0,00 ± 0,35	0,00 ± 0,00	0,57
Movimiento, derecha	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,00	0,00 ± 0,35	0,00 ± 0,00	0,57
Movimiento, izquierda	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,13	0,13 ± 0,35	0,13 ± 0,35	0,73
Hinchazón, derecha	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,00	0,00 ± 0,35	0,00 ± 0,00	0,57
Hinchazón, izquierda	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,13	0,13 ± 0,71	0,13 ± 0,35	0,73

Los datos se presentan en forma de media±desviación estándar.

^aLas comparaciones dentro de un mismo grupo se llevaron a cabo utilizando la prueba de Friedman. No se observaron diferencias significativas en comparación con la primera visita.

Tabla 4. Diferencias entre los grupos observadas durante la evaluación traumatológica

Variable	Valor p ^a			
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Cojera, derecha	1,000	0,064	0,099	0,013*
Cojera, izquierda	1,000	0,722	0,054*	0,006*
Movimiento, derecha	1,000	0,202	0,010*	0,002*
Movimiento, izquierda	1,000	0,202	0,002*	0,000*
Hinchazón, derecha	1,000	0,202	0,023*	0,002*
Hinchazón, izquierda	1,000	0,202	0,010*	0,000*

^aDe acuerdo con la prueba U de Mann-Whitney.

*Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

En la evaluación clínica veterinaria que analizó el estado general de la articulación de los dos codos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento entre las visitas 3 y 4 para la articulación derecha, en la que los síntomas habían mejorado significativamente. La articulación izquierda mejoró también, pero no llegó a hacerlo de forma significativa. En el grupo control, se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre las visitas 3 y 4 en comparación con la visita 2. En ambos casos, los síntomas habían empeorado, tanto en la articulación derecha como en la izquierda. En la comparación entre los dos grupos de los datos obtenidos en la valoración veterinaria en cada visita, se hallaron diferencias estadísticamente significativas para las dos articulaciones en las visitas 3 y 4. En cambio, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de estudio en los parámetros de control adicionales (análisis hematológicos y serológicos). Por último, no se observaron acontecimientos adversos en ninguno de los grupos del estudio.

Discusión

La displasia de codo es un trastorno del desarrollo articular que va asociado a signos clínicos visibles que aparecen en el animal entre los 6 y los 12 meses de edad^[9,11,14,16], y que constituye un problema grave en los perros de razas grandes. Este estudio se realizó en una escuela de entrenamiento para perros guía. Esto es importante, porque los perros que resultan hoy en día más adecuados para el trabajo de perro guía son los de las razas Golden Retriever, Labrador Retriever y Pastor alemán, todas ellas con una elevada predisposición genética a la displasia de codo.

El uso de condroprotectores por vía oral para el tratamiento de las artropatías como la artrosis, tanto en humanos como en animales, se ha estudiado extensamente, y los efectos sinérgicos de diferentes nutracéuticos constituyen un paso adelante en el tratamiento de la artrosis^[19]. No obstante, no se ha probado claramente su efecto terapéutico. Se han llevado a cabo diversas investigaciones en animales para estudiar los efectos de los condroprotectores contra la artrosis^[1,2,4,5,8], pero en pocos estudios se ha investigado el uso de estas terapias para el tratamiento o la prevención de la displasia de codo^[3,7,13,14].

Teniendo en cuenta que las articulaciones con displasia suelen mostrar signos de artrosis y que la administración de un condroprotector puede mejorar y frenar la progresión de los síntomas de la artrosis clínica, este estudio se diseñó con el fin de evaluar un complemento alimenticio de administración oral. Uno de los objetivos del estudio fue analizar la eficacia del complemento, para lo cual se comparó el desarrollo de displasia de codo en los animales de cada grupo (grupo tratado

frente a grupo control). De acuerdo con los protocolos para uso y tratamiento en animales establecidos por el centro de entrenamiento de la Fundación del Perro Guía de la ONCE, se llevaron a cabo visitas de seguimiento a los perros incluidos en el estudio a los 3, 6, 12 y 20 meses de edad. Tal y como se había descrito ya en diversos estudios anteriores^[11,12,14], se detectaron en la visita a los 12 meses signos leves de displasia de codo en los dos grupos, y el diagnóstico se confirmó radiológicamente.

