

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Ensayo clínico aleatorizado para analizar la eficacia de un suplemento extraído de la membrana interna de la cáscara de huevo sobre el dolor articular en pacientes diagnosticados de artrosis

Autor:

Elena González Martínez

Director:

Francisco Javier López Román

Murcia, Mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Ensayo clínico aleatorizado para analizar la eficacia de un suplemento extraído de la membrana interna de la cáscara de huevo sobre el dolor articular en pacientes diagnosticados de artrosis

Autor:

Elena González Martínez

Director:

Francisco Javier López Román

Murcia, Mayo de 2020

TRABAJO FIN DE GRADO



DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: González Martínez	Nombre: Elena
DNI: 49197318L	Grado en Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Ensayo clínico aleatorizado para analizar la eficacia de un suplemento extraído de la membrana interna de la cáscara de huevo sobre el dolor articular en pacientes diagnosticados de artrosis	

El Dr. Francisco Javier López Román tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V.º B.º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 25 de Mayo de 2020

Fdo.: F. Javier López Román

1. AGRADECIMIENTOS

A mi tutor el Dr. Francisco Javier López Román por su profesionalidad, su paciencia y su apoyo. A todo el equipo de Investigación de la Cátedra de Fisiología y Medicina del Deporte de la UCAM por haberme enseñado a trabajar en equipo, a confiar en mí y acogerme como una familia. Me ha hecho crecer profesional pero por encima de todo personalmente.

A mis amigas y amigos por ser mi luz y felicidad.

A mi familia por su amor incondicional.

Y a Fernando, mi compañero de vida, le debo todo.

A todos ellos gracias, por haber formado parte de una gran etapa de mi vida y por los que formarán parte de las siguientes.

ÍNDICE

1. AGRADECIMIENTOS	9
2. ABREVIATURAS	13
3. RESUMEN	15
4. ABSTRAC	17
5. INTRODUCCIÓN	19
6. OBJETIVOS	23
6.1. OBJETIVOS PRINCIPAL	23
6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	23
7. MATERIALES Y MÉTODOS	25
7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	25
7.2. RECLUTAMIENTO Y PACIENTES	25
7.3. DESARROLLO DEL ESTUDIO	26
7.4. VARIABLES DEL ESTUDIO	27
7.4.1. Percepción subjetiva del dolor	27
7.4.2. Evaluación de la fuerza	28
7.4.3. Capacidad funcional	28
7.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	29
8. RESULTADOS	31
8.1. DIAGRAMA DE FLUJO	31
8.2. PERCEPCIÓN SUBJETIVA DEL DOLOR	32
8.3. EVALUACIÓN DE LA FUERZA	33
8.4. CAPACIDAD FUNCIONAL	34
8.5. SEGURIDAD	34
9. DISCUSIÓN	35
10. CONCLUSIÓN	39
11. BIBLIOGRAFÍA	41

2. ABREVIATURAS

OA: osteoartritis

WOMAC: Índice Western Ontario McMaster

EM: membrana interna de la cáscara de huevo

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

COX-2: ciclooxigenasa-2

DMOAD: fármacos modificadores de la enfermedad osteoartrítica

CRD: Cuaderno de datos

UCAM: Universidad Católica de Murcia

EVA: Escala Visual Analógica

3. RESUMEN

La artrosis es una enfermedad de larga evolución que a día de hoy no posee tratamiento definitivo, por lo que requiere de tratamientos sintomáticos que sean eficaces y seguros. Por ello realizamos este estudio con el fin de determinar la eficacia de un suplemento extraído de la membrana interna de la cáscara de huevo a dosis de 300 mg y 500mg comparados con un grupo control con placebo sobre el dolor articular de pacientes diagnosticados de artrosis durante un periodo de 60 días. Se llevó a cabo a través de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego y unicéntrico en el que fueron seleccionados 120 sujetos, de los cuales 75 fueron analizados. Las variables a evaluar fueron: la percepción subjetiva del dolor, la fuerza, la capacidad funcional y la seguridad. Los resultados mostraron que la ingesta del producto experimental mejora la percepción subjetiva del dolor con respecto al grupo control. En aquellos que tomaron el producto con dosis de 300 mg observamos una mejoría mayor del dolor que la observada en el grupo placebo, aunque esta no fue estadísticamente significativa ($p=0,063$). Sin embargo, el grupo con dosis de 500 mg con respecto al grupo placebo, sí tuvo mejora significativa ($p<0,001$). La prueba de fuerza confirmó que la mejoría funcional de los sujetos es dosis dependiente, por lo que a dosis de 500 mg sí hubo resultados estadísticamente significativos. Pese a estos resultados, no pudimos concluir que la ingesta del producto experimental mejore significativamente la capacidad funcional. Y aunque en el cuestionario WOMAC todos los grupos mejoraran significativamente con respecto al inicio del estudio, ningún grupo lo hizo en mayor medida con respecto a los demás. Por último, he de destacar que nuestro producto no mostró acontecimientos adversos afirmando que su consumo es seguro.

Palabras clave: artrosis, cáscara de huevo, dolor articular, Escala Visual Analógica, glucosamina, condroitina.

