



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**MEJORÍA DE ESCALAS FUNCIONALES CON EL USO DE CONDROPROTECTOR A
BASE DE COLÁGENO NATIVO TIPO II EN PACIENTES CON GONARTROSIS
GRADO II DE KELLGREN Y LAWRENCE EN PACIENTES DEL HOSPITAL
ESPAÑOL DE MEXICO**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

ORTOPEDIA

PRESENTA,

DRA. IZA FERNANDA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. CESÁREO TRUEBA VASAVILBASO.

Profesor del Curso Universitario de Ortopedia
Hospital Español de México



MEXICO, D.F. a 24 Julio 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULARES DEL CURSO

Nombre: Dr. Cesáreo Angel Trueba Davalillo

Adscripción: Jefe del curso de Ortopedia

Lugar de trabajo: Hospital Español de México, servicio de Ortopedia

Teléfono: 55-2172-1674

Correo electrónico: cesareoatd@yahoo.com.mx

Nombre: Dr. Félix Isaac Gil Orbezo

Adscripción: Jefe del servicio de Ortopedia

Lugar de trabajo: Hospital Español de México

Teléfono: 55-5102-4367

Correo electrónico: gilfelix@prodigy.net.mx

INVESTIGADORES

Responsable: Dra. Iza Fernanda Rodríguez Rodríguez

Lugar de trabajo: Hospital Español de México

Teléfono: 55-1679-4169

Correo electrónico: izaf.rodriguez@gmail.com

Asesor de tesis: Dr. Cesáreo Trueba Vasavilbaso

Adscripción: Profesor del curso Universitario de Ortopedia

Lugar de trabajo: Hospital Español de México

Teléfono: 55-5433-4573

Correo electrónico: cesareotv@yahoo.com

AGRADECIMIENTOS

Es una gran satisfacción para mí agradecer en este trabajo de tesis a quienes me brindaron apoyo incondicional durante los 4 años de mi especialidad en Ortopedia. Primero a mis padres, Ariel y Ariadna quienes desde que tengo memoria han sido soporte de mis sueños sin importar lo simples o complejos que sean, su amor y fortaleza son mis principales motores de vida. Vivo en deuda con ustedes por su incondicionalidad y espero pagarles con creces el esfuerzo y fe que han puesto en mí.

A mis médicos adscritos del servicio de Ortopedia del Hospital Español quienes se han dedicado a ser mis profesores desde mis primeros días como residente hasta ahora que son de los últimos, gracias por su paciencia y por todas las oportunidades de aprender que me han brindado.

Quisiera agradecer a mis compañeros de residencia por no dejarme vencer en ningún momento de los últimos años, sin duda compartir esta experiencia con ustedes ha valido cada segundo y espero el tiempo que nos quede ejerciendo esta especialidad que tanto amamos podamos seguir compartiéndolo juntos.

Por último quisiera dedicar esta tesis a mi abuelo, el Dr. José Rodríguez y Sánchez quien siempre será mi mayor modelo a seguir y mi inspiración. Mi abuelo soñó con ser ortopedista y logró cursar los primeros años, pero sin tener la oportunidad de terminar la especialidad, este sueño que hoy es mío fue sueño de él y no puedo estar más agradecida de poder cumplirlo por los dos, desde allá arriba espero siempre me ilumine la mente y guíe mis manos para ejercer correctamente esta profesión que él amó y me enseñó a amar.

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
CRITERIOS.....	12
VARIABLES.....	13
DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTO	15
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN	19
LIMITACIONES.....	23
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23

RESUMEN

Introducción: Actualmente no existe una cura para la gonartrosis por lo que en los últimos años se han realizado diversas investigaciones enfocándose en reparar el daño articular del cartílago o al menos desacelerar el proceso degenerativo. La condroprotección es uno de los mayores enfoques en el tratamiento en la actualidad. Los condroprotectores tienen como objetivo en general realizar cambios estructurales para inhibir la degradación del cartílago o promover su producción, con posible efecto en los síntomas. Los tratamientos no farmacológicos basados en la ingesta de colágeno como complemento nutricional se han posicionado como un foco de interés por resultados a favor de su uso sugiriendo disminución de los síntomas y la discapacidad.

Objetivos: Evaluar los resultados en escalas funcionales durante 12 meses de seguimiento en pacientes con gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence con el uso vía oral de condroprotector a base de colágeno nativo tipo II.

Método de estudio: Análisis comparativo intragrupal longitudinal y prospectivo en 100 pacientes con diagnóstico clínico y radiográfico de gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence sometidos a tratamiento con un suplemento nutricional a base de colágeno en presentación de tableta de 890 mg compuesto por 40 mg de colágeno nativo tipo II, 200 mg de Omega 3 DHA, 100 mg de Omega 3 EPA y 4 mg astaxantina en una dosis de 1 tableta cada 24 horas en un periodo de abril 2021 a abril 2022 en el Hospital Español de México.

Resultados: De acuerdo a las escalas de evaluación EVA presenta una importante disminución del dolor percibido por el paciente desde una mediana de 4.5 puntos antes de iniciar tratamiento hasta una mediana de 2 puntos. La funcionalidad del paciente con Lequesne muestra también una tendencia a la baja en su puntuación desde una media + DE de 11.4 + 4.6 inicial a una media + DE de 8 + 4.05. La evaluación con WOMAC también evidencia un descenso de puntuación desde una mediana de 18.5 puntos a 13.5 puntos a los tres meses de uso.

