

Efectos de la colágena hidrolizada en el tratamiento de la Osteoartrosis

Artículo de Revisión

Nares López Irma Alejandra*, Villalobos Pedroza Montserrat*.

Resumen

La osteoartrosis (OA) es la enfermedad reumática de origen multifactorial, más frecuente y antigua del ser humano así como la principal causa de incapacidad y morbilidad en personas mayores de 65 años. Anteriormente el tratamiento de la osteoartritis era sintomático basado en anti-inflamatorios no esteroideos y paracetamol. En los últimos años se han desarrollado nuevas maneras de tratamiento como el uso de la colágena hidrolizada, la cual ha demostrado en múltiples estudios tener efecto sintomático y preventivo al disminuir la inflamación, el dolor y promover la regeneración de cartilago articular, con el fin de actuar como una terapia no solo complementaria sino preventiva. **LUX MÉDICA AÑO8, NÚMERO 24, MAYO-AGOSTO 2013, PP 31-36**

Palabras clave: Osteoartrosis, cartilago, colágena hidrolizada

Abstract

Osteoarthrosis (OA) is a rheumatic illness most common and ancient, with a multifactorial background, and is also the leading cause of disability and morbidity in people over 65 years. The treatment of OA was previously symptomatic based in NSAIDs and paracetamol and in recent years there have been developed new ways of treatment as the use of hydrolyzed collagen, which has been shown in multiple studies, to have symptomatic and preventive effect and to reduce inflammation, pain and promoting the regeneration of articular cartilage, in order to act as a therapy not only complementary but also preventive. **LUX MÉDICA AÑO8, NÚMERO 24, MAYO-AGOSTO 2013, PP 31-36**

Key Words: Osteoarthrosis, cartilage, hydrolyzed collagen

Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad crónica, degenerativa e inflamatoria de etiología multifactorial, caracterizada por la pérdida gradual del cartilago articular como consecuencia del aumento en la síntesis de metaloproteinasas por parte de los condrocitos articulares estimulados por prostaglandinas y citocinas inflamatorias.¹ Constituye uno de los trastornos reumáticos más comunes en la población y es la causa más habitual de dolor y discapacidad en los adultos mayores, así como la primera causa de cirugías de reemplazo articular.² Según el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ocupa el tercer lugar de las causas de incapacidad laboral.

* Estudiantes del noveno semestre de la carrera de Medicina de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Fecha de recibido: 13 de junio 2013
Fecha de aceptación: 23 de julio 2013

Correspondencia: E.M. Irma Alejandra Nares López, Montserrat Villalobos Pedroza. Centro de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Avenida Universidad 940, Ciudad Universitaria CP 20131. Aguascalientes, Ags., México. Teléfono 01 (449) 9108437. Correo electrónico: ale_nares@hotmail.com, movspa@hotmail.com

En continentes como África, Asia, Europa y América, se estima que hasta un 70-90% de los mayores de 75 años³ tienen algún signo radiológico de OA de las manos, siendo sintomática en el 10% de estos pacientes presentándose con mayor frecuencia y siendo más incapacitante en mujeres. La OA se clasifica según la localización anatómica o dependiendo de su factor causal. Los sitios más comúnmente afectados son: rodilla, cadera y manos.^{4,5} La OA de rodillas afecta por igual a ambos sexos y los cambios radiológicos aumentan en proporción con la edad y el peso. El diagnóstico debe ser radiológico y clínico⁶, siendo la OA de cadera la presentación menos común de las mencionadas.² El factor de riesgo más importante para padecerla es la edad.⁷

Una manera de evaluar la gravedad y grado de afectación de la OA es mediante patrones radiológicos que nos ayudan a clasificar la enfermedad por una escala como la siguiente. Tabla 1:⁸

Tabla 1

Escala de Kellgren y Lawrence para la Clasificación Radiológica de OA

Grado	Características
0	Normal
1	Dudosa disminución del espacio articular, posibles osteofitos pequeños
2	Osteofitos definitivos. Espacio articular normal o disminución del espacio articular dudosa.
3	Osteofitos moderados; disminución del espacio articular definitiva; esclerosis y posible deformidad articular
4	Grandes osteofitos; disminución del espacio articular marcada; esclerosis importante del hueso subcondral; deformidad articular definitiva.

