

- Investigación
- [Acceso abierto](#)
- [Publicado: 29 Enero 2016](#)

Eficacia y tolerabilidad de un suplemento de colágeno tipo II no desnaturalizado en la modulación de los síntomas de la osteoartritis de rodilla: un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

- [James P. Lugo](#),
- [Zainulabedin M. Saiyed](#) &
- [Nancy E. Lane](#)

Revista de Nutrición **volume 15**, Número de artículo: 14 (2015) [Citar este artículo](#)

- **75k** Accesos
- **74** Citas
- **347** Altmetric
- [Métricasdetails](#)

Abstracto

Fondo

El colágeno tipo II no desnaturalizado (UC-II) es un suplemento nutricional derivado del cartílago del esternón de pollo. El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de la UC-II para el dolor de la osteoartritis (OA) de rodilla y los síntomas asociados en comparación con placebo y clorhidrato de glucosamina más sulfato de condroitina (GC).

Métodos

Ciento noventa y un voluntarios fueron aleatorizados en tres grupos que recibieron una dosis diaria de UC-II (40 mg), GC (1500 mg G y 1200 mg C) o placebo durante un período de 180 días. El criterio de valoración primario fue el cambio en el índice total de osteoartritis de Western Ontario McMaster Universities (WOMAC) desde el inicio hasta el día 180 para el grupo UC-II versus placebo y GC. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el Índice Funcional de Lequesne (LFI), la Escala Analógica Visual (EVA) para el dolor y las subescalas WOMAC. El análisis modificado por intención de tratar se realizó para todos los criterios de valoración mediante el análisis de covarianza y medidas repetidas de modelos mixtos, mientras que el área incremental bajo la curva se calculó mediante el método de intención de tratar.

Resultados

En el día 180, el grupo UC-II demostró una reducción significativa en la puntuación general de WOMAC en comparación con placebo ($p = 0,002$) y GC ($p = 0,04$). La suplementación con CU-II también dio lugar a cambios significativos para las tres subescalas WOMAC: dolor ($p = 0,0003$ vs. placebo; $p = 0,016$ vs. GC); rigidez ($p = 0,004$ vs. placebo; $p = 0,044$ vs. GC); función física ($p = 0,007$ vs. placebo). Los resultados de seguridad no difirieron entre los grupos.

Conclusión

La UC-II mejoró los síntomas de la articulación de la rodilla en sujetos con OA de rodilla y fue bien tolerada. Estudios adicionales que aclaran el mecanismo para las acciones de este suplemento están justificados.

Registro de prueba

[CTRI/2013/05/003663](#); [CTRI/2013/02/003348](#).

[Informes de revisión por pares](#)

Introducción

La osteoartritis, que implica la destrucción del cartílago articular y la remodelación del hueso adyacente, es la forma más común de artritis que afecta a más de 25 millones de estadounidenses [1]. Las terapias actuales para la OA incluyen varios analgésicos de venta libre, una serie de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inyecciones intraarticulares de corticosteroides o ácido

hialurónico, además de tramadol y otros analgésicos opioides para aliviar el dolor intenso [2, 3]. Si bien estas terapias pueden aliviar los síntomas a corto plazo, su impacto final en la progresión fisiopatológica de la OA es limitado [4].

Estudios previos informaron que la UC-II es eficaz para el tratamiento de la artritis [5, 6]. Más recientemente, también se informó una mejora estadísticamente significativa en la función articular de la rodilla sobre el placebo en un estudio clínico que comprendió un grupo de individuos sanos, suplementados con CU-II, y que desarrollaron dolor transitorio en la articulación de la rodilla con ejercicio extenuante [7]. Estos mismos individuos también tardaron más en experimentar dolor después de 120 días de suplementación. Sobre la base de estas observaciones, el estudio actual fue diseñado para evaluar la eficacia de la CU-II en sujetos con OA de rodilla en comparación con placebo y GC, que es un suplemento ampliamente disponible que se utiliza para reducir el dolor articular.

Materiales y métodos

Productos en investigación

El producto del estudio UC-II® (lote 1204004) se derivó del esternón de pollo. Fue fabricado bajo las condiciones actuales de buenas prácticas de fabricación (cGMP) utilizando un proceso patentado que preservó su estructura nativa (Chick Cart Inc., Fort Smith, AR). Tanto el clorhidrato de glucosamina (GH) como el sulfato de condroitina (CS) se compraron a través de Wilke Resources (Lenexa, KS). El grupo Wellable (Shishi City, Fujian) fabricó GH bajo cGMP y de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea 26 de los Estados Unidos. Sioux Pharm (Sioux Center, IA) fabricó CS de origen bovino bajo cGMP. UC-II y GC se encapsularon en cápsulas opacas, tamaño "00" con cantidades suficientes de excipientes (celulosa microcristalina y dióxido de silicio) de modo que eran sensorialmente idénticas al placebo. InterHealth Nutraceuticals proporcionó todos los materiales de estudio. All American Pharmaceutical (Billings, MT) verificó la cantidad de ingredientes activos en las cápsulas del estudio. Los materiales del estudio se guardaron en un gabinete seguro con acceso restringido al coordinador del sitio, al farmacéutico dispensador y al investigador principal.