Conclusión: Es necesario determinar un adecuado tratamiento conservador sobre todo en los pacientes con diagnóstico de gonartrosis con grado de severidad entre leve y moderado para mantener una adecuada calidad de vida. El uso de suplementos alimenticios que cumplan la función como condroprotectores como el colágeno nativo se presentan como una opción para mejorar la funcionalidad y a su vez la calidad de vida de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

El cartílago articular es un tejido especializado, resistente, flexible, liso, con un coeficiente de fricción bajo que recubre las articulaciones con la función de distribución de cargas y absorción de las ondas de choque. Las macromoléculas estructurales son el colágeno predominantemente tipo II, los proteoglicanos y proteínas no procedentes del colágeno. Las moléculas de colágeno forman redes fibrilares tridimensionales las cuales proporcionan la fuerza tensil y rigidez al cartílago. Un cambio en las cantidades de las macromoléculas provocados por daño o enfermedades alteran la mecánica de las propiedades del cartílago. El deterioro articular se origina en su mayoría por la senescencia de los condrocitos y enfermedades degenerativas. Con la senescencia se pierde la sensibilidad para regular el mantenimiento y reparar los daños producidos al cartílago y se experimenta como un desbalance anabólico y catabólico con la disminución del colágeno tipo II en la matriz extracelular. (1)

Actualmente no existe una cura para la osteoartritis por lo que en los últimos años se han realizado diversas investigaciones enfocándose en reparar el daño articular del cartílago o al menos desacelerar el proceso degenerativo. El tratamiento conservador actual se enfoca en: reducir la sintomatología, minimizar la limitación funcional y preservar la calidad de vida. Siendo la primera línea de tratamiento farmacológico el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES). (2,3)

Como una intervención tiene más potencial en las primeras etapas de la gonartrosis, un diagnóstico temprano es crucial. El tratamiento debe dirigirse tanto a los cambios estructurales como a las mejoras en la presentación clínica. Bajo esta premisa se continúa desarrollando la mejor estrategia para el tratamiento de la gonartrosis.

La condroprotección es uno de los mayores enfoques en el tratamiento en la actualidad. Los condroprotectores tienen como objetivo en general realizar cambios estructurales para inhibir la degradación del cartílago o promover su producción, con posible efecto en los síntomas. El colágeno se ha descrito presenta una respuesta inmune humoral y celular protegiendo el cartílago articular con la inducción y migración de células T reguladoras produciendo citocinas antiinflamatorias que a su vez estimulan a los condrocitos para la síntesis de componente de la matriz extracelular.

Los derivados del colágeno son candidatos para formar parte de la categoría de los fármacos modificadores de síntomas de acción lenta para osteoartritis mejor conocidos como SYSADOAs por sus siglas en inglés, que actualmente se están investigando para continuar con la propuesta del desarrollo, investigación y uso de sustancias condroprotectoras. (3–5)

El propósito de este estudio es evaluar la mejoría de escalas funcionales, arcos de movilidad, mantenimiento de la masa muscular del cuádriceps y uso de AINEs en pacientes con diagnóstico de gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence con el uso de

un condroprotector en presentación de tableta de 890 mg compuesto por 40 mg colágeno nativo tipo II, 200 mg de Omega 3 DHA, 100 mg de Omega 3 EPA y 4 mg astaxantina en una dosis de 1 tableta cada 24 horas por un año en pacientes de la consulta externa del Hospital Español de México.

MARCO TEÓRICO

La osteoartritis es una de las enfermedades crónicas más comunes por su impacto no solo con dolor y limitación funcional sino también con efectos en la salud mental, sueño, actividades laborales e incluso mortalidad. La prevalencia e incidencia de la gonartrosis es de las más estudiadas comparada con otras articulaciones. El promedio de edad de diagnóstico de gonartrosis son los 55 años y se estima que las personas vivirán al menos 30 años con la enfermedad. Actualmente se reconoce como la causa principal de discapacidad en población dentro de ese grupo de edad. Se estima que la incidencia y prevalencia de osteoartritis aumenta de 2 a 10 veces entre los 30 a 65 años y aún más después de los 65 años. Debido al aumento de la esperanza de vida se espera continúe en aumento reiterando la necesidad de un tratamiento efectivo. (2,6)

El diagnóstico temprano de gonartrosis es complicado, una vez que la enfermedad se manifiesta podemos evaluar por clínica y cambios radiográficos el avance de la enfermedad. La gonartrosis en fase temprana se puede definir como la presencia de dolor, hallazgos radiográficos compatibles con grados 0 a 2 de Kellgren y Lawrence y al menos la presencia de alteraciones cartilaginosas documentadas por artroscopia o en resonancia magnética que demuestren cambios degenerativos del cartílago o meniscos o lesiones a nivel de hueso subcondral. Es importante reconocer la fase de la enfermedad en la que nos encontramos y decidir cuál es el mejor esquema de tratamiento. (7)

Actualmente no existe una cura para la gonartrosis por lo que en los últimos años se han realizado diversas investigaciones enfocándose en reparar el daño del cartílago o al menos desacelerar el proceso degenerativo. El tratamiento conservador actual se enfoca en: reducir la sintomatología, minimizar la limitación funcional y preservar la calidad de vida siendo la primera línea de tratamiento farmacológico el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los AINEs son universalmente recomendados en guías nacionales e internacionales para pacientes con síntomas persistentes que no han tenido respuesta al uso de paracetamol con o sin aplicación de AINEs tópicos o a los medicamentos denominados SYSADOAs siglas del término en inglés “symptomatic slow action drug osteoarthritis”.

En guías como la presentada por The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) dentro de los algoritmos para

tratamiento conservador se recomienda el uso intermitente o por ciclos prolongados de los AINEs en vez del uso crónico por la preocupación de la seguridad de su uso.

El tratamiento conservador de la gonartrosis debe centrarse en una combinación de control de peso, fisioterapia y rehabilitación, programas de educación para el autocontrol y tratamiento farmacológico. (2,3,5,8)

Con el uso de los AINES las mejoras a corto plazo, como el alivio del dolor, comúnmente están sobrerrepresentadas, mientras que los riesgos potenciales a largo plazo podrían estar subrepresentados. Dado su perfil de seguridad, los AINEs orales deben utilizarse a la dosis mínima eficaz, con un alivio perceptible de los síntomas, durante el menor tiempo posible contrario a lo que se ha observado respecto a que una dosis más alta causaría mejoría significativa en la sintomatología y calidad de vida. El uso de inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (COX-2) se ha investigado ampliamente para disminuir el riesgo gastrointestinal observando que se reduce, pero no se suprime en paciente de alto riesgo.

En caso de existir un control insuficiente de los síntomas con el uso de un fármaco de la familia de los AINEs no se recomienda la combinación de más de uno de ellos porque no se posee evidencia de algún beneficio adicional y exacerba el riesgo de efectos adversos además de aumentar los costos de tratamiento.