La adecuada relación entre proteoglicanos hidratados y colágena es la responsable de la salud, función y mantenimiento articular, binomio imprescindible para la adecuada respuesta de la matriz del cartílago articular ante fuerzas compresivas. En la evolución de la OA existe un marcado desequilibrio entre la síntesis y degradación de matriz extracelular. Durante la fase inicial de la OA, existe un aumento en la síntesis de matriz extracelular por parte de los condrocitos, pero los proteoglicanos sintetizados son anormales. La eliminación de proteoglicanos funcionales provoca una disminución del contenido de agua en el cartílago y disminución de elasticidad y resistencia.⁹

La OA se trata principalmente con ejercicio y analgésicos como el paracetamol o anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales son sintomáticos pero no modificadores de la enfermedad¹⁰ y tienen efectos secundarios como sangrado de

tubo digestivo, falla renal y enfermedad coronaria, lo que produce un mal apego al tratamiento y lleva al paciente a una mala calidad de vida.¹¹ Debido a esto se han implementado otras medidas terapéuticas como los fármacos modificadores de OA, los cuales van dirigidos a disminuir y prevenir la degeneración articular. No obstante, se han seguido buscando alternativas que eviten la progresión y puedan tener un efecto profiláctico, siendo una de ellas la colágena hidrolizada por los beneficios articulares que ofrece.⁹

Colágena Hidrolizada

La colágena es una de las proteínas más abundantes en los mamíferos y se puede obtener de muchas fuentes como del ganado porcino, vacuno, equino y de esta manera puede contribuir a la medicina regenerativa.¹² Tiene capacidad reparadora a nivel de tejido neuronal, vesical, uretral y

dérmico,¹³ comprobada en pacientes que presentan úlcera por presión, en quienes después de ocho semanas de tratamiento, tuvieron índices significativamente mejores en la Escala de Sanación de Úlcera por Presión (PUSH) comparado con el grupo control, con una mejoría de aproximadamente el doble.¹⁴ Otro de sus beneficios es que incrementa *in vivo* e *in vitro* el metabolismo óseo mediante el aumento de la actividad de fosfatasa alcalina y al mismo tiempo una disminución de actividad osteoclastica en tejido óseo de ratones.¹⁵

Se está demostrando que se puede prevenir la aparición y progresión de la OA con el consumo de péptidos bioactivos de colágeno que ayuden a recuperar el cartílago articular.¹³

Para obtener colágena hidrolizada, las materias primas se someten a una hidrólisis enzimática suave de los polipéptidos del colágeno hasta que se consigue el peso molecular del péptido de colágeno deseado.¹⁶ La característica es que su composición de aminoácidos, que es idéntica al colágeno tipo II, provee de altos niveles de glicina y prolina, que son esenciales para la estabilidad y regeneración del cartílago,¹⁷ además de sus características como antioxidantes.^{9, 18}

Tiene la ventaja de ser soluble en agua por lo que se ingiere vía oral para transformarse en aminoácidos en el tracto gastrointestinal.¹⁹ Alcanza su más alta concentración plasmática a las 6 horas y el tejido articular a las 12 horas.⁹

Si se disuelve en lácteos fermentados, su absorción es mayor debido a la hidrólisis que realizan las bacterias, como lo dicen Walrand et al, quienes compararon las concentraciones séricas de los aminoácidos principales de la colágena hidrolizada cuando se ingería en agua y en lácteos fermentados.¹⁹

Se han postulado diversos mecanismos de acción, entre ellos que sus péptidos son usados como bloques de construcción de cartílago, que interfiere con la presión vascular (se ha visto relación entre aterosclerosis subcondral y OA) y que influye sobre el metabolismo de hueso, el cual tiene un papel en la patogenia de la OA.¹⁰

Beneficios

Se ha demostrado que la colágena hidrolizada es capaz de estimular la síntesis de colágena por medio de condrocitos.¹¹ El tratamiento de los condrocitos cultivados con 0.5 mg/ml de colágeno hidrolizado en un periodo de cultivo de 11 días indujo a un aumento estadísticamente significativo, dosis-dependiente, en la síntesis de colágeno tipo II (principal tipo de colágeno en cartílago) de los condrocitos. La cantidad sérica de glicina ha demostrado aumentar de manera significativa después de la administración de colágeno hidrolizado al igual que la concentración de proteoglicanos^{9, 20} como se demuestra en otro estudio donde se vio un incremento significativo en la síntesis y secreción de proteoglicanos de hasta 1.6 veces más que en el cultivo control, debido al aumento en la expresión de agregan (principal proteoglicano articular) y su consiguiente acúmulo en la matriz extracelular. De esta manera la colágena hidrolizada puede ayudar reduciendo los cambios degenerativos de la matriz extracelular articular.^{9, 21} Según Oesser et al, el tratamiento profiláctico vía oral durante al menos cuatro meses, lleva a una disminución pronunciada en la degeneración del tejido cartilaginoso en la articulación de la rodilla y el determinado grado de OA que se presentaba, disminuyó de manera significativa en comparación con los controles, retardando la aparición de OA.^{26,27}