Diseño del estudio

El objetivo de este estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo fue evaluar la capacidad de la CU-II para mejorar los síntomas de rodilla en sujetos con OA, según lo medido por la puntuación general de WOMAC, en comparación con placebo y GC. El ensayo se realizó en 13 centros en el sur de la India. Debido a una limitación en los procedimientos de muestreo de líquido sinovial en múltiples sitios clínicos, el estudio se realizó bajo dos protocolos de estudio separados. Los protocolos de estudio fueron aprobados por el Comité de Ética Institucional (IEC) de cada centro y figuran en el registro de ensayos clínicos de la India como protocolos de estudio 003663 y 003348. Las visitas de inscripción, aleatorización y seguimiento fueron idénticas para ambos protocolos, y se realizaron en los días 1 (línea de base), 7, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 (Tabla 1). Todos los investigadores asistieron a las mismas

reuniones de investigadores, utilizaron formularios de admisión y presentación de datos idénticos, y fueron capacitados y monitoreados por el mismo grupo de asociados de investigación clínica.

Cuadro 1 Calendario y actividades del Protocolo

Mesa de tamaño completo

Las mediciones de eficacia se evaluaron en todas las visitas e incluyeron los índices WOMAC, VAS y LFI. La prueba de rango de movimiento de flexión de rodilla (ROM) se realizó en cada visita. Los diarios de los sujetos y el producto del estudio se proporcionaron en todas las visitas, excepto el día 180, y se recopilaron en todas las visitas de seguimiento. Los sujetos fueron instruidos para registrar diariamente el consumo del producto del estudio, el uso de medicamentos de rescate, así como los medicamentos concomitantes en los productos lácteos sujetos durante toda la duración del estudio. Se recogió sangre y orina en el momento del cribado y del día 180. Las pruebas de embarazo se realizaron en las visitas de detección y seguimiento. Los eventos adversos (EA) se registraron utilizando las entradas del diario de cada sujeto más los cuestionarios de visita al sitio administrados por el personal de admisión en todas las visitas del estudio.

Criterios de valoración clínicos

El criterio de valoración primario se definió como el cambio en la puntuación total de WOMAC desde el inicio hasta el día 180 para el grupo de CU-II versus placebo y GC. Los criterios de valoración clínicos secundarios para ambos protocolos fueron similares e incluyeron el cambio desde el inicio hasta el día 180 versus placebo y GC para todos los criterios de evaluación, incluidas las siguientes puntuaciones: (1) EAV media; (2) subescalas WOMAC medias; 3) LFI; y (4) flexión de rodilla. Otro criterio de valoración incluyó el cambio desde el inicio hasta el día 180 para el biomarcador sérico de la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (COMP). En el protocolo 003348, los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron el cambio en el biomarcador sérico, la proteína C reactiva (PCR) más los biomarcadores del líquido sinovial interleucina (IL)-6 y la metaloproteinasa de matriz (MMP)-3 desde el inicio hasta el día 180.

Sujetos de estudio

Un total de 234 sujetos fueron examinados y 191 aleatorizados (Fig. 1). Los criterios de inclusión del estudio fueron sujetos masculinos y femeninos de 40-75 años de edad, un índice de masa corporal (IMC) de 18-30 kg/m², OA moderada a grave mediante examen físico (crepitación, agrandamientos óseos, hinchazón de las articulaciones, etc.) en una o ambas rodillas, dolor de rodilla durante al menos 3 meses antes del inicio del estudio, una puntuación LFI entre 6 y 10 y una puntuación VAS de 40-70 mm 7 días después de la retirada de los medicamentos excluidos, más una radiografía de rodilla que se calificó como puntuación de la radiografía

Kellgren y Lawrence (K-L) de 2 o 3 [8]. Todos los diagnósticos de OA fueron confirmados por cada investigador del sitio de estudio y anotados en el formulario de informe de caso (CRF) del sujeto. En el caso de la afectación bilateral de la rodilla, la rodilla índice utilizada para el estudio fue la que presentó los síntomas de OA más graves al inicio del estudio. Los criterios detallados de inclusión-exclusión se resumen en la Tabla 2.