Se observó que el número de perros que desarrollaron signos radiográficos de displasia de codo fue inferior en el grupo de tratamiento (18,5%) en comparación con el grupo control (33,3%). En Europa, la prevalencia de la displasia de codo en los perros de raza Labrador es del 20-30%^[12,15,16]. En nuestro centro de entrenamiento, no obstante, las camadas proceden de padres seleccionados de acuerdo con criterios de comportamiento, por lo que presentan una tasa de incidencia algo mayor. Así, de acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, la modalidad de tratamiento que proponemos es una posible opción terapéutica para prevenir la progresión de las alteraciones debidas a la artrosis que se asocia a la displasia articular.

Una vez detectada la displasia articular, las modalidades de tratamiento deben diseñarse para evitar la progresión de este trastorno (si es posible) o bien reducir al máximo sus síntomas. En la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha, se ha evaluado la eficacia de diferentes tratamientos quirúrgicos para los estadios intermedios de la displasia de codo, cuando existen ya lesiones articulares^[8,11,16]. Por el contrario, en este estudio se evaluaron los efectos de un complemento diario sobre los signos y síntomas de la displasia de codo a lo largo de un período de 17 meses. Los resultados demostraron que el grupo de tratamiento mostraba una mejoría significativa en los parámetros "cojera" y "grado de movimiento" en comparación con el grupo control. A los 20 meses de edad, todos los síntomas de displasia habían mejorado en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control, si bien los signos radiográficos persistieron en ambos grupos. Estos resultados apuntan a que la utilización de un complemento diario con hialuronato, colágeno y otros glucanos podría constituir una opción de tratamiento de los signos y síntomas de la displasia de codo y una alternativa a la cirugía.

Nuestros datos coinciden con los obtenidos en un estudio en el que se comparó la eficacia del tratamiento farmacológico y de las técnicas quirúrgicas tradicionales en casos de fragmentación de la apófisis coronoides medial y osteocondritis disecante del cóndilo del húmero^[3]. Los perros asignados al grupo con tratamiento médico recibieron 3 mg/kg de pentosán polisulfato una vez a la semana durante 4 semanas. El otro grupo fue sometido a una artrotomía medial y desmotomía colateral parcial. Al final del estudio, la cojera y el dolor habían disminuido en ambos grupos, sin que se detectaran diferencias significativas entre ellos. Estos resultados apuntan a que el tratamiento con pentosán polisulfato constituye una alternativa válida a la cirugía. Por otra parte, en otro estudio se investigó el efecto de diferentes dosis de glucosaminoglucanos para el tratamiento de diversos signos de displasia de cadera^[7]. Los perros que recibieron 4,4 mg/kg de glucosaminoglucanos mostraron los mayores efectos en términos de mejoría de las puntuaciones ortopédicas, a diferencia de lo observado en el grupo placebo, que presentó las menores tasas de mejoría.

Los resultados que hemos obtenido en este estudio plantean nuevas preguntas cuya respuesta requiere realizar nuevas investigaciones. Son precisos ensayos clínicos enmascarados y a largo plazo para confirmar si los resultados de este estudio pueden ser reproducidos por otros centros de entrenamiento y en la práctica veterinaria habitual. Esto es debido a que, actualmente, muchos criadores no llevan a cabo evaluaciones de la articulación del codo en todos sus perros. Asimismo, la reducción de los signos clínicos asociados a la displasia de codo podría estar basada en análisis veterinarios subjetivos.

Es preciso tener en cuenta también diversas limitaciones importantes del presente estudio, entre las que se incluyen las restricciones asociadas a la radiografía frente a la TC y la RM como método de diagnóstico de la displasia de codo; la falta de enmascaramiento de los investigadores (solo el radiólogo era independiente y desconocía el grupo al que pertenecía cada animal), y la inclusión de razas con una prevalencia inusual de osteocondritis disecante del húmero en comparación con la fragmentación de la apófisis coronoides. Estas limitaciones, especialmente la interpretación de los datos radiográficos, podrían haber influido en los resultados de esta investigación.

Es preciso realizar más estudios y llegar a un mayor consenso clínico para verificar de manera más fiable la utilidad del uso de sustancias condroprotectoras para la prevención y el tratamiento de la displasia de codo. Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro estudio nos permiten concluir que la administración de ácido hialurónico, colágeno hidrolizado enzimáticamente, glucosamina, condroitín sulfato y gamma-orizanol (Hyaloral) a los animales a los que se ha diagnosticado displasia de codo reduce significativamente los síntomas y signos clínicos de este trastorno. Por otra parte, se demostró también a partir de los resultados de este estudio que la administración de este complemento alimenticio a los perros de raza Labrador a partir de los 3 meses de edad puede tener un potencial efecto acumulativo que confiere protección contra la progresión de los cambios radiográficos derivados de la artrosis asociada a la displasia de codo. Esta conclusión es particularmente importante si se tiene en cuenta que la mayor parte de los perros guías son de raza Labrador retriever y que el mayor obstáculo que presenta esta raza para ser aceptada en el entrenamiento es la prevalencia de displasia de codo. Finalmente, también se confirmó la seguridad y la tolerabilidad del complemento Hyaloral.