4. ABSTRAC

Osteoarthritis is a long-standing disease that now a days has not a definitive treatment, so it requires a symptomatic treatment which is effective and safe. For this reason, we carried out this study in order to determine the efficacy of a supplement extracted from the inner membrane of the eggshell at doses of 300 mg and 500 mg compared to a placebo control group on joint pain in patients diagnosed with osteoarthritis during a 60-day period. It was carried out through a randomized, controlled, double-blind and single-center clinical trial in which 120 subjects were selected, of whom 75 were analyzed. The evaluated variables were: subjective perception of pain, strength, functional capacity and safety. The results showed that the intake of the experimental product improves the subjective perception of pain in comparison with the control group. In those who took the product with a dose of 300 mg, we observed a greater improvement in pain than the observed improvement in the placebo group, although this was not statistically significant ($p = 0.063$). However, the 500 mg dose group had a significant improvement ($p < 0.001$) in contrast with the placebo. The strength test confirmed that the functional improvement of the subjects is dose dependent, so that when the dose was 500 mg there were statistically significant results. Despite these results, we could not conclude that the intake of the experimental product significantly improves the functional capacity. Although in the WOMAC test all the groups improved significantly with regard to the beginning of the study, no group stood out from the others. Finally, I have to emphasize that our product did not show adverse effects, concluding that its consumption is safe.

Key words: osteoarthritis, eggshell, joint pain, Visual Analog Scale, glucosamine, chondroitin.

5. INTRODUCCIÓN

La artrosis (también denominada osteoartrosis u osteoartritis)¹ es la patología articular más común en todo el mundo que puede afectar a una o varias articulaciones diartrodiales. Siendo la articulación de la rodilla la más frecuente². Se caracteriza por una degeneración progresiva de la matriz extracelular del cartílago hialino, esclerosis ósea subcondral y formación de osteofitos³. La osteoartritis (OA) se puede clasificar como primaria o idiopática y secundaria.

El principal síntoma es el dolor mecánico que suele ceder en reposo, es intenso al iniciar la movilización de la articulación y con los minutos cede o se alivia. El dolor puede acompañarse de rigidez transitoria matutina que con la evolución tiende a hacerse constante y progresiva, tumefacción y crepitación en el movimiento articular conduciendo a la deformidad, inestabilidad, discapacidad física y disminución de la calidad de vida^{2,4}.

A nivel mundial, se calcula que 300 millones de personas padecen artrosis y en España alrededor de 7 millones⁵. La OA se considera la primera causa de incapacidad permanente, la segunda causa de invalidez después de las enfermedades cardiovasculares y la tercera de incapacidad laboral temporal^{4,5}. Esto puede afectar negativamente tanto al bienestar físico como al mental, presentando mayor probabilidad de desarrollar síntomas depresivos^{2,6}. Es por ello la importancia de encontrar un tratamiento que mejore la calidad de vida de estos pacientes.

Actualmente, el coste medio anual para el Sistema Sanitario español es de 4.738 millones de euros (centrándose en artrosis de rodilla y cadera)⁵. Afirmando así el gran impacto social y económico.

Contrariamente a la equívoca percepción de la sociedad, la artrosis no está asociada únicamente con la vejez, puesto que más de la mitad de las personas con artrosis sintomática de rodilla tienen menos de 65 años^{2,5}. Algunos de los factores de riesgo que conducen a la OA son: la edad, siendo el factor de riesgo principal, la displasia de cadera, el pinzamiento femoroacetabular, la alineación anómala de las extremidades, los cuádriceps con fuerza muscular disminuida o la actividad deportiva de alta intensidad. Aunque la artrosis tiene una distribución mundial, se encuentran diferencias geográficas y étnicas. Por ejemplo, la menor

afectación de OA en cadera en el sudeste asiático^{6,7}. Otros de los factores de riesgo sería ser mujer, aunque la prevalencia se iguala en ambos sexos con el aumento de la edad², padecer alta densidad mineral ósea sistémica, lesiones o traumatismos, cirugías previas, la obesidad, la hiperlipidemia o niveles bajos de vitamina D. Por último, estudios recientes de genómica han identificado 21 loci asociados con la osteoartritis. Aunque este no es capaz de crear por sí mismo la artrosis⁶.

En el tratamiento en pacientes de edad avanzada se utiliza la reconstrucción articular a través de una artroplastia. Sin embargo, la artroplastia se considera un procedimiento de rescate. Por lo tanto, este tratamiento no se aplica a pacientes jóvenes incluso en aquellos con OA severa. Por ello, es necesario tratar la artrosis con intervenciones menos invasivas, como son los fármacos⁸. Entre las terapias farmacológicas se utilizan principalmente los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos o AINES específicos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) solos o en combinación. Pero estos solo reducen el dolor sin modificar la evolución de la enfermedad. También se utilizan otros tratamientos como las inyecciones de esteroides y ácido hialurónico. Pero todos estos tratamientos han demostrado una eficacia limitada y con un gran número de efectos adversos, afectando principalmente al sistema gastrointestinal y al cardiovascular⁹. Por esta razón, la investigación se ha centrado recientemente en un tratamiento que además de mejorar los síntomas de estos pacientes modifique la progresión de la enfermedad con mejores perfiles de seguridad y tolerabilidad, denominados fármacos modificadores de la OA (DMOAD). Estos trabajan ralentizando o incluso alterando la inflamación y el efecto destructivo sobre la articulación. Entre ellos se encuentran la glucosamina y la condroitina, estos son compuestos que se encuentran de forma natural en el cuerpo funcionando como sustratos principales en la biosíntesis de proteoglicanos, esenciales para el funcionamiento de la articulación^{3,8}. En la artrosis, las metaloproteinasas de matriz y agreganasas producidas por las células sinoviales inflamadas y los condrocitos enfermos resultan en una degradación del colágeno y de los proteoglicanos⁸. Puesto que en la OA se degradan estos proteoglicanos, el suplemento de glucosamina y condroitina, solas o en combinación, se comercializan ampliamente como tratamientos alternativos para el tratamiento del dolor en la OA^{8,9}.

