

# Ácido ortosilícico estabilizado con colina, aplicaciones de un suplemento oral en dermatología

Maria Rosa Gaviglio, Mario Remi Calomme

## RESUMEN

*Varios ensayos clínicos han investigado el uso del ácido ortosilícico estabilizado con colina como suplemento oral para mejorar la calidad de la piel, el cabello y las uñas. Se ha demostrado que este complejo específico de ácido ortosilícico y colina estimula la síntesis de colágeno y protege la red de colágeno en el tejido conectivo. Se encontró que las mujeres con piel fotoenvejecida que tomaron ácido ortosilícico estabilizado con colina presentaron una mejoría en el microrelieve y la elasticidad de la piel. Además, se ha demostrado que la fragilidad de las uñas y las propiedades de tracción del cabello mejoran después de usar ácido ortosilícico estabilizado con colina. Se han informado otros beneficios del ácido ortosilícico estabilizado con colina en ensayos clínicos relacionados con la salud ósea, articular y de las encías.*

## PALABRAS CLAVE

Colágeno, ácido ortosilícico estabilizado con colina, envejecimiento, piel, cabello, uñas, huesos, articulaciones, encías.

Maria Rosa Gaviglio  
Studio Dermatologico Gaviglio  
20121 Milán ITALIA

Mario Remi Calomme  
Bio Minerals N.V.  
Research & Development  
B-9070 Destelbergen  
BÉLGICA

## INTRODUCCIÓN

El ácido ortosilícico estabilizado con colina (nombre comercial ch-OSA®) es un complejo específico de colina con ácido ortosilícico que se utiliza en suplementos dietéticos. Los beneficios para la salud de la ch-OSA® se han documentado en ensayos clínicos y son respaldados por estudios en animales.

Estos estudios demuestran que el complejo ch-OSA® activa vías biológicas que generan y protegen el colágeno. El colágeno es una proteína fibrosa, esencial para la integridad estructural y las propiedades biomecánicas del tejido conectivo, y está presente en grandes cantidades en la piel, los huesos y las articulaciones. A partir de los 21 años, el colágeno de la piel disminuye de forma lineal en un 1% por año (1), lo que hace que disminuya el grosor y la elasticidad de la piel (2).

Los cambios posmenopáusicos son aún más dramáticos. Se produce una pérdida del 30% del colágeno cutáneo en los primeros 5 años (3) y una disminución anual de la elasticidad de la piel del 0,55% (4).

La elasticidad está correlacionada con la profundidad de las arrugas, lo que sugiere que la formación de arrugas se debe principalmente a la pérdida de elasticidad (5). Es importante destacar que la disminución posmenopáusica del colágeno cutáneo se correlaciona con la disminución de la densidad mineral ósea relacionada con la edad (6).

El presente artículo analiza el uso potencial de la ch-OSA® como suplemento oral en dermatología, sus mecanismos de acción y otros beneficios para la salud fuera del campo de la dermatología.

## **Aplicación de la ch-OSA® en dermatología**

Varios estudios clínicos reportan efectos antienvjecimiento positivos de la ch-OSA® en la piel, el cabello y las uñas cuando se administra como suplemento oral (**Tabla 1**).

### **Piel**

La Universidad de Bruselas en Bélgica realizó un ensayo clínico (7) para evaluar el efecto de la ch-OSA® en la piel fotoenvejecida. El fotoenvejecimiento es el resultado de la exposición crónica a la radiación ultravioleta (p. ej., el sol, las camas de bronceado) superpuesta al envejecimiento cronobiológico (intrínseco). La piel fotoenvejecida se caracteriza por cambios importantes en la dermis, es decir, una marcada disminución del colágeno, los glicosaminoglicanos y los proteoglicanos combinada con la degeneración de las fibras elásticas (elastosis), lo que da lugar a una superficie cutánea áspera y correosa con muchas arrugas finas y gruesas. Por lo general, en la piel fotoenvejecida se observa una disminución en la elasticidad debido a degradación de la malla de fibras de colágeno y elastina de la dermis. Con el tiempo, estos cambios también ocurren en el envejecimiento cronobiológico normal, por lo que el fotoenvejecimiento es un modelo valioso para estudiar productos antienvjecimiento. En el ensayo clínico, 50 mujeres sanas de entre 40 y 65 años, con signos evidentes de fotoenvejecimiento, fueron distribuidas aleatoriamente a un grupo que recibió ch-OSA® o a un grupo de placebo. Se indicó a las participantes que no cambiaran su régimen dietético y cosmético diario durante el estudio. Además, se les prohibió usar cualquier terapia dermatológica o antienvjecimiento.

Se utilizaron métodos no invasivos y validados para evaluar la rugosidad cutánea con réplicas de piel (Visiometer, Courage-Khazaka, Alemania) y la elasticidad cutánea midiendo la anisotropía mecánica (Reviscometer, Courage-Khazaka, Alemania). La cuantificación del microrelieve cutáneo es un método estándar para medir la profundidad de las líneas finas y las arrugas, e incluye parámetros típicos como la rugosidad máxima (Rm), es decir, la profundidad de la arruga principal (8).

La anisotropía mecánica de la piel es un parámetro indirecto de su elasticidad (9). Los participantes también evaluaron la gravedad de la fragilidad del cabello y las uñas en una escala numérica de 4 puntos. Después de 20 semanas, la profundidad de la arruga principal mejoró significativamente en el grupo ch-OSA® en un 19%, pero siguió disminuyendo en el grupo placebo en un 11%, lo que resultó en una mejora general del 30% (**Figura 1a**). El microrelieve de la piel joven se caracteriza por un patrón multidireccional de líneas. Cuando la piel envejece, las líneas se hacen más profundas y se orientan en una única dirección dominante (8). Estos cambios en el microrelieve reflejan el deterioro continuo con la edad de la estructura de colágeno subyacente en la dermis. Se encontró que las mujeres que tomaron ch-OSA® tenían, después de 20 semanas, un patrón de líneas de la piel más multidireccional en comparación con el inicio del estudio (línea de base), que se asemejaba a la piel “más joven” debido a un entramado de colágeno más denso en la dermis (**Figura 2**).