Agradecimientos

Queremos agradecer a Anna Delgado García y a Luisa Varela Sende, de OPKO Health Spain, su ayuda en el análisis de los datos y la redacción y edición de este artículo, así como en la recopilación de la información procedente de la bibliografía utilizada. Damos también las gracias al profesor Josep Font, de Canis Hospital Veterinari, por revisar el texto del manuscrito, y a Pharmadiet S.L.U. (España), una empresa del grupo OPKO Health, por proporcionarnos el producto Hyaloral para realizar este estudio.

Conflictos de intereses

No existe ningún tipo de conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores de este artículo.

Efficacy of an oral hyaluronate and collagen supplement as a preventive treatment of elbow dysplasia

Simón Martí-Angulo*
Núria García-López
Ana Díaz-Ramos

Veterinary Service, ONCE (Organización Nacional de Ciegos Españoles) Guide Dog Foundation, 28660 Madrid, Spain

One hundred and five Labrador dogs were randomly divided into two groups to determine the number of animals that develop elbow dysplasia when treated with an oral supplement compared to untreated ones. Efficacy of the oral treatment was also evaluated once illness was diagnosed. The supplement (Hyaloral) contained hyaluronic acid, hydrolysed collagen, glucosamine, chondroitin sulphate, and gamma oryzanol. Clinical evaluation of the elbow joints was completed at months 3, 6, 12, and 20 by orthopaedic evaluations, radiography, serologic and blood analysis, and veterinarian evaluation of dysplasia symptoms. All side effects were recorded. In the control group, 33.3% of the dogs developed radiographic evidence of elbow dysplasia compared to 18.5% in the treated group. Symptoms of dysplasia at 12 months differed between the treated (12.5%) and control (61.5%) animals, and were significantly different at 20 months ($p < 0.05$). Differences in lameness along with movement and swelling of the elbows between groups were observed after 12 months. The treated group had improved significantly by the last visit ($p < 0.05$). No adverse side effects were reported. In conclusion, oral treatment with Hyaloral may have a potential cumulative action that provides protection against dysplasia and significantly improves symptoms of elbow dysplasia.

Keywords: canine, chondroprotector, collagen, elbow dysplasia, hyaluronate

*Corresponding author: Tel: +34-916324630; E-mail: sman@once.es

Introduction

Canine elbow dysplasia (ED) is abnormal development of the elbow joint^[11,12]. This condition was defined by the International Elbow Working Group (IEWG) in 1993 to include fragmented medial coronoid process (FMCP), osteochondrosis of the humerus (OC), ununited anconeal process (UAP), articular cartilage injury, and incongruity of the elbow joint. These disorders are associated with varying degrees of joint instability, inflammation, and loose fragments within the joint that result in lameness and osteoarthritis (OA)^[6,8,11,12,16,17]. Several epidemiological studies have examined the genetic basis of ED, a condition that appears to be inherited differently among different breeds^[8,16,18]. Most cases of ED first present at 6-12 months of age as forelimb lameness although some dogs present later in life (<6 years old)^[11,12,16].

Under normal circumstances, dogs should be radiologically evaluated at 12 months of age. Radiography has been the standard-of-care imaging modality for the diagnosis, grading, and registry of ED. Because radiography is widely available, efficient, and cost-effective, comprehensive radiographic assessment will likely continue to be a valuable component for diagnosing ED^[6,11,12,17]. Classification of ED cases according to the IEWG protocol is based on the existence and severity of arthritic changes on the joint surfaces as well as the presence of one or more of the following changes: UAP, OC, FMCP, and joint malformation or incongruity^[6,8,15].

Treatment of ED should ideally involve correcting the underlying causes before significant joint damage has occurred. During the early stages of the disease different non-surgical therapeutic measures such as analgesic therapy (NSAIDs), weight loss, exercise restriction, functional food consumption, nutritional supplements, physiotherapy, and other complementary modalities can be considered^[8,10,11]. In addition, numerous surgical procedures and chondroprotective formulations for managing established cases and the accompanying symptoms have been developed^[8,11,16,17]. However, little is known about preventive treatments for ED.