Figura 1

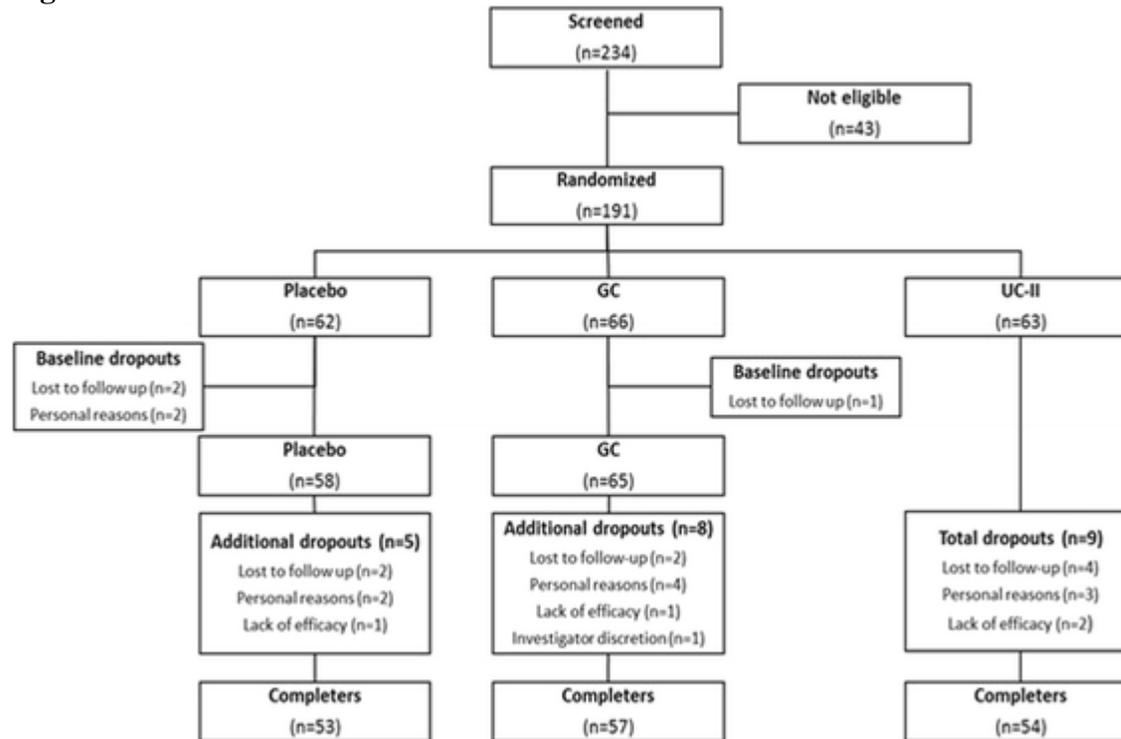


Diagrama de flujo de inscripción y aleatorización

[Imagen a tamaño completo](#)

Cuadro 2 Criterios de inclusión-exclusión

[Mesa de tamaño completo](#)

Ética, consentimiento y permisos

Los sujetos fueron reclutados después de revisar, comprender los detalles del estudio y luego firmar el formulario de consentimiento aprobado por la IEC. El estudio se ajustaba a la Declaración de Helsinki (versión 1996).

Aleatorización y cegamiento

La aleatorización por bloques, que consta de nueve individuos por bloque, se ejecutó en una proporción de 1:1:1 utilizando números aleatorios generados por un estadístico independiente (SPSS versión 16.0). El conocimiento del código de aleatorización se limitó al estadístico más un monitor de control de calidad no relacionado con el estudio. A cada investigador se le entregaron sobres opacos y sellados que denotaban números de identidad de pacientes individuales, códigos de aleatorización y régimen de suplementación para abrir en caso de una emergencia. El código se rompió después de que se bloqueó la base de datos clínica.

Régimen de dosificación

Los sujetos ingirieron dos píldoras azules por la mañana con el desayuno y dos cápsulas blancas antes de acostarse. Para la cohorte UC-II, las dos cápsulas de la mañana fueron placebo, mientras que las cápsulas de la tarde contenían 20 mg cada una de UC-II por un total de 40 mg, que es idéntica a los niveles de dosis clínica utilizados anteriormente [5, 7]. Esta dosis administró 1,2 mg de colágeno tipo II sin desnaturalizar según lo determinado por un protocolo ELISA de extracción recientemente desarrollado y validado (AIBiotech, Richmond, VA & Chondrex, Redmond, WA). Para el grupo GC, las dosis matutinas y vespertinas administraron 750 mg de GH más 600 mg de CS cada una totalizando una dosis diaria de 1.500 mg de GH más 1.200 mg de CS. El grupo placebo ingirió cantidades idénticas de cápsulas azules y blancas que contenían excipientes solamente. Las botellas del estudio se etiquetaron de acuerdo con ICH-GCP y las pautas regulatorias locales aplicables.

