

# **Eficacia y tolerancia de un suplemento oral a base de COLÁGENO, ÁCIDO HIALURÓNICO Y CONDROITÍN SULFATO (HC-15<sup>®</sup>) Y PROTEÍNAS PLASMÁTICAS tras cirugía del ligamento cruzado anterior**

**Emilio López Vidriero<sup>1</sup>**  
**Ramón Olivé Vilas<sup>2,3,4</sup>**  
**David López Capapé<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>ISMEC Traumatología Deportiva, Sevilla

<sup>2</sup>Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona

<sup>3</sup>Servicios Médicos FC Barcelona, Barcelona

<sup>4</sup>Hospital Manresa, Barcelona

<sup>5</sup>Clínica CEMTRO, Madrid



## ABSTRACT

### INTRODUCCIÓN

Hay un gran auge de tratamientos no farmacológicos para mejorar la eficiencia de la cirugía reconstructiva del ligamento cruzado anterior (LCA).

### OBJETIVOS

Eficacia y tolerancia de un suplemento oral (Plactive® PROGen) a base de colágeno hidrolizado, proteínas plasmáticas, ácido hialurónico y condroitin sulfato en la recuperación post-operatoria del LCA.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio controlado, multicéntrico, con 80 pacientes aleatorizados y sometidos a reconstrucción del LCA, mediante artroscopia, con autoinjerto de isquiotibiales e idéntica fijación. Un grupo recibió rehabilitación + analgésicos + suplemento oral, y el otro rehabilitación + analgésicos. Se evaluaron: la funcionalidad de la rodilla (IKDC), el dolor mediante una escala analógica visual (EAV), el número de sesiones de rehabilitación, consumo de analgésicos, evolución de la plastia mediante RMN y la eficacia y tolerancia de médico y paciente, durante 3 meses.

### RESULTADOS

Ambos grupos mostraron una mejoría significativa de la funcionalidad y del dolor respecto al basal, sin diferencias entre ambos, a excepción del IKDC a los 60 días que fue mejor en el grupo suplementado. Al final del estudio se observaron diferencias significativas entre grupos:

- Consumo de analgésicos: 8,57% de pacientes del grupo tratado vs 50% del grupo control ( $p < 0,00001$ ).
- Sesiones de rehabilitación: 38 sesiones del grupo tratado vs 48 del grupo control ( $p < 0,0001$ ).
- Eficacia y tolerancia: 3,66 y 3,80 puntos del grupo tratado vs 3,38 y 3,53 del grupo control ( $p < 0,05$ ).
- Maduración plastia: moderada-alta (grado 3-4) en el 61,76% de pacientes del grupo tratado vs 38,24% del grupo control.

### CONCLUSIONES

El tratamiento con Plactive® PROGen post-cirugía reconstructiva del LCA asociado a rehabilitación ha demostrado una mejoría clínica significativa a los 2 meses. Además permite reducir el uso de analgésicos, de sesiones de rehabilitación y mejora la percepción de eficacia y tolerancia, además de acelerar la maduración de la plastia a los tres meses postoperatorios comparado con el grupo control.

## INTRODUCCIÓN

La reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA) es una cirugía para reconstruir un LCA roto con una plastia que realice su función. El LCA puede sufrir una lesión grave como una ruptura o estiramiento excesivo del ligamento en la rodilla. La rotura puede ser parcial o completa. La rodilla está localizada donde la punta del fémur se une con la parte superior de la tibia. Cuatro ligamentos principales conectan estos dos huesos: colateral medial, colateral lateral, cruzado anterior y cruzado posterior<sup>1-3</sup>.

El LCA está en la parte media de la rodilla e impide que la tibia se deslice hacia afuera frente al fémur. Las causas de rotura del LCA están asociadas normalmente a golpes o traumatismos, a estiramientos excesivos de la articulación de la rodilla o accidentes deportivos por movimientos bruscos o caídas deportivas. Las lesiones de LCA pueden ocurrir junto con otras asociadas. Por ejemplo, con roturas del ligamento colateral medial y del cartílago amortiguador de la rodilla (menisco lateral). La mayoría de roturas de LCA se observan en mitad del ligamento o el ligamento se separa del Fémur. Estas lesiones forman un espacio entre los bordes rotos y no sanan por sí mismas. Cursan con mucho dolor, inflamación en las horas posteriores a la lesión, hinchazón y sonido de crujido. Si la lesión es parcial puede notarse la rodilla inestable, como floja y con dolor leve.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante una resonancia magnética (RMN) de la rodilla, que puede además mostrar si existen lesiones asociadas. También se utiliza la RMN para evaluar la evolución una vez realizada la cirugía de reconstrucción. No tratar quirúrgicamente un LCA roto puede llevar a daño del tejido y artrosis temprana. Sólo se acepta clínicamente en casos de roturas parciales pequeñas y en personas que no practican ningún deporte y utilizan férulas para minimizar la tensión ejercida sobre el LCA.