Taking into account the data presented above, the current investigation focused on two different objectives. First, an oral supplement as a preventative measure was evaluated by comparing the number of dogs that developed ED in treated versus untreated groups. Secondly, effect of the treatment on symptoms of ED once the illness has been diagnosed was assessed.

Materials and Methods

This randomised, controlled, prospective, phase IV pilot study was approved by the Animal Welfare Committee of the Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE) Guide Dog Foundation. The investigation was conducted at the ONCE Guide Dog Foundation training centre (Spain). All animals included in the study were from this facility. Animal care was conducted according to the protocols of the centre. Clinical evaluation and continuous monitoring of the animals were also performed.

Case selection criteria

Several factors were considered when selecting animals for the study. The dogs had to be healthy, at least 3 months old, purebred Labrador retriever or Golden retriever mix, and from internal litters (these litters were born at the animal facility where the study was conducted). Animals of both genders were included without distinction and were neutered during the study. All the dogs were vaccinated (Eurican Pneumo and Eurican MHPPi2-L; Merial, France). Canines were excluded from the study if they had any disease that could confound or interfere with the evaluation, had sustained

a previous bone fracture or trauma, were taking concomitant chondroprotective medication, or had been selected for breeding. A total of 105 Labrador dogs met the selection criteria.

Clinical study design

All the dogs were divided into two groups using random number generator software before the start of the study. The control group was fed a specific diet (Puppy; Eukanuba, Canada) without supplementation while the treatment group received the same diet in addition to oral supplement tablets (Hyaloral; Pharmadiet, Spain) during all the study. The supplement contained 20 mg of hyaluronic acid, 2.2 g of enzymatically hydrolysed collagen, 312.5 mg of crystallised glucosamine, 200 mg of chondroitin sulphate, and 100 mg of gamma oryzanol per tablet. Dosage was based on body weight (dose: ½ tablet/day for each 10 kg of body weight, 1 tablet/day for each 20 kg of weight, 1.5 tablets/day for each 30 kg of weight, and 2 tablets/day for each 40 kg of weight).

Clinical evaluation was performed during four follow-up visits when the animals were 3, 6, 12 and 20 months old. The following outcomes were evaluated by two different veterinarians (SMA and ADR): physical examination results (medical history and vital signs), orthopaedic evaluation of the elbow joints (lameness, range of motion, and swelling), radiographs, serology and blood analysis data, and subjective veterinarian assessment of clinical signs and symptoms of dysplasia for each joint (palpation, pain, and gait). A qualitative analysis was performed for the orthopaedic evaluation. Scoring was based on a scale from 0 to 3 for the following characteristics:

- Lameness: 0 = none; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe
- Range of motion: 0 = normal; 1 = slightly reduced; 2 = moderately reduced; 3 = severely reduced
- Swelling: 0 = none; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe

We have used this modified orthopaedic scale as a tool at the ONCE Guide Dog Foundation for routine clinical evaluation without anaesthesia or sedation. Based on our experience, this scale can be used to identify positive correlations between radiograph findings and clinical signs of the disease.

For the radiological examination, we evaluated two different X-ray images for the elbow joint: one taken in the medio-lateral position with forced flexion (ML) and the other in a cranio-caudal position with the animals under general anaesthesia or deep sedation. The current IEWG elbow screening protocol includes submission of these specific quality flexed ML radiographs of both elbows for osteophyte evaluation^[18]. Next, we classified the degree of dysplasia according to the IEWG protocol^[8]: normal (grade 0), mild (grade 1, mild joint incongruity, osteophytes less than 2 mm high), moderate (grade 2, clear incongruity, osteophytes 2-5 mm high), or severe (grade 3, evidence of primary pathology, osteophytes higher than 5 mm) dysplasia.

Current, three-dimensional imaging techniques such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are the most reliable diagnostic methods. Due to financial considerations, radiographs remain the most cost-effective method of diagnosing ED. Optimal radiographic detail is essential to accurately evaluate elbow pathology, and we used the same technique and independent radiologist (JPS) to perform and evaluate all radiographs. However, we only evaluated radiographic changes and their evolution given that the imaging modality used relies on the progression of OA signs for ED to be detected.