Como una intervención tiene más potencial en las primeras etapas de la gonartrosis, un diagnóstico temprano es crucial y el tratamiento debe dirigirse tanto a los cambios estructurales como a las mejoras en la presentación clínica. (5,8–10)

La condroprotección es uno de los mayores enfoques en el tratamiento en la actualidad. Los condroprotectores tienen como objetivo en general realizar cambios estructurales para inhibir la degradación del cartílago o promover su producción, con posibles efectos en los síntomas. Existe una amplia gama de mediadores inflamatorios que promueven la pérdida de la homeostasis del cartílago y existe evidencia de la mejoría en las enfermedades reumatológicas con intervenciones dietéticas con el uso de nutracéuticos y suplementos alimentarios. (4,11)

El elemento estructural típico del colágeno es un dominio de triple hélice en forma de barra. Según su estructura, organización supramolecular y características funcionales, se han descrito 28 tipos de colágenos. Los colágenos formadores de fibrillas son los más abundantes en la naturaleza los cuales comprenden el tipo I, tipo II, tipo III, tipo V y XI. La biosíntesis de colágeno se ha observado en la familia de células mesenquimales (fibroblastos, condroblastos u osteoblastos), así como en otras líneas celulares como las células epiteliales. El colágeno tipo II se ha descrito presenta una respuesta inmune humoral y celular protegiendo el cartílago articular con la inducción y migración de células T reguladoras produciendo citocinas antiinflamatorias que a su vez estimulan a los condrocitos para la síntesis de componente de la matriz extracelular. La presencia de

inflamación sistémica y sinovitis activa son un factor pivote de la presencia de osteoartritis. (4,12,13)

Los procesos de fabricación para la obtención de colágeno a partir de una fuente natural suelen implicar diferentes técnicas de extracción y purificación, que configuran las principales características del producto final como propiedades fisicoquímicas o actividades biológicas. Como resultado, diferentes colágenos han sido descritos, como colágenos no desnaturalizados insolubles, nativos, desnaturalizados, hidrolizados y péptidos de colágeno. (13)

Dentro de los suplementos alimentarios encontramos otros componentes que pueden ser utilizados como el caso de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 son conocidos por su acción antiinflamatoria. Los omega-3 eicosapentaenoicos (EPA) forman eicosanoides y resolvinas que alteran la respuesta metabólica. Las resolvinas derivadas de los EPA y de los omegas-3 docosahexaenoico (DHA) inhiben mediadores inflamatorios y catabólicos que previenen la apoptosis de condrocitos. En estudios en humanos existe evidencia de la mejoría de la rigidez y disminución del uso de analgésicos por mejoría del dolor con el consumo de omega-3. La dieta occidental con alto contenido de omegas-6 se ha visto relacionada con un estado proinflamatorio relacionados a distintas patologías entre ellas las que se caracterizan por daño al hueso y el cartílago. (11,14) Otro componente es la astaxantina, un carotenoide que se encuentra naturalmente en las microalgas *Haematococcus pluvialis* que se encuentra comúnmente en pescados y crustáceos. En el caso de osteoartritis se ha observado su acción antioxidante y antiinflamatoria en el cartílago activando vías de señalización en los condrocitos. (15)

Evaluar en la práctica clínica el resultado de un tratamiento es de suma importancia para el médico, paciente y la industria farmacéutica para tomar decisiones.

La escala Western Ontario and McMaster University (WOMAC) OA index mejor conocida como WOMAC y el índice de algofuncional de Lequesne tienen como principal función la evaluación de las actividades diarias, movilidad, marcha, estado general de salud, calidad de vida y la severidad de gonartrosis en pacientes ancianos. En la revisión realizada por Asir et al. en 2019 se comenta que la escala de WOMAC tiene una excelente confiabilidad con la subescala de dolor y una alta validez concurrente con el índice algofuncional de Lequesne. La evidencia disponible sobre las escalas utilizadas en el diagnóstico, pronóstico y rehabilitación de los pacientes con patología de rodilla confirma que la escala WOMAC tiene una excelente fiabilidad y buena validez. (16–18)

Actualmente falta y se necesita proporcionar una visión completa de la gama de tratamientos no quirúrgicos para gonartrosis, incluyendo las perspectivas de los pacientes. Los derivados del colágeno son candidatos para formar parte de la categoría

de los SYSADOAs que actualmente se están investigando para continuar con la propuesta del desarrollo, investigación y uso de sustancias condroprotectoras reduciendo los efectos adversos del uso de AINEs por medio de precursores de la matriz del cartílago y moduladores de citocinas. Los tratamientos no farmacológicos basados en la ingesta de colágeno como complemento nutricional se han posicionado como un foco de interés emergente para sustentar un efecto preventivo o terapéutico en pacientes con gonartrosis. (13,19)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PRINCIPAL

¿Existirá mejoría en escalas funcionales en pacientes con gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence con el uso de condroprotector a base de colágeno nativo tipo II vía oral por 3 meses?

JUSTIFICACIÓN

La osteoartritis es una de las enfermedades crónicas más comunes por su impacto no solo con dolor y limitación funcional sino también con efectos en la salud mental, sueño, actividades laborales e incluso mortalidad. La prevalencia e incidencia de la gonartrosis es de las más estudiadas comparada con otras articulaciones.

El promedio de edad de diagnóstico de gonartrosis son los 55 años y en promedio las personas vivirán 30 años con la enfermedad.

El tratamiento conservador actual cuenta con la primera línea de tratamiento el uso de antiinflamatorios no esteroideos que presentan mejoras a corto plazo con riesgos potenciales a largo plazo dependiendo de las comorbilidades de cada paciente. El uso a largo plazo de medicamentos AINES se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, principalmente gastrointestinales y renales. El uso de inhibidores selectivos de la COX-2 se ha investigado ampliamente para disminuir el riesgo gastrointestinal disminuyéndolo, pero no suprimiéndolo en paciente de alto riesgo. Además, el uso prolongado de AINES se asocia con eventos cardiovasculares adversos a corto y largo plazo.

Por esto se ha propuesto el uso de sustancias condroprotectoras que tengan la habilidad de mejorar las condiciones del cartílago con la posibilidad de proveer alivio a los síntomas y por lo tanto reduciendo los efectos adversos del uso de analgésicos. Existe un gran potencial del uso de colágeno como nutracéutico novedoso e innovador para apoyar la salud de las articulaciones y brindar tratamiento a las personas con gonartrosis.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

Existe mejoría en escalas funcionales con el uso de condroprotector a base de colágeno nativo tipo II en pacientes con gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence.