Para evitar los numerosos efectos adversos de los tratamientos actuales para la OA muchos pacientes han recurrido a medicamentos alternativos como son los nutraceuticos⁹. Los nutraceuticos son productos de origen natural, presentado de forma no alimenticia (pildoras, capsulas, polvo, etc.), de una sustancia natural bioactiva concentrada, presente normalmente en los alimentos y que, tomada en una dosis mayor a la existente en esos alimentos, son beneficiosas para la salud mejorando una o más funciones fisiológicas y la calidad de vida. Incluso puede llegar a modular, abolir o aumentar una respuesta celular. La característica principal de lo nutraceuticos es la capacidad preventiva y/o terapeutica definida, aportando reproducibilidad, calidad, seguridad y eficacia al consumidor^{10,11,12}.

El alto contenido de componentes bioactivos y la biodegradabilidad de la membrana interna de la cáscara de huevo (EM) han proporcionado un uso potencial para aplicaciones clínicas y nutraceuticas, convirtiéndose en el fundamento de numerosos estudios como tratamiento sintomático de la artrosis¹³.

A ello hay que añadir que se producen toneladas de cáscaras de huevo al año, un gran gasto financiero y un impacto ambiental que podrían beneficiar a millones de personas a través su uso alternativo para este tratamiento.

La membrana aislada se hidroliza parcialmente y se mezcla en seco para producir una membrana de cáscara de huevo natural 100% pura (NEM®)^{9,14}. Esta membrana de cáscara de huevo está compuesta principalmente de proteínas fibrosas como el colágeno (tipos I, V y X). Además contienen otros componentes como glicosaminoglicanos (como el sulfato de dermatán y el sulfato de condroitina), hexosaminas (como la glucosamina), hexosas y fucosa, ácido hialurónico, ácido siálico, desmosina, isodesmosina, ovotransferrina, lisil oxidasa y lisozima^{9,14,15,16}. Es importante destacar que la membrana de huevo presenta una estructura fibrosa natural en forma de red, donde sus componentes y estructura son similares a los de la matriz extracelular (esencial para regular la actividad y la función articular)¹⁵. Numerosos estudios han demostrado que la EM conduce a una reducción en la producción de procitoquinas inflamatorias, como la interleucina-1 beta y el factor de necrosis tumoral alfa tanto in vitro como in vivo, demostrándose una disminución del dolor articular e incluso de la rigidez¹³.

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVOS PRINCIPAL

- Analizar la eficacia de un suplemento extraído de la membrana interna de la cáscara de huevo sobre el dolor articular en pacientes diagnosticados de artrosis tras un periodo de tratamiento de 60 días.

6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar las modificaciones producidas en la escala visual analógica sobre el dolor articular tras la ingesta del producto experimental durante 60 días.
- Determinar la evolución de la fuerza isométrica e isocinética tras la ingesta del producto experimental durante 60 días.
- Valorar la capacidad funcional de los sujetos tras la ingesta del producto experimental durante 60 días.
- Evaluar la seguridad del producto experimental y los posibles efectos adversos que puedan tener lugar durante el estudio.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, unicéntrico y con tres ramas paralelas en función de la consumición del producto (placebo, producto experimental con dosis de 300 mg y producto experimental con dosis de 500 mg). Fue realizado en la Universidad Católica de Murcia (UCAM). La aleatorización se llevó a cabo por parte del investigador principal a través de un generador informático de números aleatorios (Epidat v.4.1). Se asignó un código a cada sujeto para pertenecer a uno de los tres grupos realizando un doble ciego. Todos los productos fueron idénticos, por lo que se le asignó un número diferente a cada producto. Así pues, no fue necesario el enmascaramiento.

7.2. RECLUTAMIENTO Y PACIENTES

Los participantes fueron reclutados a través de los medios de comunicación y redes sociales presentes en la UCAM. Los criterios de inclusión en los sujetos seleccionados fueron: ser hombre o mujer con edad superior a 18 años diagnosticados de artrosis con grados funcionales I-III según los criterios modificados del Colegio Americano de Reumatología, asociados a un dolor persistente de rodilla relacionado con la artrosis, junto con una puntuación inicial de al menos 30 mm en la escala de EVA, además de no estar siendo tratados con medicamentos narcóticos, antiinflamatorios esteroideos ni inmunosupresores. Para llevar a cabo el estudio, los sujetos no debían cumplir ninguno de los criterios de exclusión: padecer enfermedades graves, terminales o enfermedades inflamatorias crónicas que afectan al aparato músculo-esquelético, estar en tratamiento con glucosamina, sulfato de condroitina, colágeno o infiltraciones de hialurónico o cualquier suplemento indicado para la articulación durante el estudio, tener un índice de masa corporal superior a 32, ser alérgico a los huevos, mujeres embarazadas o lactantes, falta de voluntad o la incapacidad de cumplir con los procedimientos y los sujetos cuya condición no les hace elegibles para el estudio. Todos los pacientes dieron su consentimiento

informado por escrito y se les informó que podían retirarse en cualquier momento. En caso de abandono o pérdida pre-randomización, quedó recogido en el cuaderno de recogida de datos (CRD).