The study was divided in two phases. During the first phase (when the animals were 3 to 12 months old), we evaluated the oral supplement as a preventative measure by comparing the number of dogs that developed ED in each group. After the animals were old enough (12 months) to confirm a diagnosis of ED, radiological control was performed. Then the second phase of the study was initiated (until the animals were 20 months old). Animals in both groups with radiological signs of dysplasia were considered to be unsuitable and were withdrawn from being guide dogs, but remained in the study until the last follow-up visit to evaluate the effect of the supplement on ED signs and symptoms. All the animals were also closely monitored for the possible appearance of undesirable side effects.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using SPSS for Windows (ver. 19.0; IBM, USA). All outcome measures were summarised using descriptive statistics. Baseline characteristics were compared to verify that both groups were similar before starting the study. Normal distribution was monitored for all parameters in order to perform the correct inferential statistical analysis. Fisher’s exact test was used to compare differences in the incidence of dysplasia and symptoms between groups. Mann-Whitney U and Friedman and Wilcoxon tests were performed to compare values between or within groups, respectively, for the orthopaedic controls and supplement efficacy. An intention-to-treat analysis was conducted. If a dog dropped out in both groups the latest values were carried forward. The confidence interval (1- α) was set at 95% with a significance cut-off value of 0.05 and power of 90%.

Results

We included 105 dogs in our investigation. Three left the study for reasons unrelated to the experiments, two left due to behaviour not compatible with training, and one died due to a clotting disorder. Since most of the animals were affected bilaterally by ED, the most affected joint was always considered when assessing signs and symptoms.

The animals were randomly divided into two groups. At the start of the study, the groups were homogeneous in terms of weight and data for all physical examinations performed (this homogeneity was maintained throughout the study). No differences were observed between the groups for any of the findings from the physiological or joint evaluations. None of the animals included in either group presented signs or symptoms of dysplasia at 3 months of age (baseline).

For the primary endpoint of prevention, we analysed outcomes relating to the incidence of dysplasia (radiologically confirmed) at 12 months and found that 33.3% of dogs in the control group had dysplasia compared to 18.5% in the treatment group (Table 1). All cases of ED were classified as grade 2 (moderate) with 100% (n = 13) in the control group being OC while 75% (n = 6) of the cases in the treatment group were OC and 25% (n = 2) were FMCP.

Table 1. Dogs with radiographically confirmed cases of dysplasia

		Treatment				Total (n = 105)	
		Control (n = 51)		Hyaloral (n = 54)		n	%
		n	%	n	%		
Dysplasia	No	34	66.7%	44	81.5%	78	74.3%
	Yes	17	33.3%	10	18.5%	27	25.7%

To evaluate the therapeutic efficacy (the secondary endpoint) of the supplement, all the analyses were performed for animals with radiologically confirmed diagnoses of ED both from the treatment and control groups. The rest of the animals (ones without ED) were followed. None of these dogs developed signs or symptoms of dysplasia throughout the study.

When analysing the symptoms of dysplasia at 12 months of age (Fig. 1), differences were found between the treatment group (12.5%) and control group (61.5%; $p = 0.067$). These differences were found to be significant at the last visit ($p < 0.05$). When the animals were 20 months old, none of the treated dogs had joint symptoms associated with joint dysplasia while these symptoms persisted in the control group (Fig. 1).