Terapias previas y concomitantes

Los medicamentos anteriores fueron documentados en la visita de detección por el investigador del estudio. En cada visita, el personal del estudio revisó los diarios de los sujetos e interrogó a cada participante sobre el uso de cualquier medicamento concomitante, incluidos los de la lista prohibida. Los medicamentos prohibidos incluyeron ibuprofeno, aspirina, otros AINE o cualquier otro analgésico (OTC o recetado), además de cualquier suplemento dietético (excluyendo vitaminas) que pudiera apoyar la salud de las articulaciones. Todos los medicamentos concomitantes utilizados durante el estudio fueron documentados en el registro médico del sujeto por el investigador del estudio y luego transcritos en su CRF por el personal del estudio.

Medicamentos de rescate

El paracetamol se permitió en una dosis de 500 mg dos veces al día. Los participantes recibieron instrucciones de no tomar este medicamento dentro de las 48 h de una visita de evaluación. Los niveles de uso y el momento en que el investigador del estudio ingresó en cada visita en el registro médico del sujeto. El personal del estudio transcribió esta información en el FCI del sujeto.

Cumplimiento y seguridad

Los sujetos fueron instruidos para llevar sus botellas a cada visita. Las cápsulas restantes se contaron y registraron en el CRF y el registro de responsabilidad del sujeto. Como medida secundaria de cumplimiento, los sujetos completaron un diario que indicaba la dosificación diaria de los productos del estudio. En todas las visitas el investigador y el personal del sitio realizaron evaluaciones de seguridad (ver Tabla [9](#)).

Evaluaciones de estudios

Las puntuaciones de WOMAC se determinaron mediante el cuestionario WOMAC VA3.1 que contiene 24 elementos agrupados en tres categorías: dolor, rigidez y función física (rango de puntuación 0-2400). Las puntuaciones medias de cada subescala WOMAC respectiva se determinaron dividiendo la puntuación de la subescala por el número de preguntas (5, dolor; 2, rigidez; 17, función física) que contenía. La puntuación media de la EVA se determinó mediante un cuestionario de EVA que contenía 7 preguntas relacionadas con el dolor (rango de puntuación de 0 a 700) y luego dividió la puntuación general por siete. La puntuación de LFI se determinó mediante un cuestionario de LFI que evaluó el dolor, la distancia a pie y las actividades de la vida diaria (rango de puntuación 0-24). La flexión de la rodilla se midió mediante goniometría con el sujeto acostado en posición prona y la pierna a probar colocada a lo largo del borde de la mesa [\[9\]](#).

Biomarcadores del líquido sinovial

El líquido sinovial (~0,5 ml) se aspiró desde la articulación de la rodilla utilizando una aguja de tamaño apropiado (calibre 18-24, dependiendo del tamaño de la articulación). El líquido cosechado se almacenó congelado hasta que se probó. Los niveles de IL-6 y MMP-3 se determinaron utilizando los kits ELISA Duoset correspondientes (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Biomarcadores séricos

Los niveles de COMP (Quantikine ELISA, R&D Systems) se determinaron en ambos protocolos de estudio. Los niveles de PCR (látex COBAS INTEGRA, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) se evaluaron en el protocolo 003348. El suero se almacenó congelado hasta su análisis. Los coeficientes de variación interensayo e intraensayo para COMP y PCR fueron del <5 %.

Estadística

Se verificó, mediante análisis de varianza de 2 vías (ANOVA), que los resultados de los dos protocolos podrían combinarse en un solo análisis al demostrar que no había interacción grupo por estudio y que la magnitud de la eficacia observada bajo los dos protocolos era similar.

Se utilizó un análisis modificado por intención de tratar (mITT) para evaluar los resultados de eficacia y seguridad que se definieron *a priori*. Esto incluyó a todos los sujetos que fueron aleatorizados, consumieron productos del estudio y tuvieron al menos una visita completa posterior a la línea de base. Se utilizó un análisis de covarianza (ANCOVA), que incluyó la suplementación como factor fijo y el valor basal correspondiente de la variable que se probó como covariable, para evaluar la significación estadística general de los criterios de valoración primarios y secundarios. Después de ANCOVA, se utilizó la prueba de comparación múltiple de Tukey-Kramer para determinar la significación estadística por pares y calcular los intervalos de confianza del 95 %. Además, se realizó un análisis de medidas repetidas de modelo mixto (MMRM) del criterio de valoración primario para tener en cuenta las múltiples evaluaciones obtenidas durante este estudio. Además, se utilizó el método de trapecios para calcular el área incremental bajo la curva (iAUC) para todos los grupos de estudio. Para la estimación de iAUC, los valores faltantes se imputaron utilizando el algoritmo de maximización de expectativas en SAS. El uso de medicación de rescate entre los grupos se comparó mediante regresión logística seguida de comparaciones por pares mediante la prueba de Tukey-Kramer. Además, se realizó un análisis estratificado del criterio de valoración primario de acuerdo con los niveles iniciales de COMP sérica por encima y por debajo del valor medio para este biomarcador. Las diferencias se consideraron significativas si el valor de p resultante fue $\leq 0,05$. Un estadístico independiente realizó los análisis y otros cálculos utilizando SAS versión 9.3 (Cary, NC).