El dolor articular es una de las principales causas de discapacidad en sujetos mayores de 50 años.¹¹ Existen varios estudios que demuestran su efecto en la disminución del dolor articular y tienen efecto protector en la OA.⁹ Estudios clínicos en pacientes con OA de rodilla o de cadera, sugieren que la ingesta de 10g al día de colágena hidrolizada reduce el dolor al aumentar la concentración sérica de hidroxiprolina.²² Hay evidencia de que, además de ser seguro, disminuye considerablemente el dolor y mejora la funcionalidad en pacientes con osteoartritis al tomarlo durante 12 semanas.²³ Aunque, según otro estudio, son los

pacientes con los síntomas más severos los que tienen mayor potencial de disminuir el dolor de base comparados con aquellos con enfermedad leve, en quienes se ha demostrado que responden mejor al placebo.²² Se han mostrado beneficios principalmente en artroalgia de rodilla, donde ha resultado ser más pronunciado.

Comparado con un grupo control, la colágena hidrolizada provocó una mejoría en el dolor articular de al menos un 20% según la escala VAS (pacientes "respon-

dedores al tratamiento") luego de un tratamiento por seis meses a dosis de 12gr/día en pacientes mayores de 50 años de edad.¹¹ Este mismo efecto se demostró al administrar 10 gr/día por seis meses⁹; según la escala VAS del grupo tratado con colágena hidrolizada, el 51.6% respondió clínicamente mientras que, del grupo control, el 36.5% respondió.¹¹ El porcentaje de cambio a los seis meses fue mayor, excepto a nivel de rodilla, donde fue mejor la respuesta en el grupo placebo. Tabla 2.

Tabla 2

Proporción de pacientes respondedores al tratamiento (%) a los 6 meses de acuerdo a la escala VAS en la articulación afectada. Tomada de Bruyere, 2012¹¹

	Colágeno hidrolizado	Placebo	Valor p
Hombro, codo, mano	n = 25	n = 22	
% Respondedores clínicos	60%	27.3%	0.024
Columna vertebral lumbar	n = 24	n = 36	
% Respondedores clínicos	54.2%	27.8%	0.039
Cadera	n = 12	n = 11	
% Respondedores clínicos	66.7%	45.5%	0.305
Rodilla	n = 32	n = 27	
% Respondedores clínicos	37.5%	51.9%	0.269

De los pacientes tratados con colágena hidrolizada, el 69.4% recurrió a mínimo un tratamiento para dolor durante el estudio, mientras que, del grupo control, el 78.3% lo hizo.¹⁰ Existe una ventaja significativa de la colágena hidrolizada comparada con el placebo y se encuentra una eficacia incrementada entre los pacientes con sintomatología más severa al inicio del estudio.²²

Vijven et al demostraron en 610 pacientes una reducción del dolor, obteniendo mejores resultados con colágena hidrolizada en comparación con glucosamina sulfato en un tratamiento durante 90 días, por medio de la escala VAS (Visual Analogue Scale). A nivel de rodilla se vio una gran reducción de dolor sobretodo en pacientes con OA severa. Desafortunadamente no se encontró una diferencia significativa en la reducción del dolor comparando con un

grupo placebo. Así mismo, se encontró una reducción significativa de la discapacidad funcional utilizando la escala de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) para OA de cadera y rodilla, en los mismos pacientes tratados durante seis meses con colágena hidrolizada.¹⁰ Al igual que su efecto sobre el dolor comparado con el grupo placebo, no se encontró gran diferencia en la disminución de la discapacidad funcional, calidad de vida y rigidez articular y es por esto que no es posible generalizar el uso de colágena hidrolizada en la práctica diaria en pacientes con Osteoartritis. Otro estudio donde se dio por 14 semanas demostró una mejoría de la fuerza a nivel de rodilla.⁹

En ratones tratados con colágena hidrolizada y en otros con glicina, se administró por vía oral zimosan (glucano inductor de

inflamación experimental) por vía intradérmica en la oreja, ambos fueron capaces de contrarrestar el edema provocado por el zimosan a las tres horas de haberlo aplicado, aunque este efecto fue menor con la administración de colágena hidrolizada. El grado de reducción en la síntesis de citocinas proinflamatorias se vio relacionada con la concentración de colágena hidrolizada libre en sangre. Esto comprueba su actividad antiinflamatoria, pudiendo ser esta característica una de las responsables de su capacidad para disminuir el dolor.²⁰