Las opciones de tratamiento actual incluyen la cirugía reconstructiva, analgésicos para el alivio del dolor y rehabilitación. En algunos casos pueden utilizarse como adyuvantes a la cirugía inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (AH) o plasma rico en plaquetas (PRP).

Aunque los resultados no son todavía concluyentes, el uso de PRP autólogo se ha mostrado seguro, y efectivo en el proceso mimético de reconstrucción de tejido blando y óseo<sup>4-6</sup>.

El uso de suplementos nutricionales específicos del cartílago ha demostrado ser efectivo en la disminución del dolor tras un uso prolongado y la mejora observada persiste tras la finalización del tratamiento<sup>7-9</sup>. Hasta ahora se han utilizado como condroprotectores habituales condroitín sulfato<sup>10,11</sup>, glucosamina sulfato<sup>11</sup>, HC<sup>7</sup> y AH<sup>12</sup>.

Los condroprotectores utilizados en la formulación del suplemento alimenticio objeto del estudio, han mostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento del dolor y la recuperación de la funcionalidad articular en patologías degenerativas de la rodilla.

El hidrolizado de colágeno, componente principal del producto, administrado en dosis de 1200mg y de 2000mg diarios, ha mostrado ser efectivo en la reducción significativa del dolor articular en pacientes con artrosis de rodilla<sup>13,14</sup>.

Así mismo, el ácido hialurónico que forma un complejo con el condroitín sulfato (para garantizar su estabilidad) ha sido objeto de diferentes estudios clínicos que han mostrado su eficacia y su seguridad a dosis diarias de 25 mg via oral<sup>12,15</sup>. Además se ha mostrado su sinergia en cuanto a actividad terapéutica cuando un mismo producto incluye varios de estos componentes sin presentar efectos adversos graves o moderados<sup>11,15</sup>.

Por último, hemos añadido a la formulación proteínas plasmáticas de origen porcino, que suministrarán precursores para ayudar en la recuperación muscular y tendinosa en estos pacientes con traumatismo articular, actuando además sobre la regulación del cartílago y la funcionalidad de la articulación<sup>16,17</sup>, tal y como ya pudo observarse en el estudio piloto realizado en pacientes con artrosis de rodilla<sup>18</sup>.

El plasma es una fuente de proteínas de alto valor nutricional, ampliamente utilizado en la actualidad en la industria de la alimentación como ingrediente alimentario. En este estudio el objetivo nutricional del plasma está ligado a la formación de proteínas musculares en casos de deficiencia.

Por todo lo anteriormente expuesto, el objetivo de este trabajo es estudiar la eficacia y la tolerancia de la administración oral de un suplemento a base de plasma rico en proteínas activas, colágeno y un complejo de ácido hialurónico y condroitín sulfato (HC-15), durante 90 días consecutivos, en la recuperación del ligamento cruzado anterior tras cirugía reconstructiva. Dado que partimos de un concentrado proteico cuya tolerabilidad se conoce empíricamente por su uso en alimentación, el objetivo es comprobar su eficacia terapéutica como adyuvante tras cirugía, sin efectos adversos esperables.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio controlado, multicéntrico, con 80 pacientes aleatorizados y sometidos a reconstrucción del LCA, mediante artroscopia, con autoinjerto de isquiotibiales e idéntica fijación.

### Objetivos del estudio

El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y la tolerancia en la recuperación post-operatoria del LCA de un suplemento oral (Plactive® PROGen) a base de proteínas de plasma, ácido hialurónico y condroitín sulfato, colágeno hidrolizado y vitamina C.