Resultados

Datos demográficos y características básicas

Doscientos treinta y cuatro sujetos fueron examinados y 191 sujetos que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron aleatorizados a placebo ($n = 62$), GC ($n = 66$) o UC-II ($n = 63$) (Fig. [1](#)). Según los criterios mITT, 5 sujetos fueron excluidos de todos los análisis porque no se presentaron en ninguna visita posterior a la aleatorización, lo que resultó en una ausencia de datos clínicos. La [Tabla 3](#) resume la demografía de los 186 sujetos restantes que fueron elegibles para los análisis de eficacia y seguridad. Las características basales del sujeto, la gravedad de la OA, la RPC sérica, la COMP, la IL-6 y otras características fueron similares entre los tres grupos.

Tabla 3 Características demográficas y basales de los sujetos del ensayo

Mesa de tamaño completo

Abandono de asignaturas

Ciento sesenta y cuatro sujetos completaron el estudio: 53, placebo; 57, GC; y 54, UC-II. Los 27 abandonos, que incluyeron los cinco sujetos mencionados anteriormente, se asignaron en las tres cohortes de la siguiente manera: 9, placebo; 9, CG; y 9, UC-II. La tasa final de abandono fue del 14 %. Las razones de abandono de los sujetos se resumen en la Fig. [1](#). Ningún sujeto se retiró del ensayo debido a un evento adverso atribuible a cualquier producto del estudio.

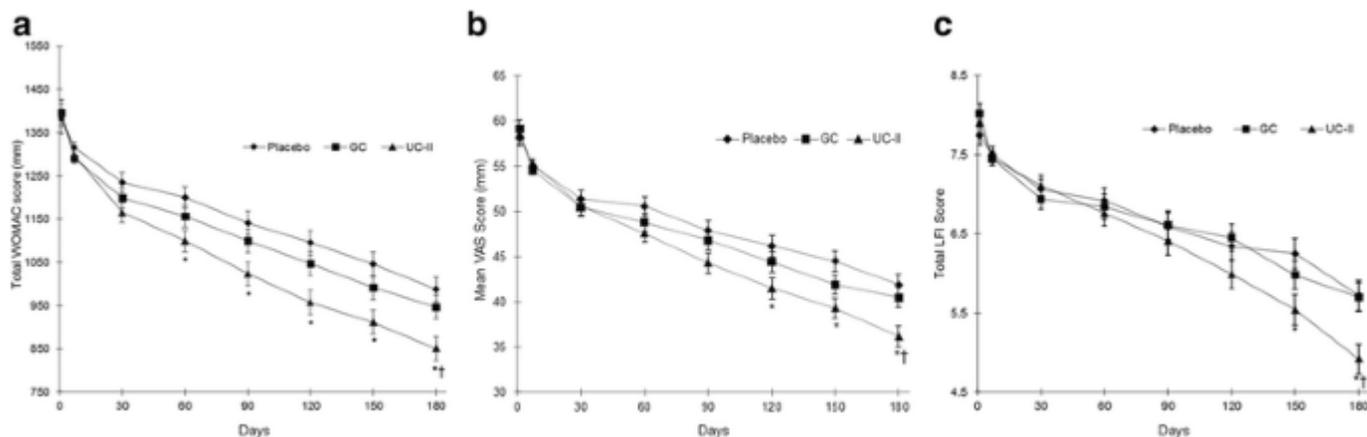
Estudiar la conformidad del producto

El cumplimiento de la dosis diaria de las cápsulas del estudio superó el 90 % para todas las cohortes (datos no mostrados).

Puntuación total de WOMAC

El grupo suplementado con CU-II tuvo cambios estadísticamente significativos en la puntuación WOMAC total en comparación con placebo (-551 vs. -414; IC del 95%: -232 a -42; $p = 0,002$) y GC (-551 vs. -454; IC del 95 %: -190 a -3; $p = 0,04$) en el día 180 (Fig. [2a](#), cuadro [4](#)). Cuando se analizaron los resultados totales de WOMAC, utilizando MMRM, para tener en cuenta las interacciones de tratamiento por tiempo, hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de CU-II y placebo (-514 vs. -397; IC del 95%: -210 a -24; $p = 0,0097$; Tabla [4](#)). Un análisis de iAUC también produjo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de CU-II versus placebo (-2042 vs. -1479; IC del 95 %: -1012 a -113; $p = 0,0098$; Tabla [4](#)). No se observaron cambios significativos entre las cohortes GC y placebo, independientemente del tipo de modelo analítico utilizado.