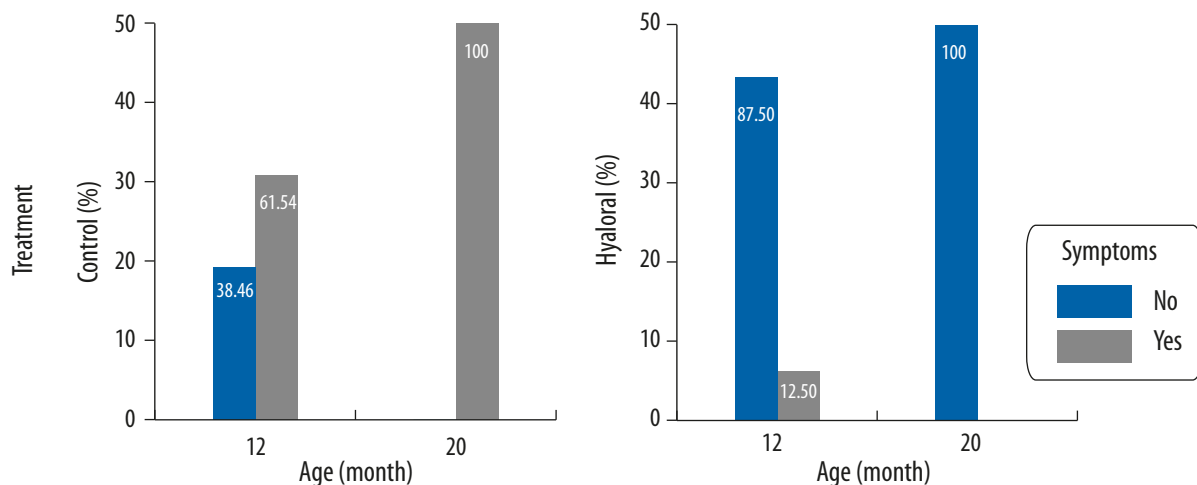


Fig. 1. Percentage of dogs with symptoms of dysplasia at 12 (third visit) and 20 (forth visit) months of age in the control (untreated) and Hyaloral-treated groups.

Changes in orthopaedic evaluation findings (lameness, range of motion, and swelling) over time were significantly different only in the control group for which symptom severity increased throughout the study (Table 2). In the treatment group, symptoms occurred to a lesser extent or were not observed, and there were no significant differences over time since the symptoms improved (Table 3). Differences in orthopaedic evaluation data for the most affected joints were found when comparing the groups ($p < 0.05$) at 12 months. The control group had mainly left-sided lameness as well as a lesser range of motion and swelling both on the right and left. At the last follow-up visit, differences between the two groups increased and were significant ($p < 0.05$) for all the parameters evaluated: lameness, range of motion, and swelling in the right and left elbows (Table 4). However, radiographic signs of dysplasia were still observed in animals from both groups at 20 months of age.

For the veterinarian clinical evaluation during which the general state of the elbow joints was analyzed, we observed that there was a statistically significant difference within the treatment group between visits 4 and 3 for the right joint in which symptoms significantly improved. The left joint also improved but not significantly. In the control group, statistically significant differences between visits 3 and 4 compared to visit 2 were identified. In both cases, symptoms for both the right and left joints worsened. When we compared the veterinarian assessment data between groups for each visit, we observed statistically significant differences for both joints at visits 3 and 4. No differences were found between the study groups for the additional control parameters (blood and serology analyses). Finally, no adverse events were observed for either of the study groups.

Table 2. Orthopaedic evaluation data for the control group (n = 13)

Variable	Visit 1 (3 months)	Visit 2 (6 months)	Visit 3 (12 months)	Visit 4 (20 months)	p value ^a
Lameness, right	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.77* ± 1.01	1.08* ± 1.04	0.00
Lameness, left	0.00 ± 0.00	0.15 ± 0.55	0.85* ± 0.99	1.23* ± 1.01	0.00
Movement, right	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.23* ± 1.01	1.38* ± 0.96	0.00
Movement, left	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.54* ± 0.97	1.69* ± 0.75	0.00
Swelling, right	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.08* ± 1.04	1.38* ± 0.96	0.00
Swelling, left	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	1.46* ± 1.05	1.69* ± 0.75	0.00

Data are presented as the mean ± standard deviation.

^aWithin group comparisons according to the Friedman test.

*Significant differences ($p < 0.05$) relative to the first visit.

Table 3. Orthopaedic evaluation data for the treatment group (n = 8)

Variable	Visit 1 (3 months)	Visit 2 (6 months)	Visit 3 (12 months)	Visit 4 (20 months)	p value ^a
Lameness, right	0.00 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.00 ± 0.35	0.00 ± 0.00	0.30
Lameness, left	0.00 ± 0.00	0.25 ± 0.00	0.00 ± 0.35	0.00 ± 0.00	0.57
Movement, right	0.00 ± 0.00	0.13 ± 0.00	0.00 ± 0.35	0.00 ± 0.00	0.57
Movement, left	0.00 ± 0.00	0.13 ± 0.13	0.13 ± 0.35	0.13 ± 0.35	0.73
Swelling, right	0.00 ± 0.00	0.13 ± 0.00	0.00 ± 0.35	0.00 ± 0.00	0.57
Swelling, left	0.00 ± 0.00	0.13 ± 0.13	0.13 ± 0.71	0.13 ± 0.35	0.73

Data are presented as the mean ± standard deviation.

^aWithin group comparisons made with a Friedman test. No significant differences were observed compared to the first visit.

Table 4. Differences between groups observed during orthopaedic evaluation

Variable	p value ^a			
	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
Lameness, right	1.000	0.064	0.099	0.013*
Lameness, left	1.000	0.722	0.054*	0.006*
Movement, right	1.000	0.202	0.010*	0.002*
Movement, left	1.000	0.202	0.002*	0.000*
Swelling, right	1.000	0.202	0.023*	0.002*
Swelling, left	1.000	0.202	0.010*	0.000*

^aAccording to the Mann-Whitney U test.