- **Objetivos primarios:**

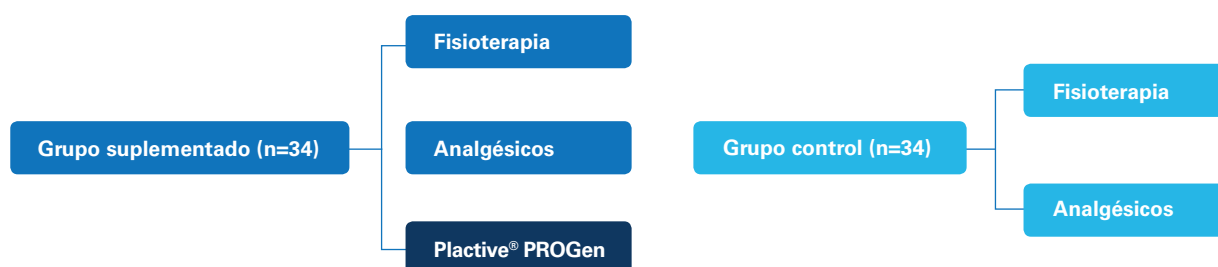
- o Mejora del dolor (VAS)
- o Mejora de la funcionalidad y la sintomatología de rodilla (IKDC)

- **Objetivos secundarios:**

- o Valoración de la eficacia y la tolerancia
- o Efecto sobre la inflamación post-quirúrgica y consumo de analgésicos
- o Efecto sobre la integración de la plastia en túneles (RMN)
- o Efecto sobre la masa muscular por movilidad reducida (perímetro de la pantorrilla, correlacionado positivamente con la masa muscular)
- o Valoración del número de sesiones de rehabilitación necesarias para la recuperación de la masa muscular en relación a los valores prequirúrgicos.

### Población y procedimiento del estudio

Se dividió la población del estudio en dos grupos: un **grupo suplementado con Plactive® PROGen** y un **grupo control**. En ambos grupos se aplica un tratamiento de rehabilitación basado en fisioterapia y analgésicos, la única diferencia entre los grupos es el tratamiento con Plactive® PROGen, con una administración de un sobre al día durante 90 días. Se llevaron a cabo 5 visitas de seguimiento en ambos grupos los días 0, 7, 30, 60 y 90.



## Variables analizadas

Las variables analizadas fueron las siguientes: la funcionalidad de la rodilla (IKDC), el dolor mediante una escala analógica visual (EAV), el número de sesiones de rehabilitación, consumo de analgésicos, evolución de la plastia mediante RMN y la eficacia y tolerancia de médico y paciente, durante 3 meses.

- o Escala Analógica Visual (EAV): valora el grado de dolor del paciente de 0 a 100 (en mm) siendo cero no dolor y diez el peor dolor posible
- o Índice International Knee Documentation Committee (IKDC): incluye un formulario para la evaluación de la salud actual y un formulario para la evaluación subjetiva de la rodilla
- o Medición indirecta del dolor mediante la medición de la medicación de rescate
- o Número de sesiones de rehabilitación necesarias durante todo el seguimiento (medida indirecta de la funcionalidad articular de la rodilla)
- o Valoración de la integración de la plastia y la inflamación postcirugía mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN)
- o Medición de la pérdida de la masa muscular mediante medición del perímetro de la pierna (tercio proximal)
- o Evaluación de la eficacia y tolerancia por parte del paciente y por parte del investigador durante y al terminar el tratamiento mediante una escala de Likert.

## Cronograma

	Visita 1 (Día 0)	Visita 2 (Día 7)	Visita 3 (Día 15)	Visita 4 (Día 30)	Visita 5 (Día 90)
Informe Voluntario + Consentimiento Informado	X				
Historia clínica	X				
Revisión criterios inclusión y exclusión	X				
Control por imagen (RMN)	X				X
VAS	X	X	X	X	X
IKDC	X	X	X	X	X
Perímetro pantorrilla (correlación masa muscular)		X	X	X	X
Evaluación médico-paciente		X	X	X	X
Acontecimientos adversos		X	X	X	X
Nº Sesiones de Rehabilitación		X	X	X	X
Hoja de Finalización					X