Figura 2



Puntuación WOMAC total (**a**), EVA media (**b**), LFI total (**c**) en los grupos UC-II, GC y placebo durante el período de estudio de 180 días. Los valores se presentan como media \pm EE. *Diferencia significativa entre el grupo UC-II ($n = 54$) y el grupo placebo ($n = 53$), $p < 0,05$. †Diferencia significativa entre el grupo UC-II ($n = 54$) y el grupo GC ($n = 57$), $p < 0,05$

[Imagen a tamaño completo](#)

Tabla 4 Cambio en la puntuación total de WOMAC desde el inicio

[Mesa de tamaño completo](#)

Puntuación total de WOMAC basada en los niveles iniciales de COMP

Encontramos que los sujetos suplementados con CU-II, y presentados con niveles basales de COMP ≥ 285 ng / ml (mediana), tuvieron una mayor reducción en la puntuación total de WOMAC que los grupos placebo y GC con niveles similares de COMP en todas las condiciones de modelado (Tabla 5). Para los participantes del estudio con niveles basales de COMP < 285 ng / ml, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio. Curiosamente, observamos un efecto placebo menor entre los individuos con niveles basales de COMP ≥ 285 ng / ml en comparación con aquellos con < 285 ng / ml (28 % frente a 32 %). A pesar de esto, la eficacia de la UC-II, definida por una reducción en la puntuación global de WOMAC, fue mayor en sujetos con niveles de COMP ≥ 285 ng / ml en comparación con sujetos con niveles de COMP < 285 ng / ml (43 % frente a 36 %).

Tabla 5 Análisis estratificado para el cambio en la puntuación total de WOMAC basado en los niveles basales de COMP

Mesa de tamaño completo

Subpuntuaciones medias de WOMAC: dolor, rigidez y función física

En el día 180, observamos reducciones significativas en las tres subescalas WOMAC para el grupo de CU-II en comparación con placebo (Tabla 6): dolor (24,0 vs. 17,0; IC del 95%: -11,1 a -2,8; $p = 0,0003$), rigidez (23,8 vs. 17,8; IC del 95%: -10,4 a -1,6; $p = 0,004$) y la función física (22,5 vs. 17,3; IC del 95%: -9,3 a -1,3; $p = 0,007$). La cohorte UC-II también tuvo reducciones significativas en el dolor WOMAC (24,0 vs. 19,2; IC del 95%: -8,9 a -0,7; $p = 0,016$) y rigidez (23,8 vs. 19,4; IC del 95%: -8,7 a -0,1; $p = 0,044$) en el día 180 en comparación con GC.

Tabla 6 Reducción de las subpuntuaciones medias de WOMAC en los grupos placebo, GC y UC-II durante 180 días

Mesa de tamaño completo

Puntuación media del EVA

El grupo suplementado con UC-II tuvo una disminución significativa en la puntuación media de EVA en el día 180 (Fig. 2b) versus placebo (22,6 vs. 17,0; IC del 95%: -9,5 a -1,8; $p = 0,002$) y GC (22,6 vs. 18,4; IC del 95%: -8,0 a -0,4; $p = 0,025$). Por el contrario, el grupo GC no fue significativo en comparación con placebo en ningún momento.

Puntuación LFI

Se observó una reducción significativa en la puntuación LFI para el grupo de CU-II en el día 180 versus placebo (2,9 vs. 2,1; IC del 95%: -1,4 a -0,2; $p = 0,009$; Higo. 2c). La suplementación con CU-II también tiene una mayor mejoría en la puntuación LFI versus GC (2,9 vs. 2,2; IC del 95%: -1,4 a -0,2; $p = 0,008$). No se observaron cambios significativos entre las cohortes GC y placebo. La mejoría en la puntuación total de LFI para el grupo de CU-II se atribuyó a una reducción significativa en la subescala LFI para las actividades diarias en el día 180 ($p = 0,004$ vs. placebo; $p = 0,013$ vs. GC, datos no mostrados).

Flexión de rodilla

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio (datos no mostrados).

Biomarcadores séricos

Se produjo un aumento significativo en los niveles finales de PCR frente al valor basal en las tres cohortes ($p = 0,001$). Sin embargo, ninguna diferencia estadística entre las tres cohortes (Tabla 7; $p > 0,05$). La razón científica detrás de este aumento no se entiende bien. Se observó una disminución significativa en los niveles séricos de COMP en todos los grupos frente al valor basal ($p = 0,04$) sin cambios significativos entre los grupos.