HIPÓTESIS ALTERNA

No existe mejoría en escalas funcionales con el uso de condroprotector a base de colágeno nativo tipo II en pacientes con gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo de este estudio es evaluar los resultados en escalas funcionales durante 12 meses de seguimiento en pacientes con gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence con el uso vía oral de condroprotector a base de colágeno nativo tipo II.

OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar los grados de flexión activa de rodilla con el uso de condroprotector a base de colágeno nativo tipo II.

Evaluar el mantenimiento o aumento de la circunferencia del muslo de los pacientes con gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence como signo de mejoría de hipotrofia muscular.

Evaluar la disminución en consumo de analgésicos no esteroideos (AINES) en pacientes con gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Análisis comparativo intragrupal longitudinal y prospectivo de 100 pacientes consecutivos (80 mujeres y 20 hombres) con diagnóstico de gonartrosis grado II de

Kellgren y Lawrence, los cuales fueron tratados con el uso de condroprotector a base de colágeno nativo con un seguimiento de 12 meses.

LUGAR DE ESTUDIO

Pacientes de consulta externa del Hospital Español de México en el periodo comprendido de abril 2021 a abril 2022.

POBLACIÓN

100 pacientes (20 hombres y 80 mujeres) con diagnóstico clínico y radiográfico de gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence sometidos a tratamiento con un suplemento nutricional a base de colágeno nativo en presentación de tableta de 890 mg compuesto por 40 mg de colágeno tipo II, 200 mg Omega 3 DHA, 100 mg de Omega 3 EPA y 4 mg astaxantina en una dosis de 1 tableta cada 24 horas en un periodo de abril 2021 a abril 2022 en el Hospital Español de México.

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Se realizaron búsquedas con la base de datos de PubMed de artículos en inglés y español utilizando las palabras de búsqueda:

La mayoría con una temporalidad no mayor a 5 años.

Fuente primaria y secundaria: Se llevó a cabo un registro de datos en la consulta externa de Ortopedia mediante la aplicación de escalas de evaluación visual análogas, índices algofuncionales e interrogatorio directo.

CRITERIOS

Criterios de selección:

- Pacientes hombres y mujeres de 60 años o más de edad con diagnóstico radiográfico de gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico radiográfico de gonartrosis grado III o IV de Kellgren y Lawrence
- Pacientes quienes hayan recibido tratamiento quirúrgico abierto o artroscópico de rodilla

- Alérgicos al colágeno
- Pacientes que hayan recibido tratamiento de viscosuplementación con ácido hialurónico en los últimos 6 meses

VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Unidad de muestra
Edad	Cantidad de años cumplidos a la fecha de la evaluación	Historia clínica	Ordinal	Años
Sexo	Género del paciente	Historia clínica	Nominal	- Femenino - Masculino
Grado de gonartrosis	Grado de severidad radiológica de gonartrosis	Clasificación de Kellgren y Lawrence	Ordinal	- I - II - III - IV
Dolor de la rodilla afectada	Intensidad del dolor que refiere el paciente	Escala Visual Análoga del dolor (EVA)	Discreta	Del 1 al 10
Estado de la osteoartrosis	Cuestionario para evaluar el estado de la osteoartritis antes y después de una intervención terapéutica	Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)	Discreta	De 0 a 100
Severidad de la osteoartrosis	Índice para evaluar la	Índice algofuncional	Nominal	De 0 a 24 - 0: Sin

	severidad de la osteoartritis antes y después de una intervención terapéutica	de Lequesne		discapacidad - 1-4: Discapacidad leve - 5-7: Discapacidad moderada - 8-10: Discapacidad severa - 11-13: Discapacidad muy severa - ≥ 14 : Discapacidad extremadamente severa
Grados de flexión activa de rodilla	Arco de movilidad activa que presenta la rodilla afectada	Goniómetro	Continua	Grados
Circunferencia del muslo	Tamaño de la circunferencia del muslo de la extremidad pélvica afectada	Cinta métrica	Continua	Centímetros

Analgésicos	Consumo de analgésicos no esteroides (AINES) en un mes de evaluación	Cuestionamiento dirigido	Nominal	- Sí - No
-------------	--	--------------------------	---------	--------------

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTO

Todos los pacientes seleccionados fueron diagnosticados con radiografías de ambas rodillas en proyección anteroposterior con carga, lateral a 30° y axial a 45° observando datos radiográficos compatible con un grado II de la escala de Kellgren y Lawrence para osteoartritis. Inicialmente se realizó la recolección de datos con realización de escalas: Escala Visual Análoga del dolor (EVA), Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) e Índice algofuncional de Lequesne. Así mismo se realizó medición de grados de flexión activa de la rodilla con mayor discapacidad y circunferencia del muslo a 15 cm del polo superior de la rótula. Se interrogó a los pacientes del uso al menos una vez al mes de analgésico por gonalgia. Se indicó al paciente uso vía oral de condroprotector en presentación de tableta de 890 mg compuesto por 40 mg colágeno tipo II, 200 mg Omega 3 DHA, 100 mg de Omega 3 EPA y 4 mg astaxantina en una dosis de 1 tableta cada 24 horas por 12 meses. Se repitió la realización de escalas, medición de grados de flexión, circunferencia del muslo e interrogatorio acerca del uso de analgésicos de manera mensual por el mismo equipo médico durante 12 meses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se apegó a lo señalado de acuerdo con las guías para la buena práctica médica en conformidad con la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el comité de ética local del Hospital Español de México. El tratamiento médico realizado está descrito en la literatura médica y fue aprobado por COFEPRIS, por lo que se considera un estudio de bajo riesgo. La indicación se basó de acuerdo con las características de los pacientes, y fue tomada por su médico tratante, siendo ajena a la realización de este trabajo. No tiene ningún fin mercadológico ni ningún conflicto de interés y es únicamente con un fin científico. Se protegerá la confiabilidad de la información de cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis de datos: Análisis inferencial en una base de datos SPSS, se utilizó la siguiente prueba de normalidad para las variables cuantitativas de la población en general y por la n de participantes: Shapiro-Wilk y por métodos gráficos para medida de tendencia central. Se realiza un análisis comparativo de carácter intragrupal de muestras relacionadas utilizando T-Student y Willcoxon de acuerdo a dichas pruebas de normalidad. Para las variables cualitativas se hizo un análisis comparativo con el test de McNemar. Significancia mediante valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los 100 pacientes vistos en la consulta externa de Ortopedia en el Hospital Español de México con gonartrosis grado II de acuerdo a la escala de Kellgren y Lawrence sometidos al tratamiento con colágeno nativo analizados en el presente estudio manejan una media + DE de edad de 68.3 ± 4.6 , mediana de 69.5 reafirmando los datos epidemiológicos respecto al promedio de edad a nivel internacional. Es predominante en mujeres con un 80% de los pacientes.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

PARÁMETRO	n = 100	
	Media \pm DE	Mediana
Edad (Años)	68.3 ± 4.6	69.5
Sexo (n %)		
• Hombres	20 (20%)	
• Mujeres	80 (80%)	

Tabla 2. Comparación de las escalas de evaluación según la temporalidad en el tratamiento con colágeno nativo en la gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence.