### Criterios de inclusión

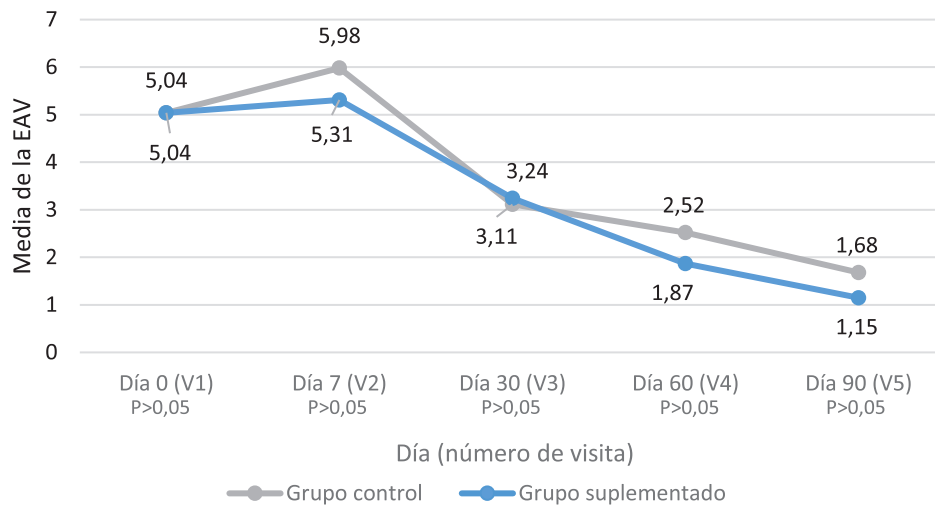
- o Pacientes de ambos sexos entre 18 y 55 años de edad.
- o El diagnóstico se efectuará por RMN, teniendo los pacientes una lesión por rotura del ligamento cruzado anterior (LCA) parcial o completa, que requiera cirugía reconstructiva.
- o Pacientes con sintomatología de rotura del LCA (inflamación de la rodilla, dolor al movimiento de la pierna lesionada, rodilla muy inestable, entre otros).
- o Pacientes con rotura del LCA sin lesiones asociadas osteocondrales que requieran cirugía adicional (no excluir condropatías no quirúrgicas ni lesiones meniscales).
- o Pacientes con una historia clínica en que se demuestre un beneficio terapéutico utilizando analgésicos (dolor  $\geq$  40 mm/100 mm).
- o Pacientes que acepten firmar el CI (Consentimiento Informado).

### Criterios de exclusión

- o Pacientes con cirugía de revisión.
- o Existencia de otras enfermedades que el investigador considere que puedan confundir o interferir en la evaluación de la eficacia (por ejemplo, artritis reumatoide).
- o Pacientes que hayan sufrido un lavado artroscópico durante los últimos 90 días.
- o Pacientes que hayan recibido esteroides, ácido hialurónico y/o PRP intraarticulares durante los últimos 60 días.
- o Pacientes que estén tomando antibióticos u otros fármacos que puedan alterar el proceso de cicatrización.
- o Pacientes que hayan tomado glucosamina, condroitin sulfato, ácido hialurónico o hidrolizado enzimático de colágeno durante los 2 meses previos al inicio del estudio.
- o Pacientes que hayan participado en otro ensayo clínico durante los últimos 30 días.
- o Mujeres embarazadas.
- o Pacientes con incapacidad de entender y firmar el CI.