*Significant differences ($p < 0.05$) between groups.

Discussion

ED is a joint development disorder associated with visible clinical signs that present in the animal between 6 and 12 months of age^[9,11,14,16]. This is a serious problem in large breed dogs. The present study was performed at a guide dog training school. This is important because dogs that are most appropriate for guide work are nowadays golden retrievers, Labradors, and German shepherds that have a high genetic disposition for ED.

The use of oral chondroprotective agents for treating joint diseases such as osteoarthritis (OA) in humans and animals has been widely studied, and the synergistic effects of different nutraceuticals is a step forward in the management of OA^[19]. However, a therapeutic effect has not been clearly proven. Some research has been done in animals to study the effects of chondroprotective agents for OA^[1,2,4,5,8], but few studies have investigated the use of these reagents as prophylactics or for treating ED^[3,7,13,14].

Considering that joints with dysplasia usually show signs of OA and administration of a chondroprotector may ameliorate the progression of clinical osteoarthritis symptoms, this study was designed to evaluate an oral supplement. As one of the objectives, efficacy of the supplement was analyzed by comparing the development of ED in each group (treated versus control). According to the protocols for animal use and management established by the ONCE Guide Dog Foundation training school, the dogs included in our study were followed up at 3, 6, 12, and 20 months of age. Mild signs appeared in some animals and cases of dysplasia were radiologically confirmed in both groups at 12 months as described in several previous studies^[11,12,14].

We observed that the number of dogs developing radiographic evidence of ED decreased in the treatment group to 18.5% compared to 33.3% in the control group. In Europe, the prevalence of elbow dysplasia in Labrador dogs is 20~30%^[12,15,16]. At our training centre, however, litters selected from parents chosen according to behavioural criteria had a somewhat higher incidence rate. Thus, our results suggest that the treatment modality we developed represents a probable way to prevent the progression of osteoarthritic changes associated with joint dysplasia.

Once joint dysplasia has been detected, treatment modalities should be designed to prevent the progression of the disorder (whenever possible) or minimise symptoms. Most studies conducted to date have evaluated the efficacy of different surgical treatments for a middle stage of elbow dysplasia when there is articular damage^[8,11,16]. In contrast, we evaluated the effects of a daily supplement on symptoms and signs of ED over a 17-month period. The results demonstrated that the treatment group showed significant improvement in terms of lameness and range of motion compared to the control animals. All symptoms of dysplasia had improved by 20 months of age in the treatment group compared to the control dogs although radiological signs persisted in both groups. These results suggest that using a daily supplement containing hyaluronate, collagen, and other glycanes could be an option for treating the signs and symptoms of joint dysplasia as an alternative to surgery.

Our data coincide with those obtained from a study on the efficacy of pharmacological treatment compared to traditional surgical techniques for FMCP and OC of the elbow^[3]. Dogs assigned to the medical treatment group received 3 mg/kg pentosan polysulfate once a week for 4 weeks. The other group underwent medial arthrotomy and partial collateral desmotomy. At the end of the study, lameness and pain had decreased in both groups with no significant differences observed. These results suggest that treatment with pentosan polysulfate is a valid alternative to surgery. Additionally, another study investigated the effect of different doses of glycosaminoglycans

for treating various signs of hip dysplasia^[7]. The dogs that received 4.4 mg/kg glycosaminoglycans showed the greatest effects in terms of improved orthopaedic scores as opposed to the placebo group that showed the least improvement.

Our findings have identified many questions in need of further investigation. Long-term and blinded clinical trials are required to confirm whether the results of our study could be replicated in other training schools and regular veterinarian practice. This is because most breeders do not currently evaluate the elbows of all of their dogs. Furthermore, reductions of clinical signs associated with ED are judged based on subjective veterinarian analyses.

A number of important limitations also need to be considered. Limitations of the present study included restrictions associated with radiography versus CT and MRI as a method of diagnosing ED, a lack of blinding of the investigators (only the radiologist was independent and blinded), and the inclusion of breeds that have an unusual prevalence of OC compared to FCP. These limitations, especially interpretation of the radiographic data, could have influenced the results of this investigation.