ESCALA DE EVALUACIÓN	BASAL	TRIMESTRAL	SEMESTRAL	ANUAL	P-VALUE
----------------------	-------	------------	-----------	-------	---------

EVA					
Media \pm DE	4.8 ± 2.4		2.9 ± 1.28		.010

Mediana	4.8 ± 2.4 4.5	4.5	2.5	2.6 ± 1.17 2.0	
LEQUESNE					
Media ± DE	11.4 ± 4.6	11.4 ± 4.6	8.1 ± 4.2	8 ± 4.05	.004
Mediana	4.6 9	9	8	8	
n(%)					
• Leve	0	0	20 (20%)	20	
• Moderada	20 (20%)	20 (20%)	20 (20%)	20 (20%)	.561
• Severa	40 (40%)	40 (40%)	40 (40%)	20	
• Muy severa	40 (40%)	10 (10%)	10 (10%)	20 (20%)	
• Extremadamente severa	10 (10%)	30 (30%)	10 (10%)	40 (40%)	
	30 (30%)			10 (10%)	
				10 (10%)	
				10 (10%)	
				10 (10%)	
WOMAC					
Media ± DE	26.6 ± 15.2 18.5	26.5 ± 15.6 18	18.3 ± 10.7 15.5	16.3 ± 9.47 13.5	.018
Mediana					
n (%)					.157
• Severidad (≥40P.)	20 (20%)	20 (20%)	0	0	
CIRCUNFERENCIA DEL MUSLO (cm)					
Media ± DE	35.9 ± 2.6	35.8 ± 2.6	35.7 ± 2.7	35.9 ± 2.6	Muestras emparejadas
Mediana	2.6 36.5	36.5	36.5	2.6 36.5	
ANGULO DE FLEXIÓN					
n (%)					
• 80°	20 (20%)	20 (20%)	10 (10%)	10 (10%)	
• 90°	20 (20%)	20 (20%)	10 (10%)	10 (10%)	
• 95°	20 (20%)	0	10 (10%)	10 (10%)	.368
• 100°	20 (20%)	30 (30%)	30 (30%)	10 (10%)	
• 110°	0	10 (10%)	10 (10%)	0	
• 120°	20 (20%)	0	10 (10%)	40 (40%)	
• 130°		20 (20%)	20 (20%)		

		10 (10%)			10 (10%)	
		20 (20%)			20 (20%)	
		10 (10%)			10 (10%)	
USO	DE	100	70 (70%)	50 (50%)	40	.014
ANALGESICOS		(100%)			(40%)	

EVA: Escala visual análoga; WOMAC: Western Ontario ad McMaster University.

De acuerdo a las escalas de evaluación EVA presenta una importante disminución del dolor percibido por el paciente desde una mediana de 4.5 puntos (media \pm DE: 4.8 \pm 2.4) antes de iniciar tratamiento hasta una mediana de 2 puntos (media \pm DE: 2.6 \pm 1.17) con tan solo 6 meses de tratamiento siendo estadísticamente significativo ($p=.010$). La funcionalidad del paciente con Lequesne muestra también una tendencia a la baja en su puntuación desde una media \pm DE de 11.4 \pm 4.6 inicial a una media \pm DE de 8 \pm 4.05 mostrando significancia estadística ($p=.004$) que traslapado a la clasificación de gravedad de la misma observamos un cambio de 30% de pacientes que se encontraban con una clasificación extremadamente severa al inicio del estudio a solo un 10% pasando a ser 20% leve al final del estudio, demostrando una mejora funcional del paciente. La evaluación con WOMAC también evidencia un descenso de puntuación desde una mediana de 18.5 puntos (media \pm DE: 26.6 \pm 15.2) a 13.5 puntos (media \pm DE: 16.3 \pm 9.47) a los doce meses con significancia estadística ($p=.018$) que para los puntos requeridos de severidad del 20% de pacientes que contaban con una disfunción severa antes del tratamiento pasamos a la anulación de este porcentaje verificando una vez más una mejoría en el dolor, rigidez y función. Los centímetros en la circunferencia del muslo si bien no perciben un cambio se muestra un mantenimiento del mismo con una mediana de 36.5 (media \pm DE 35.9 \pm 2.6). En cuanto a los grados de flexión hay un aumento promedio de 10°- 20° al pasar del 20% de pacientes que basalmente tenían una flexión de 80°y 90° respectivamente a un 10% para cada uno aumentando del 20% de pacientes que empezaron con 100° a un 40% con 12 meses de tratamiento sin alcanzar significancia estadística. Finalmente el uso de analgésicos pasamos de un 100% a 70% desde el primer trimestre de tratamiento y al 40% de pacientes tomando 12 meses colágeno nativo en concordancia con la disminución del dolor valorado por EVA por lo que disminuye el requerimiento de uso de analgésicos de forma significativa ($p=.014$). Por lo tanto concluimos que el dolor en correspondencia con el uso de analgésicos disminuye, el nivel de funcionalidad mejora así como los grados de flexión de la articulación aumentan mientras que la circunferencia del muslo en cm se mantiene aceptando así la hipótesis alterna.

DISCUSIÓN

Los productos de colágeno pueden realizar una actividad biológica en las células de la matriz extracelular por sus péptidos bioactivos, lo que justifica su aplicación en suplementos alimenticios y preparados farmacéuticos. Cuando el colágeno se digiere en el tracto gastrointestinal libera aminoácidos y péptidos en el intestino delgado para ser absorbidos. La integración de suplementos alimenticios y/o nutracéuticos amplía las opciones de tratamiento para pacientes con gonartrosis más allá de las estrategias tradicionales de rehabilitación, ortesis, medicamentos y cirugía.