Tabla 7 Cambio desde el inicio hasta el día 180 en biomarcadores séricos y del líquido sinovial

Mesa de tamaño completo

Biomarcadores del líquido sinovial

Se observaron disminuciones no significativas similares en los niveles de IL-6 y MMP-3 para todas las cohortes (Tabla 7).

Uso de medicamentos de rescate

El número de sujetos que utilizaron medicación de rescate fue significativamente menor en el grupo CU-II en comparación con placebo (Tabla 8; $p = 0,001$). Sesenta individuos usaron medicamentos de rescate, al menos una vez, durante el estudio. Veintiocho de estos usuarios eran del grupo placebo, 21 y 11 eran de las cohortes GC y UC-II, respectivamente.

Tabla 8 Número de sujetos que refirieron el uso de medicación de rescate

Mesa de tamaño completo

Evaluaciones de seguridad

No se informaron cambios clínicos o estadísticamente significativos para ninguno de los resultados hematológicos, bioquímicos sanguíneos o de signos vitales (Tabla 9). No se observaron cambios significativos en los resultados de los análisis de orina (datos no mostrados).

Tabla 9 Evaluación de parámetros de seguridad al inicio y al día 180 en grupos placebo, GC y UC-II

Mesa de tamaño completo

Se informó un total de 45 EA durante el período de estudio de 180 días: 9, placebo; 28, CG; y 8, UC-II (Tabla [10](#)). La mayoría (62 %) de estos ocurrieron en el grupo GC. Quince de 45 eventos se clasificaron como posiblemente relacionados con la suplementación, 14 de los cuales pertenecían al grupo GC y 1 al placebo. Los 14 posibles eventos relacionados con la suplementación con GC fueron principalmente de naturaleza gastrointestinal. Los ocho EA observados para la cohorte UC-II se consideraron no relacionados con la suplementación. Un individuo en el grupo GC fue retirado del estudio debido a una infección del tracto respiratorio (tos y fiebre). Esta infección se clasificó como un SAE. El evento fue investigado por el médico tratante y el personal del centro y juzgado como no relacionado con el consumo de GC.

Tabla 10 Resumen del análisis de los acontecimientos adversos en todos los sujetos

[Mesa de tamaño completo](#)

Discusión

Se evaluó la capacidad de la CU-II para mejorar los síntomas articulares en sujetos con OA de rodilla moderada a grave. Los resultados presentados en este documento demuestran que los individuos que consumen CU-II presentaron mejores resultados clínicos en comparación con aquellos suplementados con placebo o GC. El análisis de las subescalas WOMAC mostró que las reducciones en las tres subescalas WOMAC contribuyeron a la mejora en la puntuación WOMAC general observada en sujetos suplementados con UC-II. Por el contrario, la suplementación con GC no logró inducir una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones WOMAC, VAS o LFI versus placebo. Estos resultados confirman los hallazgos previos de Crowley et al. [\[5\]](#), que informaron una mayor reducción en los síntomas de OA de rodilla después de 90 días de suplementación con UC-II que lo que se observó con GC.

Un hallazgo interesante que surgió de este estudio es que la estratificación, de acuerdo con los niveles basales de COMP, parece haber seleccionado a los individuos que respondieron mejor a la suplementación con UC-II. Se observó una mayor reducción en las puntuaciones de los síntomas de OA de rodilla entre los individuos con niveles de COMP séricos basales ≥ 285 ng / ml y suplementados con CU-II. Esta mejoría fue de magnitud suficiente para que se observaran resultados estadísticamente significativos para la CU-II versus placebo y la suplementación con GC en todos los análisis estadísticos que empleamos (ANCOVA, MMRM e iAUC). COMP, un marcador de recambio de cartílago, es liberado en suero por condrocitos y células sinoviales [\[10-12\]](#). Se ha demostrado en varios estudios que los niveles de este biomarcador tienen una correlación modesta con la gravedad de la OA. Sin embargo, los niveles séricos de COMP en grupos de sujetos con OA se superponen con los niveles observados en poblaciones sanas, y esto ha limitado el uso de COMP como marcador pronóstico para la progresión de OA [\[12-14\]](#). Si bien la importancia biológica o clínica de estos hallazgos aún no se ha entendido, consideramos que esta observación preliminar es interesante y adecuada para una mayor investigación y confirmación.