También es capaz de proteger del daño a las articulaciones.¹⁹ En el tratamiento profiláctico durante cuatro meses en ratones, comparado con un grupo control, se vio una reducción de la degeneración articular de rodilla, que retrasó la aparición de OA.²⁴ Finalmente más del 80% tuvo lesiones características de la OA al final del estudio. Esta protección del daño articular también se comprobó al analizar a 147 atletas sin alguna patología articular, donde a la mitad se le administró colágena hidrolizada y al resto placebo. Se encontraron seis parámetros significativos: se redujo el dolor articular al caminar, al permanecer de pie, cargando objetos, levantando peso y en reposo, que evaluaron los atletas y dolor en reposo que evaluó el médico.²⁵

Efectos adversos

El uso de la colágena hidrolizada se asocia a mínimos efectos adversos, principalmente gastrointestinales como plenitud temprana o sabor desagradable,²² náuseas y flatulencias.¹⁰ Para reducir el sabor desagradable, se puede mezclar con leche fresca fermentada en lugar de agua, añadiendo sabores frutales.¹⁹

Con la finalidad de reducir la incidencia de OA, se ha elaborado un suplemento alimenticio que puede obtenerse comercialmente, ya disponible en México para proteger del desgaste articular^{28,29} elaborado a base de péptidos bioactivos de colágeno que actúa en el cartílago hasta en un 90%, reconstruye el 60% del colágeno y el 30% de la matriz extracelular, según estudios publicados en *Current Medical Research and Opinion*,³⁰ este se obtiene de la piel del cerdo y actúa como una terapia complementaria en el tratamiento de la OA²⁸. Ha demostrado clínicamente, a través de 14 estudios internacionales en 2 mil, 521 pacientes, mejorar la flexibilidad, disminuir el dolor y recuperar la movilidad de las articulaciones.³⁰

Este suplemento se puede tomar de por vida a partir de los 35 años y los efectos son visibles a partir de los tres meses de tratamiento. Se recomienda tomarlo en ayunas y diluido.²⁸

Conclusiones

Una gran cantidad de estudios demuestra la eficacia y por lo tanto justificación para usar colágena hidrolizada en pacientes con OA. Dado el potencial para modificar al cartílago y su capacidad para disminuir el dolor y la discapacidad, parece razonable su uso para el tratamiento de patologías articulares, sobre todo en pacientes de 50 años de edad o mayores, atletas vigorosamente activos, aquellos con sobrepeso, sedentarismo o con antecedente familiar de enfermedad articular. Sus altos niveles de seguridad e inocuidad lo hacen un agente terapéutico muy atractivo en el tratamiento de OA y se pueden minimizar los pocos efectos secundarios que presenta.

Se sugiere su uso en la prevención primaria de OA en personas con factores de riesgo, ya que es un agente potencial modificador de la enfermedad.