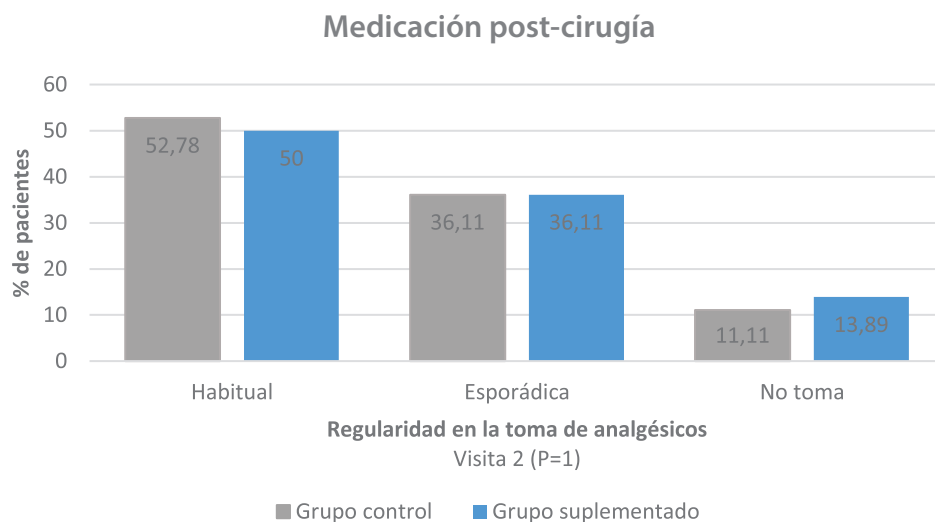
## RESULTADOS

### Escala Analógica Visual (EAV)



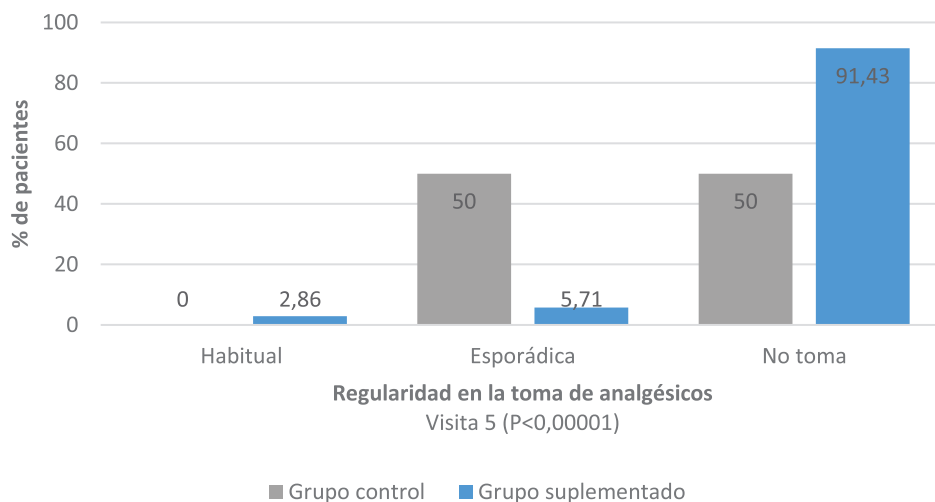
La valoración de la escala de dolor tras la operación asciende significativamente a los 7 días de la cirugía en el grupo control ( $P<0,05$ ), mientras que en el grupo tratado con Plactive® PROGen no hay cambios significativos de dolor ( $P>0,05$ ), lo que se traduce en un empeoramiento del dolor en el grupo control respecto al grupo tratado en los primeros días post-quirúrgicos.

### Medicación de rescate



No se observan diferencias significativas en la toma de analgésicos posteriormente a la cirugía entre el grupo suplementado y el grupo control.

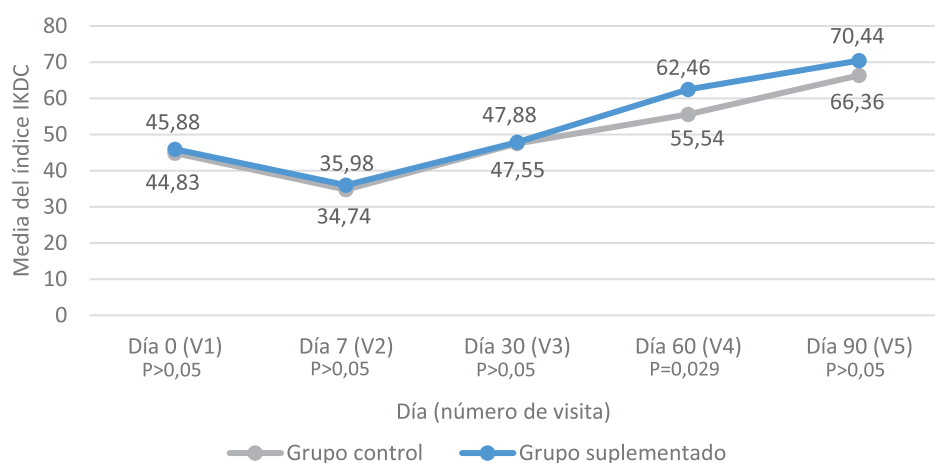
### Medicación a los 3 meses



A los tres meses, los pacientes del grupo control tomaban de forma significativa ( $P<0.01$ ) analgésicos con más frecuencia que los pacientes del grupo suplementado con Plactive® PROGen.