7.3. DESARROLLO DEL ESTUDIO

El estudio se dividió en la realización de 3 visitas por parte de los sujetos al centro de Investigación. Visita 1 (reclutamiento, 10 días antes del inicio de la fase experimental), visita 2 (inicio fase experimental), visita 3 (final fase experimental a los 60 días). La fase experimental se desarrolló a lo largo de 60 días. Al inicio se les asignó uno de los productos del estudio (cápsulas con placebo, 300 mg o 500 mg de membrana interna de cáscara de huevo) que consumieron durante este tiempo por vía oral, 1 cápsula/día con intervalo de 24 horas entre ellas. Las cápsulas las tomaron cada sujeto en su domicilio, por lo que el control de cumplimiento se hizo mediante la devolución de los envases llenos (sin usar), que fue contabilizado por el equipo de investigación.

En la visita 2 y 3 se llevó la siguiente metodología: a la llegada al centro de investigación el sujeto rellenaba el CRD y se le administraba o recogía el producto. Rellenaron la escala EVA y tras ello comenzaron los test físicos. Realizaron un calentamiento de 5' en bicicleta estática, sentadillas, flexo-extensión de tobillo desde de pie, estiramiento de la parte posterior de la pierna de forma dinámica y estiramiento de cuádriceps activo. De cada ejercicio se realizaron 15 repeticiones y en ejercicios bilaterales 30 repeticiones. Y tras el calentamiento se llevaron a cabo las pruebas de dinamometría isocinética e isométrica. En la visita 2 se ejecutaron las pruebas dos veces, siendo la primera de familiarización.

En cada visita fueron recogidos los acontecimientos adversos acaecidos durante el estudio y se registró para documentar la tolerabilidad del producto. Además, el protocolo del estudio de investigación fue enviado al Comité de Ética de la UCAM y que aprobó.

El procedimiento y mediciones en cada una de las visitas se muestran en la siguiente figura:

Seguimiento	VISITA 2	VISITA 3
Hª clínica	X	
Criterios inclusión/exclusión.	X	
Consentimiento informado	X	
Aleatorización.	X	
Entrega de producto	X	
Recogida del producto sobrante		X
Escala Visual Analógica	X	X
Dinamometría isocinética	X	X
Test Funcionales	X	X
Medicación analgésica concomitante	X	X
Adherencia al producto		X
Acontecimientos adversos		X

Tabla 1. Seguimiento de las visitas 2 y 3.

7.4. VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable principal del estudio fue evaluar la eficacia de un suplemento extraído de la membrana interna de la cáscara de huevo sobre el dolor articular de pacientes diagnosticados de artrosis después de un periodo de tratamiento de 60 días.

7.4.1. Percepción subjetiva del dolor

Para evaluar la variable principal es esencial registrar la intensidad del dolor articular a través de la escala visual analógica (EVA). Para representar el dolor, el sujeto debía dibujar una línea vertical sobre una línea horizontal de 10 cm donde el principio era “nada de dolor” y el final “el peor dolor imaginable”. Se representa según: Valores inferiores a 4 (dolor leve-moderado), valor entre 4 y 6 (dolor moderado-grave) y superiores a 6 (dolor muy intenso). La EVA se recogió a lo largo de las 8 semanas al levantarse de la cama y el día de la valoración isocinética antes de su realización (visita 2 y 3).

7.4.2. Evaluación de la fuerza

La evaluación de la fuerza se hizo mediante dinamometría isométrica e isocinética. Se utilizó el Dinamómetro Isocinético Biodex System 3 (Biodex Medical System, Shirley, New York, USA). Antes del inicio del test los sujetos tuvieron que realizar un calentamiento.

7.4.2.1. Dinamometría Isocinética

Se evaluó la fuerza isocinética concéntrica de extensión y flexión en las articulaciones de rodilla. Se llevó a cabo el protocolo para el desarrollo de esta prueba realizada durante las visitas 2 y 3. Consistía en 5 repeticiones máximas de flexión y extensión completa de rodilla a una velocidad de 60° seg⁻¹. El sujeto debía hacer los movimientos tan rápido y fuerte como fuera posible. Las variables analizadas fueron: el torque pico isocinético, trabajo, potencia media, trabajo total de la repetición máxima y fatiga total.

7.4.2.2. Dinamometría Isométrica

Se evaluó la fuerza isométrica de la rodilla. Este test se realizó tras la dinamometría isocinética. La prueba consistía en ejecutar la máxima fuerza con una resistencia y rango de movimiento constante donde la palanca del dinamómetro no permitía mover la pierna al sujeto. Se realizaron 3 repeticiones en la que la fuerza se mantenía durante 5", con descanso entre repeticiones de 30. Las variables analizadas fueron: torque pico isométrico y torque pico promedio isométrico.