Bibliografía

1. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis Research Society International. 2012;21:16-21.
2. Peña Ayala A.H., Fernández-López J.C. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. *Reumatol Clin*. 2007;3:6-12.
3. Martínez-Elizondo, Píndaro. Introducción a la Reumatología. Editorial Colegio Mexicano de Reumatología. 5ª edición. México. 2011. P. 249-250
4. Quintero, Monfort, Mitrovic. Osteoartritis. Editorial Médica Panamericana. España. 2010. p. 92-94
5. Hunter, D.J., Eckstein F. From joint anatomy to clinical outcomes in osteoarthritis and cartilage repair: summary of the fifth annual osteoarthritis imaging workshop. *Osteoarthritis Research Society International*. 2011;19:1263-1269.
6. Guilleminyza F., Ratzkyka A.C., Mazieres B., Pouchot J., Fautrel B., Euler-Ziegler L. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Research Society International*. 2011;19:1314-1322.
7. Manual CTO de Medicina y Cirugía. Reumatología. Editorial CTO. 8ª edición. España. 2011. p. 91, pp.100.
8. SECRETARIA DE SALUD, IMSS, ISSSTE, SEDENA, SEMAR, DIF, PEMEX. Guía de práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento de osteoartritis de rodilla. IMSS-079-08. México. CENETEC-SALUD. 58 páginas, 2012.
9. Bello A.E., Oesser S. Colágeno hidrolizado para el tratamiento de osteoartritis y otros trastornos articulares: una revisión de la literatura. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22:2221-2232.
10. Van Vlijven J.P.J., Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P., van Osch G.J.V.M., Kloppenburg M., Bierma-Zeinstra S.M.A. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Research Society International*. 2012;20:809-821.
11. Bruyère O., Zegels B., Leonori L. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: A 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. *Complementary Therapies in Medicine*. 2012;20:124-130.
12. Gómez-Guillén M.C., Giménez B., López-Caballero M.E., Montero M.P., Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food Hydrocolloids*. 2011;25:1813-1827.
13. Abou Neel E.A., Bozec L., Knowles J.C. et al. Collagen — Emerging collagen based therapies hit the patient. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012;12356:1-28.
14. Lee SK, Posthauer ME, Dorner B, Redovian V, Maloney MJ. Pressure ulcer healing with a concentrated, fortified, collagen protein hydrolysate supplement: a randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care*. 2006 Mar;19(2):92-6.
15. Guillerminet F., Beaupied H., Fabien-Soulé V. et al, Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An in vitro and in vivo study. *Bone* 2010;3:827-834.
16. Gelatine Manufacturers of Europe. Alemania: Ketchum Pleon GmbH; 2013 [Acceso marzo 2013]. Colágeno hidrolizado: Proceso de elaboración del colágeno hidrolizado. Disponible en: <http://www.gelatine.org/es/colageno-hidrolizado/proceso-de-elaboracion-del-colageno-hidrolizado.html>
17. Asghar A., Henrickson R.L., Chemical, Biochemical, Functional, and Nutritional Characteristics of Collagen in Food Systems. *Advances in food research*.1982;28:231-372.
18. Ao J, Li B. Amino acid composition and antioxidant activities of hydrolysates and peptide fractions from porcine collagen. *Food Sci Technol Int*. 2012 Oct;18(5):425-34
19. Walrand S., Chiotelli E., Noirt F., Mwewa S., Lassel T. Consumption of a Functional Fermented Milk Containing Collagen Hydrolysate Improves the Concentration of Collagen-Specific Amino Acids in Plasma. *J. Agric. Food Chem*. 2008, 56, 7790-7795.
20. Hartog A., Cozijnsen M., Chiotelli E. et al. Anti-Inflammatory Effects of Orally Ingested Collagen Hydrolysate or Glycine. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;17:276-277.
21. Schunck M., Schulze C.H., Oesser S. Collagen hydrolysate supplementation stimulates proteoglycan metabolism and gene expression of articular chondrocytes. *ICRS*. 2007;17:B136
22. Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Oct;30(2):87-99.
23. Espinosa, M. R., Arce, S. C. A., Cajigas, M. J. C., Esquivel, V. J. A., Gutiérrez, G. J. J., Martínez, H. J. L.,... & Cantú, R. A. T. Reunión multidisciplinaria de expertos en diagnóstico y tratamiento de pacientes con osteoartritis. Actualización basada en evidencias. *Med Int Mex* 2013;29(1):67-92
24. McAlindon T.E., Nuite M., Krishnan N. Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. *Osteoarthritis Research Society International*. 2011;19:399-405.
25. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, Aukermann DF, Meza F, Millard RL et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Curr Med Res Opin*. 2008 May;24(5):1485-96.
26. Flechsenhar K.R., Sebastianelli W., Long-term use of collagen hydrolysate as a supplement in athletes with activity-related joint pain, *Osteoarthritis and Cartilage* 2009;15: 257
27. Oesser S., Proksch E., Schunck M., 72 Prophylactic treatment with a special collagen hydrolysate decreases cartilage tissue degeneration in the knee joints. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16:S45
28. Bienestar Salud. México: Cano, Deya; 2012 [Acceso marzo de 2013]. Osteoartritis prevenible con Gelicart. Disponible en: <http://bienestar.salud180.com/salud-dia-dia/osteoartritis-prevenible-con-gelicart>
29. Fumihito Sugihara, Naoki Inoue, Masanori Kuwamori, Makoto Taniguchi, Quantification of hydroxyprolylglycine (Hyp-Gly) in human blood after ingestion of collagen hydrolysate, *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2012; 113: 202-203
30. Diario de la Salud, Medicina Digital. México: García, Gabriel; 2012 [Acceso marzo de 2013]. Osteoartritis padecimiento que se puede controlar y evitar su progreso con colágeno hidrolizado, regenerador del cartilago. Disponible en: <http://www.medicinadigital.com/index.php/patolog%C3%ADAs/23080-osteoartritis-padecimiento-que-se-puede-controlar-y-evitar-su-progreso-con-colageno-hidrolizado-regenerador-del-cartilago.html>