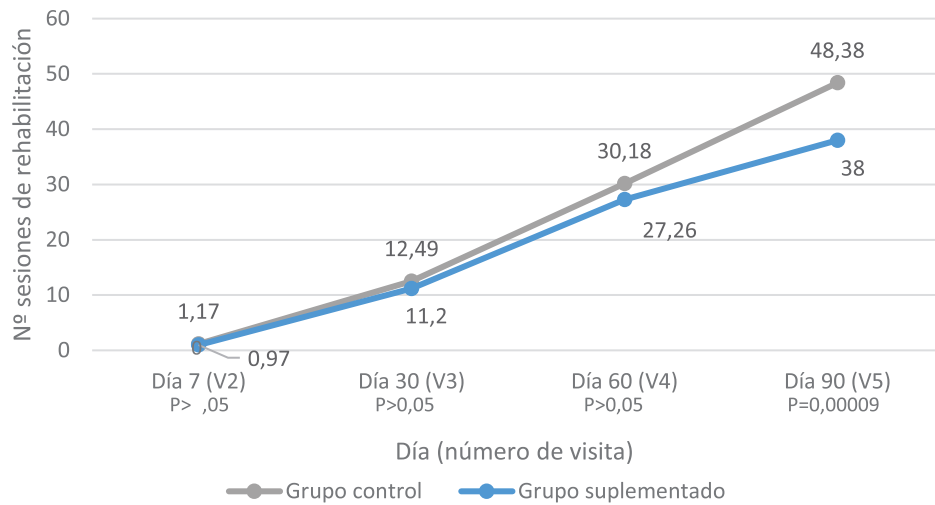
Al final del estudio, un 91,43% de pacientes del grupo suplementado no tomaban analgésicos, mientras que en el grupo control fue un 50% de los pacientes.

### Índice International Knee Documentation Committee (IKDC)



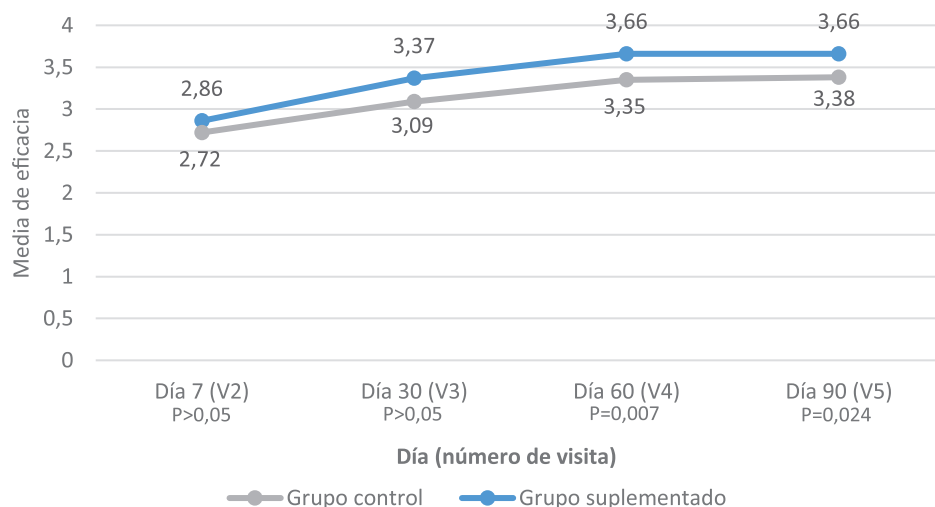
El índice IKDC, el cual evalúa la sintomatología y la funcionalidad de rodilla, se reduce significativamente en la visita número 4 ( $P<0.05$ ). Dicho índice se consideró como uno de los objetivos de alta de la funcionalidad.