7.4.3. Capacidad funcional

7.4.3.1. WOMAC (Índice Western Ontario McMaster)

Utilizado para evaluar el dolor, la rigidez y la funcionalidad de la articulación de rodilla. Este test lo rellenaron antes de cada una de las evaluaciones de la fuerza, es decir, en la visita 2 y 3.

7.5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se realizó un análisis descriptivo (media y desviación estándar) de todas las variables, en condiciones basales y de su evolución para cada uno de los grupos. Para el estudio comparativo entre grupos en estado basal, las variables cuantitativas fueron analizadas a través de t-Student y las variables cualitativas mediante Chi-cuadrado cuando los valores esperados lo permitieron y mediante test de Fisher en caso contrario. Con lo referente a las diferencias entre los grupos (experimentales y control) en la evolución de las variables realizamos un análisis de varianza para medidas repetidas con un factor intrasujeto (tiempo: basal y final) y un factor intersujeto (producto: productos experimentales y producto placebo). Todas las pruebas se llevaron a cabo con un intervalo de confianza del 95% y un valor P de 0.05 o menos cuyo valor indicaba significación estadística. En análisis estadístico utilizado fue el software informático SPSS 21.0.

8. RESULTADOS

8.1. DIAGRAMA DE FLUJO

Iniciaron el estudio 120 sujetos de los cuales 40 fueron excluidos por incumplimiento de los criterios de selección. Los 80 sujetos restantes fueron aleatorizados en los tres grupos a estudio. Durante el estudio se perdieron en el seguimiento 1 sujeto del grupo placebo, 3 sujetos del grupo experimental dosis de 300 mg y 1 sujeto del grupo experimental dosis de 500 mg debido a motivos personales y por no acudir a las visitas programadas. Finalmente fueron analizados 75 sujetos.

Al grupo placebo pertenecieron 26 participantes con una media de $41,31 \pm 14,36$ años, de los cuales 10 sujetos (38,5%) eran hombres y 16 (61,5%) mujeres. En el grupo experimental de dosis de 300 mg, la media de edad fue de $37,38 \pm 13,29$ años, siendo 12 hombres (50%) y 12 mujeres (50%). Por último, el grupo experimental de 500 mg de dosis, tenían de media $36,36 \pm 13,54$ años, siendo 14 hombres (56%) y 11 mujeres (44%). La media de edad de las personas que participaron en el estudio fue de $38,40 \pm 13,54$ años, y con respecto al género, participaron 36 hombres (48%) y 39 mujeres (52%).