Los suplementos orales como la glucosamina y condroitina son de los más populares en el mercado para el manejo efectivo de los síntomas de la osteoartritis. Los pacientes con gonartrosis grado II de Kellgren y Lawrence son los potencialmente más beneficiados con el uso de este tratamiento. En algunos estudios se ha observado que el sulfato de condroitina inhibe la liberación de hidrolasa la cual daña el cartílago articular por lo que reduce su daño e inhibe la síntesis de metaloproteasas como MMP-9 y de la interleucina 1D (IL-1D) evitando el daño cartilaginoso. El estudio realizado por Wang et al. se encontró que la combinación de sulfato de condroitina y sulfato de glucosamina son un tratamiento con eficacia clínica elevada comparado con el tratamiento convencional con el uso de analgésicos.

Numerosos estudios en modelos animales de osteoartritis han demostrado la superioridad del colágeno tipo II sobre la glucosamina y la condroitina en los signos clínicos de la enfermedad articular, además de los beneficios adicionales cuando se administran todos juntos. (1,20–22)

El colágeno nativo (insoluble o soluble) es resistente a las proteinasas y, por lo tanto, no se digiere a través del tracto gastrointestinal, siendo capaz de mantener la estructura de triple hélice y proveer sus efectos por el mecanismo de tolerancia oral.

La tolerancia oral se ha definido como la supresión activa de respuestas inmunitarias específicas a antígenos que se encuentran por primera vez en el tracto gastrointestinal. Se encuentra implicada en el mecanismo de acción del colágeno tipo II nativo demostrada por primera vez por Nagler-Anderson en 1986. La tolerancia oral es la respuesta dada por el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) después de la administración oral, los epítomos de colágeno interactúan con GALT en el duodeno e inducen tolerancia oral a los antígenos y reducen el ataque sistémico de células T en el cartílago. El ligando activador del receptor del factor nuclear kappaB (RANKL) es un mediador osteoclastogénico. En ratones con osteoartritis, se ha demostrado que el colágeno tipo II oral suprime la expresión de RANKL asociada a interleucina 17 (IL-17) de las células T CD4+. La administración oral de colágeno tipo II nativo, pero no de colágeno tipo II desnaturalizado, reduce la respuesta autoinmune, lo que demuestra que se requiere la estructura de colágeno de triple cadena intacta para provocar la respuesta

de tolerancia oral. En general, los estudios que evalúan el uso de colágeno tipo II nativo para la gonartrosis han informado resultados positivos en términos de alivio del dolor y mejora de la función articular. La eficacia de la administración oral de dosis bajas de colágeno tipo II nativo se ha demostrado en modelos animales donde se observa reducción del dolor articular, disminución de la concentración plasmática de citocinas inflamatorias y reducción de la degradación del cartílago. (13)

En la revisión sistemática realizada por Van Vlijven et al. se menciona el colágeno nativo tipo II es eficaz para el tratamiento de gonartrosis con una mejoría estadísticamente significativa en la función de la rodilla comparada con placebo en un grupo de individuos sanos a quienes se les indicó un suplemento alimenticio con colágeno nativo tipo II evaluados durante 120 días. En las subescalas de la escala WOMAC se observó la reducción en los parámetros de dolor, rigidez y discapacidad funcional en comparación con placebo e hidrocloreuro de glucosamina y sulfato de condroitina. En cuanto a los grados de flexión de la rodilla no se observó ninguna diferencia en ninguno de los grupos y hablando del uso de analgésicos como medicación de rescate y se observó una disminución en el grupo suplementado con colágeno comparado con el uso de placebo. Prabhoo R, et al en 2018 comentaron que el uso de dosis bajas de colágeno nativo tipo II mostraron reducción del dolor e indicaron un efecto protector sobre el cartílago presentando que después de tres meses hubo un cambio significativo en los arcos de movilidad promedio de la rodilla en sujetos que recibieron colágeno tipo II en comparación con el estado inicial y comparado con un grupo placebo y un grupo que tomaba la combinación de glucosamina y condroitina. La puntuación del índice algofuncional de Lequesne demostró una mejora significativa en las actividades diarias y hubo una disminución significativa en las tres subescalas de WOMAC (dolor, rigidez y función física) en comparación con el placebo y en la subescala de dolor y rigidez de WOMAC en comparación con la combinación de glucosamina más condroitina.

En el estudio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo realizado por Luo C et al. en 2022 con el objetivo de determinar el efecto del colágeno nativo tipo II derivado del esternón de pollo en medidas específicas de gonartrosis en comparación con el placebo, así como con clorhidrato de glucosamina y sulfato de condroitina y al mismo tiempo evaluar la seguridad. El principal hallazgo de este estudio sugiere que el colágeno mejora los síntomas de gonartrosis, como lo demuestra una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones totales de WOMAC al final de la semana 4, que aumentó progresivamente durante períodos más largos de dosificación hasta 12 semanas que fue el periodo estudiado. (23–25)

En nuestro estudio se pudieron observar hallazgos similares a los mencionados en otros estudios con mejoría significativa en las puntuaciones de las escalas de WOMAC y Lequesne, aumento en los grado de flexión de la rodilla y en nuestro caso una disminución de la escala de EVA y uso de analgésicos orales.