## Sesiones de rehabilitación



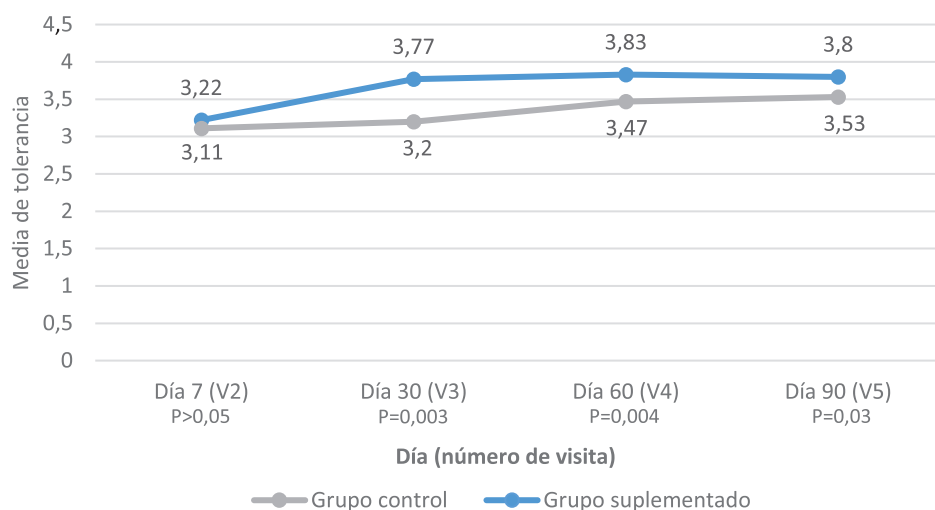
Los pacientes del grupo suplementado con Plactive® PROGen requirieron menor número de sesiones de rehabilitación (38 sesiones) respecto al grupo control (48.38 sesiones) de manera significativa a los 90 días (visita número 5) ( $P < 0.01$ ). Se consideró como objetivo de alta de la rehabilitación obtener una extensión completa, flexión 150° y funcionalidad IKDC.

## Evaluación de la eficacia por el paciente



Se observaron diferencias significativas estadísticamente en la eficacia valorada por los pacientes a los 60 ( $p < 0.01$ ) y a los 90 ( $P < 0.05$ ) días de tratamiento, donde se observó una eficacia mayor en el grupo suplementado con Plactive® PROGen.

## Evaluación de la tolerancia por el paciente



Respecto a la tolerancia valorada por el paciente, se observaron diferencias significativas estadísticamente a los 30 ( $P<0.01$ ), 60 ( $P<0.01$ ) y los 90 ( $P<0.05$ ) días de tratamiento, donde se observó una mayor tolerancia en el grupo suplementado con Plactive® PROGen.

## Maduración de la plastia

Se realizó un seguimiento de la maduración de la plastia mediante un radiólogo independiente y se observó una maduración de la plastia moderada-alta (grado 3-4) en el 61.76% de pacientes del grupo tratado comparado con un 38.24% del grupo control.

TRATAMIENTO	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Control	8	13	12	1
Plactive® PROGen	2	11	20	1

Grado 0: Hiperintensa mas del 75% = Inmadura.  
 Grado 1: Hiperintensa 75-50% = Madurando levemente.  
 Grado 2: Hiperintensa 50-25% = Maduración moderada.  
 Grado 3: Hiperintensa menos del 25% = Maduración alta.  
 Grado 4: Hipointensa 100% igual al LCP = Maduración completa.

## CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en el estudio clínico, podemos afirmar que la suplementación con Plactive® PROGen conjuntamente con el tratamiento habitual (fisioterapia y analgésicos) es eficaz en el tratamiento postquirúrgico de rotura de ligamento cruzado anterior, con una mejora clínica significativa a los 2 meses.