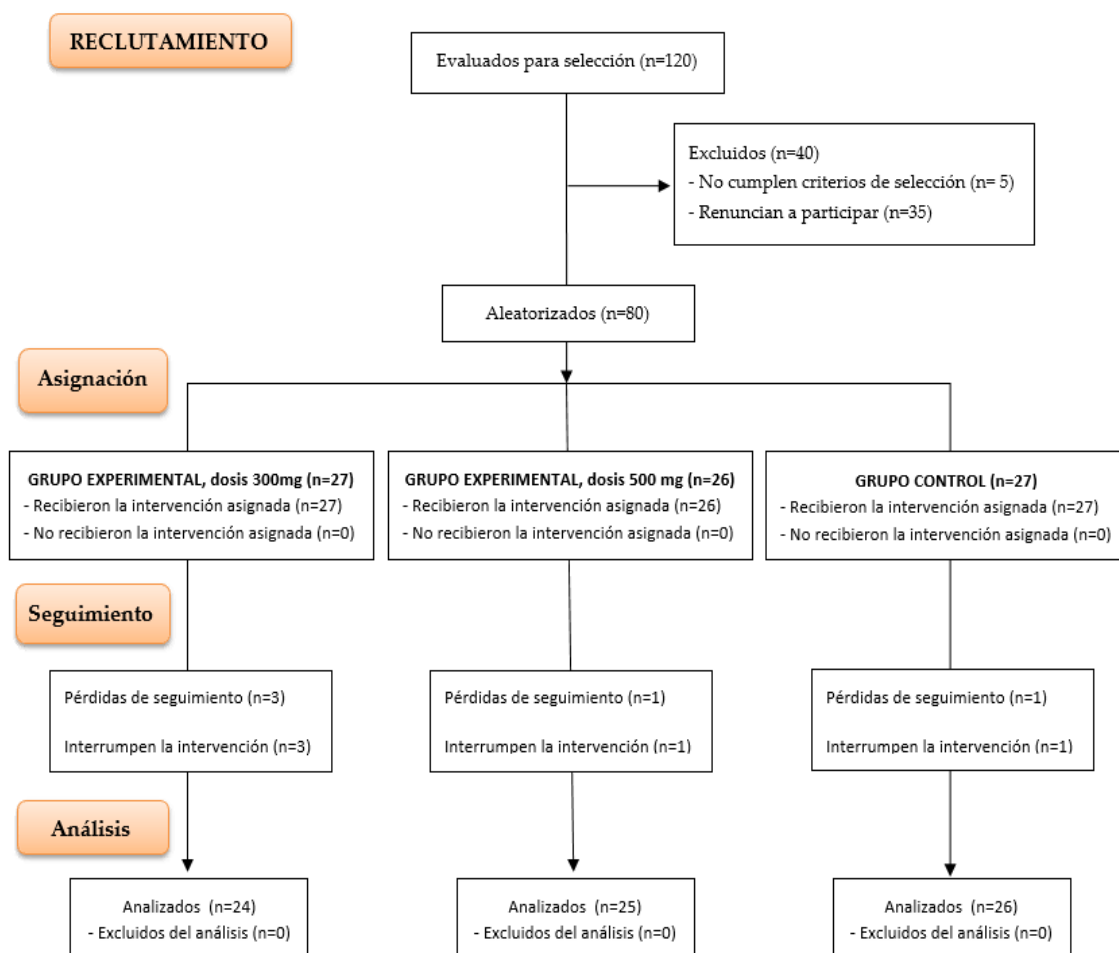


Ilustración 1. Diagrama de Flujo.

8.2. PERCEPCIÓN SUBJETIVA DEL DOLOR

Los sujetos que consumieron el producto experimental durante 60 días mejoraron la puntuación en la escala visual analógica inicial y final sobre la percepción subjetiva del dolor con respecto al grupo control (placebo). En aquellos que tomaron el producto con dosis de 300 mg observamos una mejoría mayor del dolor que la observada en el grupo placebo, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,063$). Sin embargo, el grupo con dosis de 500 mg con respecto al grupo placebo, si tuvo mejora significativa ($p<0,001$).

Producto	Inicial		Final		Δ	P	P prod x tiempo
	Media	D.T.	Media	D.T.			
Placebo	4,90	1,48	3,64	1,40	-1,269	0,001	
Exp 300 mg	4,67	1,37	2,25	1,66	-2,417	0,001	0,001
Exp 500 mg	5,42	1,48	1,90	1,78	-3,520	0,001*	

Tabla 2. Resultados iniciales y finales de la EVA.

Con respecto al EVA semanal, ambos grupos con producto experimental (300 mg y 500 mg) tuvieron mejoras en la percepción de dolor, siendo el grupo de dosis de 500 mg el que obtuvo una mayor mejoría del dolor con respecto al grupo placebo.

Producto	Basal		Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4		Semana 5		Semana 6		Semana 7		Semana 8		Δ	P	P prod x tiempo
	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.	Media	D.T.			
Placebo	4,75	1,16	4,74	1,72	4,62	1,93	4,52	2,27	4,43	1,88	4,31	2,27	4,13	2,21	4,19	2,29	3,91	2,16	-0,835	0,718	
Exp 300 mg	4,69	1,18	4,37	1,45	3,99	1,47	3,77	1,41	3,89	1,17	3,53	1,41	3,62	1,42	3,32	1,57	3,13	1,43	-1,559	0,002	0,004
Exp 500 mg	5,23	1,32	4,93	1,55	4,30	1,74	4,08	1,70	3,84	1,68	3,65	1,81	3,40	1,71	3,23	1,59	2,98	1,51	-2,250	0,001*	

Tabla 3. Resultados de la EVA semanal.

8.3. EVALUACIÓN DE LA FUERZA

Según las variables analizadas en la dinamometría isocinética se observó que los resultados en la extensión de rodilla a 60 ° no fueron significativos en ninguno de los grupos a estudio (placebo, 300 mg y 500 mg). Por el contrario, los resultados de las variables analizadas en la flexión de rodilla a 60 ° fueron significativos para los grupos experimentales de 300 mg y 500 mg excepto la fatiga total que no resultó significativo en ningún grupo. En la flexión de rodilla a 60 ° todas sus variables fueron significativas para el grupo con dosis de 500 mg. Con respecto a los resultados de las variables de la dinamometría isométrica, tanto torque pico como torque pico promedio isométrico fueron significativos en el grupo de 500 mg, afirmando la mejoría de estas variables cuando se realizaba

la toma del producto de 500 mg. En conclusión, la ingesta del producto en experimentación ha demostrado una mejoría en la fuerza de los sujetos de forma significativa en aquellos que ingirieron la dosis de 500 mg, mientras que aquellos que consumieron dosis de 300 mg presentan una mejoría no significativa. Por tanto, podemos afirmar que la mejoría funcional de los sujetos es dosis dependiente.

8.4. CAPACIDAD FUNCIONAL

A pesar de que en el cuestionario WOMAC todos los grupos mejoraron significativamente con respecto al inicio del estudio, al comparar la evolución de los tres grupos, no se observaron diferencias significativas ($p=0,183$) como para establecer que el producto mejore la capacidad funcional.

Producto	Inicial		Final		Δ	P	P prod x tiempo
	Media	D.T.	Media	D.T.			
Placebo	25,96	13,42	20,32	13,17	-5,640	0,007	
Exp 300 mg	26,29	15,81	16,04	12,28	-10,250	0,001	0,183
Exp 500 mg	24,80	10,92	14,52	10,20	-10,280	0,001	

Tabla 4. Resultados de la capacidad funcional a través del cuestionario WOMAC.

8.5. SEGURIDAD

No se evidenciaron acontecimientos adversos relacionados con la ingesta del producto en ninguno de los sujetos del estudio. Por lo tanto, podemos concluir que la ingesta del producto es segura.