More research and clinical consensus is needed to more reliably verify the use of chondroprotective substances for preventing and treating ED. However, results obtained in our study enable us to conclude that administration of hyaluronic acid, enzymatically hydrolysed collagen, glucosamine, chondroitin sulfate, and gamma oryzanol (Hyaloral) to animals diagnosed with ED significantly reduces clinical signs and symptoms. Moreover, we concluded that the results of this study indicate that giving this dietary supplement to Labradors starting at the age of 3 months may have a potential cumulative action that confers protection against the progression of radiographic osteoarthritic changes associated with ED. This is particularly important considering that the breeds used as guide dogs are most often Labrador retrievers whose main obstacle for being accepted for training is the prevalence of ED. Finally, we were able to confirm the safety and tolerability of the Hyaloral supplement.

Acknowledgments

We thank Ms. Anna Delgado García and Ms. Luisa Varela Sende, from OPKO Health Spain, for assistance with the data analysis, writing, and editing; and for providing us with data from the literature. We also thank Professor Josep Font from Canis Hospital Veterinari, for revising the text of this manuscript. We also would like to thank Pharmadiet S.L.U. (Spain), an OPKO Health company, for providing us with the product Hyaloral to carry out this study.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest.

References / Bibliografía

1. **Altman RD, Dean DD, Muniz OE, Howell DS.** Prophylactic treatment of canine osteoarthritis with glycosaminoglycan polysulfuric acid ester. *Arthritis Rheum* 1989, **32**, 759-766.
2. **Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC.** Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2007, **230**, 514-521.
3. **Bouck GR, Miller CW, Taves CL.** A comparison of surgical and medical treatment of fragmented coronoid process and osteochondritis dissecans of the canine elbow. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1995, **8**, 177-183.
4. **Carmona JU, Argüelles D, Deulofeu R, Martínez-Puig D, Prades M.** Effect of the administration of an oral hyaluronan formulation on clinical and biochemical parameters in young horses with osteochondrosis. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2009, **22**, 455-459.
5. **Carreno MR, Muniz OE, Howell DS.** The effect of glycosaminoglycan polysulfuric acid ester on articular cartilage in experimental osteoarthritis: effects on morphological variables of disease severity. *J Rheumatol* 1986, **13**, 490-497.
6. **Cook CR, Cook JL.** Diagnostic imaging of canine elbow dysplasia: a review. *Vet Surg* 2009, **38**, 144-153.
7. **de Haan JJ, Goring RL, Beale BS.** Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Vet Surg* 1994, **23**, 177-181.
8. **Durante EJ, Brusa MC.** Aspects of elbow dysplasia in dogs. *Analecta Veterinaria* 1998, **18**, 59-70.
9. **Ginja MMD, Silvestre AM, Gonzalo-Orden JM, Ferreira AJA.** Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: a review. *Vet J* 2010, **184**, 269-276.
10. **Innes J.** Getting the elbow: diagnosis and management of elbow disease in dogs. *J Small Anim Pract* 2009, **50**, 18-20.
11. **Kirberger RM, Fourie SL.** Elbow dysplasia in the dog: pathophysiology, diagnosis and control. *J S Afr Vet Assoc* 1998, **69**, 43-54.
12. **Kirberger RM, Stander N.** Incidence of canine elbow dysplasia in South Africa. *J S Afr Vet Assoc* 2007, **78**, 59-62.
13. **Kirkby KA, Lewis DD.** Canine hip dysplasia: reviewing the evidence for nonsurgical management. *Vet Surg* 2012, **41**, 2-9.
14. **Lust G, Williams AJ, Burton-Wurster N, Beck KA, Rubin G.** Effects of intramuscular administration of glycosaminoglycan polysulfates on signs of incipient hip dysplasia in growing pups. *Am J Vet Res* 1992, **53**, 1836-1843.
15. **Mäki K, Janss LLG, Groen AF, Liinamo AE, Ojala M.** An indication of major genes affecting hip and elbow dysplasia in four Finnish dog populations. *Heredity (Edinb)* 2004, **92**, 402-408.
16. **Michelsen J.** Canine elbow dysplasia: aetiopathogenesis and current treatment recommendations. *Vet J* 2013, **196**, 12-19.
17. **Samoy Y, Van Ryssen B, Gielen I, Walschot N, van Bree H.** Review of the literature: elbow incongruity in the dog. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2006, **19**, 1-8.
18. **Woolliams JA, Lewis TW, Blott SC.** Canine hip and elbow dysplasia in UK Labrador retrievers. *Vet J* 2011, **189**, 169-176.
19. **Bottegoni C, Muzzarelli RAA, Giovannini F, Busilacchi A, Gigante A.** Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym* 2014, **109**, 126-138.