1. Los pacientes tratados con Plactive® PROGen evolucionaron hacia la recuperación más rápidamente, lo que conllevó una **reducción en el número promedio de sesiones de rehabilitación necesarias para la alta médica**, viéndose **reducidas en 10 sesiones promedio**.
2. La **alta médica promedio tras la operación fue significativamente más rápida** en el grupo suplementado.
3. Plactive® PROGen **ayuda a acelerar la maduración de la plastia**. A los tres meses post-operatorios un 61.76% de pacientes del grupo suplementado se encontraban en estadio moderado-alto (grado 3-4), este estadio fue logrado únicamente por un 38.24% de los pacientes del grupo control.
4. Se observó una **radical reducción del consumo de analgésicos**, al final del estudio tan solo un 8.57% de los pacientes tomaban analgésicos y en el grupo control fueron un total de 50% de los pacientes.
5. Posteriormente a la cirugía, el dolor según la EAV ascendió significativamente en el grupo control, hecho que no sucedió en el grupo suplementado, lo que se traduce en un **empeoramiento del dolor en el grupo control en los primeros días post-quirúrgicos**. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos durante todo el periodo de recuperación.
6. Ambos grupos mostraron una mejoría significativa de la funcionalidad y del dolor respecto al basal, sin diferencias entre ambos, a excepción del **IKDC a los 60 días que fue mejor en el grupo suplementado**.
7. El tratamiento fue **más eficaz y mejor tolerado** en el grupo suplementado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Philips BB, Mihalko MJ. Arthroscopy of the lower extremity. In: Canale ST, Beaty JH, eds. *Campbell's Operative Orthopaedics*. 12th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2012: chap 51.
2. Honkamp NJ, Shen W, Okeke N, Ferretti M, Fu FH. Knee: Anterior cruciate ligament injuries in the adult. In: DeLee JC, Drez DJr, Miller MD, eds. *DeLee and Drez's Orthopaedic Sports Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2009: chap 23, section D.
3. Amy E, Micheo W. Anterior cruciate ligament tear: Knee and lower leg. In: Frontera WR, Silver JK, Rizzo TD Jr, eds. *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008: chap 55, section 7.
4. Sánchez M, Anitua E, López-Vidriero E, Andía I. The Future: Optimizing de Healing Environment in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Sports Med Arthrosc Rev* 2010 Marc 18 (1): 48-53.
5. Vogrin M. Effects of a platelet gel on early graft revascularization after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized, double-blind, clinical trial. *Eur Surg Res* 2010; 45 (2): 77-85.
6. Vogrin M. The effect of platelet-derived growth factors on knee stability after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective randomized clinical study. *Wien Klin Wochenschr* 2010 May; 122 Suppl 2: 9-5.
7. Trc T, Bohmova J. Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. Glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *Int Orthop*. 2011; 35: 341-348.
8. Reginster JY, Gillot V, Bruyere O, Henrotin Y. Evidence of nutraceutical effectiveness in the treatment of osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2000; 2: 472-477.
9. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001; 357: 251-256.
10. Moller I, Perez M, Monfort J, Benito P, Cuevas J, Perna C et al. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Osteoarthritis. Cartilage*. 2010; 18 Suppl 1:S32-40. Epub@2010 May 10.: S32-S40.
11. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann. Rheum. Dis*. 2010; 69: 1459-1464.
12. Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, Schwartz H, Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2008; 7: 3.
13. Bruyere O et al. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. *Complementary Therapies in Medicine*. 2012; 20: 124-130.
14. Schauss AG et al. Effect of the novel low molecular weight hydrolyzed chicken sternal cartilage extract, Biocell collagen, on improving osteoarthritis-related symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Agric. Food Chem*. 2012, 60: 4096-4101.
15. Llopis-Miró R et al. Eficacia y tolerancia de un condroprotector oral a base de ácido hialurónico y colágeno hidrolizado sobre la funcionalidad articular en individuos activos con artrosis de rodilla. *Apunts Med Esport*. 2012; 47 (173): 3-8.
16. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The Role of Growth Factors in Cartilage Repair. *Clin Orthop. Relat Res*. 2011.
17. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, Schonberger JP, Hoffmann J, Overdeest EP et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra. Corpor. Technol*. 2006; 38: 174-187.
18. Platelet-rich plasma compositions. Patent, EP2628484.

# PROGEN

PLACTIVE®

## INNOVACIÓN EN REGENERACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

PROGen es un complemento alimenticio innovador a base de un **Plasma rico en plaquetas (PRP)**, **HC-15 (Complejo de Ácido Hialurónico y Condroitín sulfato)**, **Vitamina C** y **Colágeno hidrolizado**.

- ▶ **Acelera la recuperación de lesiones**
- ▶ **Ayuda en la maduración de la plastia. Reduce el dolor**
- ▶ **Reduce** las sesiones de rehabilitación y el consumo de analgésicos

Composición cuantitativa	Por sobre
Complejo plasmático	300 mg
HC-15® • Ácido Hialurónico • Condroitín sulfato	25 mg 25 mg
Vitamina C	40 mg
Colágeno hidrolizado	2,5 g



- ALTO CONTENIDO EN PROTEÍNAS
- SIN GRASAS
- SIN AZÚCARES
- SIN GLUTEN

- ✓ **Fórmula innovadora patentada**
- ✓ **Único complejo plasmático oral del mercado**



1 sobre/día

De venta en centros especializados en salud



**OPKO Health Spain S.L.U.** Pl. Europa 13-15, Local 2, 08908 L'Hospitalet de Llobregat (Spain)

MK\_FO\_0381