9. DISCUSIÓN

La osteoartritis es la patología articular más común en todo el mundo considerándose la primera causa de incapacidad permanente en la población. Es por ello la necesidad de encontrar un fármaco que alivie el dolor articular sin causar los efectos secundarios que puedan presentar los AINES. Esto es de gran importancia puesto que la osteoartritis es una enfermedad que requiere tratamiento a largo plazo, y de esta manera evitaremos efectos adversos durante muchos años. Aliviando este dolor ayudamos a la población a mantenerse activos, lo que es de gran relevancia para otros aspectos de la salud para prevenir los cambios musculoesqueléticos como consecuencia de la inmovilidad¹⁷. Este ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de la membrana interna de la cáscara de huevo en el dolor articular en sujetos con artrosis durante 60 días. Los resultados de nuestro estudio fueron significativos sugiriendo que NEM® es efectivo y seguro para el tratamiento del dolor articular, no registrando ningún efecto adverso. En los resultados encontramos que hay una reducción de la percepción subjetiva del dolor en los sujetos que consumieron 300 mg del producto obteniendo una mejoría con respecto al placebo y aquellos que consumieron 500 mg del producto consiguieron una mejora significativamente mayor que la evaluada en el grupo placebo y en el grupo de 300 mg.

Nuestros resultados se alinean con el resultado de otros ensayos clínicos previos, entre los que encontramos un ensayo clínico unicéntrico realizado en una población italiana en la que se evaluó la eficacia y seguridad de NEM® oral 500 mg como tratamiento para el dolor y la rigidez asociados con la osteoartritis moderada de rodilla durante 4 semanas¹⁴. A pesar de que utilizó un número inferior de sujetos que en nuestro estudio ($n=25$) y con un periodo menor de tiempo, se demostró que la suplementación con NEM® produce una respuesta significativa al tratamiento reduciendo significativamente el dolor y la rigidez a los 10 días (40.6%, $p < 0.001$) y continuó mejorando a través de 30 días (66.4%, $p < 0.001$). Además, dio como resultado una reducción del uso de los analgésicos. Otro de ellos es el llevado a cabo en un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que se realizó a 67 sujetos para evaluar la eficacia y seguridad de NEM® 500 mg como tratamiento para el

dolor y la rigidez asociados con la osteoartritis de la rodilla a los 10, 30 y 60 días⁹. Se observó de igual manera una respuesta estadísticamente significativa tanto para el dolor como para la rigidez, pero no mejoró significativamente para la función y los puntajes generales de WOMAC. Tampoco nuestros estudios fueron capaces de afirmar que la ingesta de nuestro producto mejore la capacidad funcional. Este estudio observó un beneficio adicional, al igual que el estudio en la población italiana, de una reducción del uso de AINES y con ello sus efectos secundarios. Podemos comparar los resultados además con un estudio multicéntrico que se llevó a cabo en la población alemana que además de valorar el dolor y la rigidez de la osteoartrosis de rodilla evaluó la articulación de la cadera durante 60 días obteniéndose resultados estadísticamente significativos¹⁸. Tanto en este estudio como en el anterior se vio una mejora desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar los 60 días con una mejoría creciente, aunque debido a que fue un estudio abierto pudo haber un efecto placebo. Por último, comparar nuestro estudio con un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo que utilizó un suplemento dietético de hidrosilato de membrana de huevo de pollo soluble en agua (BiovaFlex®)¹³ con una dosis inferior a nuestro estudio, siendo de 450 mg diarios para evaluar la función y la movilidad de la rodilla en una muestra y un periodo superior al nuestro, de 88 sujetos durante 12 semanas. Este estudio a diferencia del nuestro, pudo confirmar una mejoría significativa en el test de WOMAC normalizado en el día 5 ($P < 0.05$) concluyendo que el producto mejoró significativamente la capacidad física individual promedio (distancia y capacidad para caminar) y redujo la rigidez al quinto día de suplementación manteniéndose durante las 12 semanas. Ninguno de estos estudios evidenció eventos adversos afirmando ser un producto seguro y bien tolerado.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio encontramos un número reducido de sujetos ($n=80$) pero con una tasa de abandono relativamente baja del 6'25%, siendo finalmente analizados 75 sujetos. Por lo que un estudio de seguimiento más amplio con un mayor número de sujetos nos permitiría determinar qué sujetos se beneficiarían más de la membrana interna de la cáscara de huevo y si una cantidad mayor del producto obtendría mejores resultados.

Otra de las limitaciones que encontramos en nuestro estudio es no haber analizado biomarcadores relacionados con la inflamación o daño del hueso o

cartilago. Los estudios futuros pueden considerar agregar marcadores objetivos para demostrar la eficacia de nuestro producto. Adicionalmente la distribución de los sujetos entre los diferentes grupos es desigual en mujeres y hombres, lo que podría considerarse una limitación, pero sabemos que la osteoartritis es más frecuente en mujeres, dificultando esta distribución. Sin embargo, nuestro estudio ha introducido un mayor número de sujetos que la mayoría de los estudios mencionados y un grupo control con placebo que ha proporcionado mayor información con una mejor calidad estadística de los resultados.