Una de las preocupaciones con respecto a la suplementación con colágeno oral está asociada con su mecanismo de la tolerancia oral. Aunque la hidrólisis enzimática de los colágenos mejora la absorción posprandial de sus componentes procesados representando una alternativa a las preparaciones de colágeno estructuralmente nativo y sin desnaturalizar como el caso del colágeno hidrolizado que se digiere y se descompone en pequeños péptidos y aminoácidos, eliminando así potencialmente sus propiedades inmunomoduladoras. En el meta análisis realizado por García Coronado et al. acerca del consumo oral de colágeno hidrolizado su uso disminuyó los resultados de las escalas de EVA y WOMAC en general, pero no la subescala del dolor en WOMAC. La mejora en el resultado global de la escala WOMAC a pesar no presentar resultados significativos en las subescalas de dolor y función demuestran un efecto positivo en la sintomatología global de gonartrosis. A pesar del uso de distintas dosis, en su presentación hidrolizada y nativa se presentaron resultados positivos de su uso. (3,26)

Los péptidos de colágeno se derivan de una hidrólisis enzimática de colágeno que consiste principalmente en los aminoácidos glicina (Gly), prolina (Pro) e hidroxiprolina (Hyp). Zdziebblik D, et al. investigaron el efecto una dosis diaria de 5 g de péptidos de colágeno sobre el dolor y la flexibilidad de las articulaciones en personas con molestias en las articulaciones de la rodilla relacionadas con la actividad física sin presentar lesiones estructurales. La ingesta condujo a una reducción estadísticamente significativa del dolor relacionado con la actividad después de un tratamiento de 12 semanas en comparación con el placebo y disminución de la necesidad de terapias adicionales, como fisioterapia o crioterapia. Kumar S, et al. en 2015 en un estudio clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 30 sujetos de ambos sexos diagnosticados con gonartrosis Kellgren y Lawrence grado II a IV a quienes se les administraron dos suplementos con péptidos de colágeno hidrolizado de dos fuentes distintas (porcino o bovino) y placebo, se observó descenso en la puntuación de WOMAC, EVA y mejoría en la escala para valorar calidad de vida (QOLS) durante un tratamiento de 13 semanas. La administración de péptidos de colágeno tiene relevancia con respecto a la reducción del dolor en pacientes con gonartrosis. (27,28)

Sabemos que los pacientes se encuentran insatisfechos con las intervenciones farmacológicas actualmente aprobadas. Los estudios realizados para evaluar el uso de colágeno muestran una gran variabilidad entre ellos, pero todos los productos, tipos de colágeno y dosis probados que se estudiaron en el artículo publicado por Martínez-Puig D et al. parecen brindar resultados positivos y no se informaron problemas de seguridad. Los derivados del colágeno es probable que tengan un impacto mucho mayor en los pacientes con gonartrosis temprana en comparación con los pacientes con un grado de severidad avanzado. Además, los nativos e hidrolizados tienen el potencial de uso en una población sana sin osteoartritis, como medida preventiva y profiláctica.

En el caso del colágeno desnaturalizado, también conocido como gelatina, se diferencia del resto por haber perdido su estructura de triple hélice por acción térmica o de un agente desnaturalizantes. Por lo tanto no se compone de moléculas de colágeno sino por una mezcla de cadenas de polipéptidos con un alto contenido de Hyp. La gelatina es probablemente la forma más frecuente en el mercado, pero no se ha descrito ninguna función biológica para la salud de las articulaciones. (13,26)

El tratamiento conservador actual con el uso de AINEs orales presenta un efecto sobre el dolor similar al de los SYSADOAs, pero probablemente sean más apropiados en pacientes con dolor más severo. Se debe evaluar cuidadosamente el perfil cardiovascular, hepático, renal y gastrointestinal al mismo tiempo que se considera la edad y el riesgo de interacciones medicamentosas, lo que son conceptos simples, pero esenciales a seguir cuando se adapta la decisión de tratamiento a cada paciente antes de comenzar el uso de AINEs. Se recomienda solo si se usa de forma intermitente o durante ciclos y según el perfil de riesgo del paciente. En el meta análisis hecho por Beaufort C et al. en 2020 no pudieron demostrar un beneficio estadísticamente significativo de ningún AINE sobre el dolor o la función después de 6 meses. El celecoxib y el naproxeno mostraron tendencias hacia un efecto positivo sobre los síntomas de la gonartrosis, pero la mejora numérica observada con estos dos AINEs no alcanzó el nivel de significación estadística en el estudio. El beneficio sintomático alcanza su punto máximo después de 2 semanas, mientras que los eventos adversos cardiovasculares y gastrointestinales relacionados alcanzaron significación estadística a las 4 semanas. (8,29,30)

El posible efecto sinérgico de la combinación entre AINEs y SYSADOAs es de interés clínico cuando se considera un enfoque multimodal de la terapia con SYSADOAs como terapia de base de mantenimiento y los AINEs orales para controlar de forma aguda los síntomas relacionados con gonartrosis y potencialmente retrasar la progresión de la patología. El uso de celecoxib y sulfato de glucosamina cristalina cuando se usaron en combinación, revirtieron significativamente el efecto desfavorable de la interleucina 1 β (IL-1 β), reduciendo la inflamación, la apoptosis, el estrés oxidativo y la degradación del cartílago, y aumentando la síntesis de matriz extracelular. (29)

A pesar de como ya hemos mencionado la existencia de pocos estudios y los disponibles a pequeña escala del uso y sus beneficios; en nuestro estudio se presentó mejoría con base en las escalas funcionales utilizadas, con una reducción en el dolor referido por los pacientes y aumento de los arcos de movilidad activos, el mantenimiento de la circunferencia del muslo y la disminución en el uso de medicación como AINEs siendo todo lo mencionado un beneficio para el paciente y demostrando la necesidad de continuar con la investigación del uso colágeno nativo tipo II junto con otros componentes

como los omega-3 y la astaxantina para los primeros peldaños en el tratamiento conservador de la gonartrosis.

Existe un gran potencial del uso de colágeno nativo o hidrolizados como nutraceuticos novedosos e innovadores para apoyar la salud de las articulaciones y brindar tratamiento a las personas con gonartrosis. El uso de colágeno en el tratamiento de alteraciones ortopédicas mejora la estabilidad articular, la capacidad funcional, la rigidez/movilidad y la recuperación muscular, reduce el dolor y mitiga los marcadores de degradación del cartilago articular. (20,26)

LIMITACIONES

Este estudio cuenta con ciertas limitaciones. Principalmente cuenta con un número de participantes reducido provenientes de un solo centro por lo que ampliar este grupo sería de gran beneficio. Fue un estudio intragrupal sin otro grupo con quien comparar ni con un grupo placebo. Este estudio fue realizado por solo un investigador quien realizó todas las entrevistas y mediciones mencionadas en este trabajo. Con base en este trabajo tenemos la oportunidad de continuar el seguimiento de los pacientes, tomarlo como ejemplo para realizarlo en una población de mayor número de individuos, poder compararlo con el uso de otros suplementos como el caso de los sulfatos de condroitina y glucosamina, para incrementar el número de estudios al respecto e ir aclarando el panorama actual respecto a uso en la gonartrosis.