Se desconoce la etiología detrás del impacto de la UC-II en los síntomas de la OA. Sin embargo, se ha demostrado que el colágeno tipo II sin desnaturalizar protege a los animales contra la aparición de daño articular en modelos de artritis inducida experimentalmente por

OA y AR [15-18]. Se presume que esta protección ocurre a través de la inducción y migración de células T reguladoras (Tregs) al área de inflamación y daño [19, 20]. El papel propuesto de Tregs también puede tener relevancia para la moderación de los síntomas de OA, ya que los estudios *in vitro* han encontrado que las Treg producen citoquinas antiinflamatorias que estimulan a los condrocitos para sintetizar los componentes de la matriz del cartílago [21-23]. Se requieren estudios adicionales que aclaren el mecanismo preciso a través del cual la CU-II media una reducción en los síntomas de OA de rodilla.

Los efectos *in vivo* mencionados anteriormente solo pueden iniciarse al ingerir colágeno tipo II sin desnaturalizar, ya que el colágeno tipo II desnaturalizado (por ejemplo, hidrolizado) no protege a los animales contra la aparición de la artritis [15]. Esta última observación podría explicar por qué van Vlijven y sus colaboradores [24] concluyeron que no había pruebas suficientes para apoyar el colágeno para el tratamiento de la OA, ya que combinaron datos de todos los estudios clínicos publicados, independientemente de si se utilizó colágeno nativo o desnaturalizado en el ensayo.

No se observaron cambios en la ROM de rodilla y la distancia caminada, independientemente de la suplementación. Es probable que las mejoras en estos resultados clínicos se basen no solo en una reducción sintomática del dolor, sino también en mejoras físicas en la funcionalidad general de la articulación de la rodilla. Hasta que se realicen ensayos de mayor duración, sigue siendo una pregunta abierta si un suplemento de acción lenta como la CU-II puede afectar el estado biomecánico de la rodilla OA lo suficiente como para mejorar la ROM de rodilla.

En el estudio actual, la suplementación con GC no mejoró significativamente los signos y síntomas asociados con la OA de rodilla. La literatura científica que apoya la eficacia de la GC es mixta, pero hay varios estudios publicados que sugieren que la GC puede moderar los síntomas de OA [25-27]. El estudio GAIT encontró que GC, y cada componente de GC individualmente, no afectó los síntomas de OA medidos por la escala de dolor WOMAC; Sin embargo, el efecto placebo en ese estudio fue de casi el 60 %, lo que dio lugar a un estudio con poco poder estadístico para determinar las diferencias entre los tratamientos [28]. En contraste, se observó una diferencia significativa en el dolor de rodilla en el subgrupo GC con dolor de rodilla moderado a severo en comparación con el grupo tratado con placebo [28]. Para confirmar la observación de que la GC puede ser más eficaz en sujetos con dolor de rodilla de moderado a intenso, Hochberg y sus colaboradores [29] realizaron un estudio en el que los sujetos con OA con dolor de rodilla moderado a severo, fueron asignados al azar a GC o celecoxib durante un período de 6 meses. Los resultados mostraron que el tratamiento con GC redujo el dolor de rodilla medido por WOMAC en un 50%, comparable a los resultados obtenidos con celecoxib [28]. Vale la pena señalar que resultados como estos no son consistentes en varios estudios por razones aún por determinar [25-27].

En los últimos años, el interés se ha centrado en el desarrollo de varios biomarcadores para monitorear la progresión de la OA y el desarrollo de fármacos [12, 30]. Por lo tanto, evaluamos varios biomarcadores de inflamación (PCR, IL-6 y MMP-3) más la descomposición del cartílago (COMP) y no encontramos cambios significativos para ninguno de estos biomarcadores en este ensayo clínico. Dado que la OA parece afectar la biología de varios componentes clave de la rodilla (por ejemplo, sinoviocitos, condrocitos, etc.), la capacidad de lograr un cambio significativo en cualquier biomarcador podría resultar un desafío para un suplemento de acción lenta como UC-II. Además, múltiples factores como el origen étnico, la actividad física, las diferencias de género y la variación diurna influyen en estos biomarcadores, lo que resulta en una gran variabilidad en sus niveles [31-35]. Por lo tanto, cualquier cambio en estos marcadores tendría que ocurrir como resultado de un impacto altamente significativo en la fisiopatología subyacente de la OA, dado

que la correlación entre estos biomarcadores y la fisiopatología de la OA es débil [[12](#)]. Se podría esperar que tales efectos ocurran más fácilmente con un agente dirigido [[4](#), [36](#)].

Conclusión

Este estudio encontró que la CU-II, un ingrediente nutricional que contiene colágeno tipo II no desnaturalizado, mejoró significativamente la función de la rodilla en sujetos con OA en el día 180, en comparación con el placebo y la GC, y fue bien tolerado. Con base en los datos presentados en este documento, creemos que se justifica una investigación adicional tanto para confirmar como para definir estos hallazgos de manera más amplia.