10. CONCLUSIÓN

- La ingesta del producto experimental mostró una mejora en la puntuación de la escala visual analógica sobre el dolor articular de los sujetos con respecto al grupo control. Aquellos que tomaron una dosis de 300 mg obtuvieron una mejoría sobre el grupo placebo y los que consumieron 500 mg adquirieron una mejoría significativamente mayor que el grupo de 300 mg y placebo.
- La ingesta del producto experimental afirmó una mejora de la limitación funcional observada a través de la prueba de fuerza. A dosis de 500 mg hubo unos resultados estadísticamente significativos, sin embargo, no sucedió para la dosis de 300 mg que a pesar de presentar una mejoría no fue significativa. Tampoco fue significativa para el grupo placebo. Confirmándose así que la limitación funcional es dosis dependiente.
- Pese a estos resultados, no pudimos concluir que la ingesta del producto experimental mejore significativamente la capacidad funcional. A pesar de que en el cuestionario WOMAC todos los grupos mejoraran con respecto al inicio del estudio, ningún grupo lo hizo en mayor medida con respecto a los demás.
- Por último, he de destacar que la ingesta de la membrana interna de la cáscara de huevo durante 60 días no mostró acontecimientos adversos en ninguno de los sujetos del estudio afirmando que su consumo es seguro.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Castellano JA, Román JA, Rosas JC. Enfermedades reumáticas: Actualización SVR [Internet]. Sociedad Valenciana de Reumatología. Valencia: Ibáñez & Plaza Asociados s.l.; 2008. [Actualizado 2013; citado 22 Dic 2019]. Disponible en: <https://svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-21-Artrosis.pdf>
2. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB et al. Osteoarthritis. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2016 [citado 23 Dic 2019]; 13(2):16072. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734845>
3. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res [Internet]. 2018 [citado 12 Ene 2020]; 13(1):170. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29980200>
4. Vaquero Martín FJ. Manual del Residente de C.O.T. de la SECOT. [Internet]. Edición II. SECOT; 2014. [Citado 17 Ene 2020]. Disponible en: https://unitia.secot.es/web/manual_residente/CAPITULO%2040.pdf
5. Oafi foundation [Internet]. [Consultado 19 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.oaifoundation.com/que-es-la-artrosis/>
6. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. Curr Opin Rheumatol [Internet]. 2018 [citado 22 Ene 2020]; 30(2):160-167. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29227353>
7. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H et al. Osteoarthritis. Lancet [Internet]. 2015 [citado 7 Feb 2020]; 386(9991):376-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748615>

8. Vasiliadis HS, Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. World J Orthop [Internet]. 2017 [citado 9 Feb 2020]; 8(1):1-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28144573>
9. Ruff KJ, Winkler A, Jackson RW, DeVore DP, Ritz BW. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. Clin Rheumatol [Internet]. 2009 [citado 10 Feb 2020]; 28(8):907-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eggshell+membrane+in+the+treatment+of+pain+and+stiffness+of+osteoarthritis+of+the+knee%3A+a+randomized%2C+multicenter%2C+double-blind%2C+placebo-controlled+clinical+study>
10. Secardiologia.es [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Cardiología; 2007 [citado 23 Feb 2020]. Disponible en: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/libros/2007-sec-monografia-nutraceuticos.pdf>
11. Nutraceuticamedica.org [Internet]. La Coruña: Quesada JA; [citado 1 Mar 2020] Disponible en: <http://www.nutraceuticamedica.org/definicion.htm>
12. Senmo.org [Internet]. Sociedad española de nutrición y medicina ortomolecular. [Citado el 4 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.senmo.org/index.php/nosotros/19-senmo/385-que-es-un-nutraceutico>
13. Hewlings S, Kalman D, Schneider LV. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Prospective Clinical Trial Evaluating Water-Soluble Chicken Eggshell Membrane for Improvement in Joint Health in Adults with Knee Osteoarthritis. J Med Food [Internet]. 2019 [citado 6 Mar 2020]; 22(9):875-884. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31381494>
14. Brunello E, Masini A. NEM® brand eggshell membrane effective in the treatment of pain and stiffness associated with osteoarthritis of the knee in an Italian Study Population. Int J Clin Med [Internet]. 2016 [citado 7 Mar 2020];

7(1):169–175.

Disponible

en:

<https://www.scirp.org/journal/paperinformation.aspx?paperid=63996>

15. Chen X, Zhu L, Wen W, Lu L, Luo B, Zhou C. Biomimetic mineralisation of eggshell membrane featuring natural nanofiber network structure for improving its osteogenic activity. *Colloids Surf B Biointerfaces* [Internet]. 2019 [citado 10 Mar 2020]; 179:299-308. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biomimetic+mineralization+of+egg+shell+membrane+featuring+natural+nanofiber+network+structure+for+improving+its+osteogenic+activity>

16. Ruff KJ, DeVore DP, Leu MD, Robinson MA. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders. Results from two open-label human clinical studies. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2009 [citado 22 Mar 2020]; 4: 235–240. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697588/>

17. Ruff KJ, Morrison D, Duncan SA, Back M, Aydogan C, Theodosakis J. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2018 [citado 24 Marzo 2020]; 13: 285–295. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5822842/>

18. Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *J Arthritis* [Internet]. 2014 [citado 26 Mar 2020]; 3(3):136. Disponible en:

<https://www.iomcworld.org/open-access/nem-brand-eggshell-membrane-effective-in-the-treatment-of-pain-associated-with-knee-and-hip-osteoarthritis-2167-7921.1000136.pdf>