CONCLUSIONES

La gonartrosis es una de las principales causas de discapacidad en pacientes ancianos a nivel mundial y continuará en aumento conforme el envejecimiento poblacional esperado. Es necesario determinar un adecuado tratamiento conservador sobre todo en los pacientes con grado de severidad entre leve y moderado para mantener una adecuada calidad de vida. El uso de suplementos alimentarios que cumplan la función como condroprotectores como el caso de los derivados del colágeno, en especial el colágeno nativo se presentan como una opción para mejorar la funcionalidad y a su vez la calidad de vida de los pacientes y contribuir a la disminución del consumo de AINEs y sus efectos adversos. Con los resultados obtenidos y la escasa literatura al respecto se incentiva a la realización de estudios con uso de colágeno nativo u otros derivados para sustentar su implementación como parte del tratamiento conservador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim WB, Al-Dadah O. Conservative treatment of knee osteoarthritis: A review of the literature. World J Orthop. el 18 de marzo de 2022;13(3):212–29.

2. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. el 1 de febrero de 2022;30(2):184–95.
3. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendía LE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Vol. 43, *International Orthopaedics*. Springer Verlag; 2019. p. 531–8.
4. Mimpfen JY, Snelling SJB. Chondroprotective Factors in Osteoarthritis: a Joint Affair. Vol. 21, *Current Rheumatology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
5. Allaeyes C, Arnout N, Van Onsem S, Govaers K, Victor J. Conservative treatment of knee osteoarthritis. *Acta Orthop Belg*. septiembre de 2020;86(3):412–21.
6. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: A review of the literature. Vol. 22, *Current Medical Research and Opinion*. 2006. p. 2221–32.
7. Madry H, Kon E, Condello V, Peretti GM, Steinwachs M, Seil R, et al. Early osteoarthritis of the knee. Vol. 24, *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. Springer Verlag; 2016. p. 1753–62.
8. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. el 1 de febrero de 2016;45(4):S22–7.
9. Sellam J, Courties A, Eymard F, Ferrero S, Latourte A, Ornetti P, et al. Recommendations of the French Society of Rheumatology on pharmacological treatment of knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. diciembre de 2020;87(6):548–55.
10. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. el 9 de abril de 2019;20(1).
11. Cordingley DM, Cornish SM. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Osteoarthritis: A Narrative Review. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
12. Jabbari M, Barati M, Khodaei M, Babashahi M, Kalhori A, Tahmassian AH, et al. Is collagen supplementation friend or foe in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? A comprehensive systematic review. Vol. 25, *International Journal of Rheumatic Diseases*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 973–81.
13. Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. Vol. 15, *Nutrients*. MDPI; 2023.
14. Knott L, Avery NC, Hollander AP, Tarlton JF. Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease. *Osteoarthritis Cartilage*. septiembre de 2011;19(9):1150–7.

15. Pérez-Lozano ML, Cesaro A, Mazor M, Esteve E, Berteina-Raboin S, Best TM, et al. Emerging Natural-Product-Based Treatments for the Management of Osteoarthritis. *Antioxidants*. el 9 de febrero de 2021;10(2):265.
16. Asir JS, Durairaj K. Outcome measures used in patient with knee osteoarthritis: With special importance on functional outcome measures. *Int J Health Sci (Qassim)*. enero de 2019;13(1):52–60.
17. Bellamy N. Pain assessment in osteoarthritis: Experience with the WOMAC osteoarthritis index. *Semin Arthritis Rheum*. mayo de 1989;18(4):14–7.
18. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of Severity for Osteoarthritis of the Hip and Knee: *Validation–Value in Comparison with Other Assessment Tests*. *Scand J Rheumatol*. el 12 de enero de 1987;16(sup65):85–9.
19. Hofstede SN, Vlieland TPMV, Van Den Ende CHM, Nelissen RGHH, Marang-Van De Mheen PJ, Van Bodegom-Vos L. Variation in use of non-surgical treatments among osteoarthritis patients in orthopaedic practice in the Netherlands. *BMJ Open*. 2015;5(9).
20. Campos LD, Santos Junior V de A, Pimentel JD, Carregã GLF, Cazarin CBB. Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature. Vol. 9, *Heliyon*. Elsevier Ltd; 2023.
21. Lopez HL. Nutritional Interventions to Prevent and Treat Osteoarthritis. Part II: Focus on Micronutrients and Supportive Nutraceuticals. Vol. 4, PM and R. 2012.
22. Wang Z, Wang R, Yao H, Yang J, Chen Y, Zhu Y, et al. Clinical Efficacy and Safety of Chondroitin Combined with Glucosamine in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 2022, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. Hindawi Limited; 2022.
23. Van Vlijven JPJ, Luijsterburg PAJ, Verhagen AP, van Osch GJVM, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SMA. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: A systematic review. Vol. 20, *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012. p. 809–21.
24. Prabhoo R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review. *Int J Res Orthop*. el 25 de agosto de 2018;4(5):684.
25. Luo C, Su W, Song Y, Srivastava S. Efficacy and safety of native type II collagen in modulating knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Exp Orthop*. el 1 de diciembre de 2022;9(1).
26. Mobasher A, Mahmoudian A, Kalvaityte U, Uzieliene I, Larder CE, Iskandar MM, et al. A White Paper on Collagen Hydrolyzates and Ultrahydrolyzates: Potential Supplements to Support Joint Health in Osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*. el 30 de noviembre de 2021;23(11):78.
27. Zdzieblik D, Oesser S, Koenig D. Improvement of activity-related knee joint discomfort following supplementation of specific collagen peptides [Internet]. *Appl.*

Physiol. Nutr. Metab. Downloaded from www.nrcresearchpress.com by Fudan University on. Disponible en: www.nrcresearchpress.com

28. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, Inoue N, Venkateswarathirukumara S. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. *J Sci Food Agric.* el 15 de marzo de 2015;95(4):702–7.
29. Veronese N, Cooper C, Bruyère O, Al-Daghri NM, Branco J, Cavalier E, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs.* el 1 de septiembre de 2022;82(13):1347–55.
30. Beaudart C, Lengelé L, Leclercq V, Geerinck A, Sanchez-Rodriguez D, Bruyère O, et al. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. Vol. 80, *Drugs. Adis*; 2020. p. 1947–59.