La elasticidad de la piel, medida como anisotropía mecánica, aumentó significativamente en el grupo ch-OSA® en comparación con el grupo placebo, es decir, se observó una mejora del 89% en el grupo ch-OSA® con respecto al placebo (**Figura 1b**).

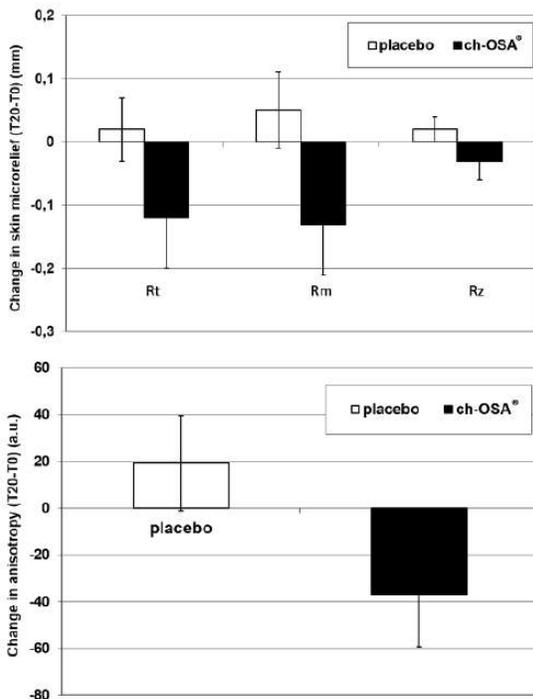
Los investigadores explicaron que la reducción en las líneas finas y la mejora en la elasticidad de la piel se debió a una regeneración o síntesis de novo de fibras de colágeno, es decir, la ch-OSA® activó las vías de colágeno, produciendo una estructura de colágeno más densa en la dermis y una mejor calidad de la piel. Un estudio con animales de la Universidad de Amberes (Bélgica) (10) aporta pruebas en este sentido. Se administró a animales jóvenes ch-OSA® o un placebo en la dieta y se analizaron biopsias de piel elegidas al azar para determinar el contenido de hidroxiprolina. La hidroxiprolina es un componente específico del colágeno, por lo que se puede usar como marcador del contenido de colágeno.

Se encontró un contenido significativamente mayor de hidroxiprolina, un 12,5%, en la piel de los animales que recibieron la dieta con ch-OSA® en comparación con la piel de los controles que recibieron placebo.

**Figura 1**

Efecto de la ch-OSA®, suplemento oral, en el microrelieve y la elasticidad de la piel en mujeres con piel fotoenvejecida (7).

1 A



**1 A**

Cambio en la profundidad de la rugosidad (Rt, -24% vs. placebo), rugosidad máxima (Rm, -30% vs. placebo) y profundidad media de la rugosidad (Rz, -12% vs. placebo) después de 20 semanas de suplementación (se muestran los valores medios ± SE).

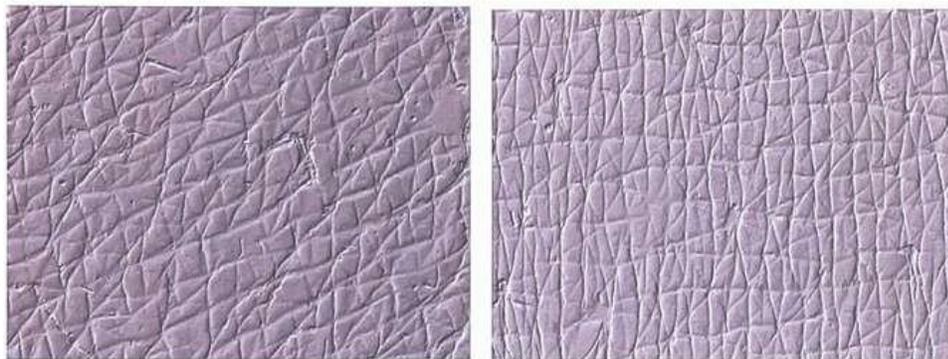
**1 B**

Cambio en la anisotropía mecánica de la piel, una medida indirecta de la elasticidad, después de 20 semanas de suplementación (-89% vs. placebo). Se observa una mejora en la elasticidad de la piel como una disminución en la anisotropía.

(Se muestran los valores medios ± SE, T0: línea de base, T20: después de 20 semanas) (SE: error estándar)

**Figura 2**

Microrelieve de la piel de una paciente con piel fotoenvejecida, al inicio (izquierda) y después de 20 semanas de suplementación con ch-OSA® (derecha): se observa un patrón más multidireccional de líneas superficiales, que se asemeja a una piel más joven, después de 20 semanas en comparación con el placebo, debido a una red de colágeno más densa en la dermis (7).



Además, también se informó que concentraciones fisiológicas de ácido ortosilícico estimulan la síntesis de colágeno tipo I en cultivos celulares de fibroblastos de piel humana (11).

En un estudio abierto de un solo brazo realizado en la India, mujeres con piel dañada por el sol (12) tomaron ch-OSA® durante 5 meses. Se hizo un seguimiento de las pacientes durante 3 meses más. En comparación con el inicio del estudio, la hidratación de la piel mejoró significativamente después de 2 meses, mientras que tanto la discromía como la rugosidad de la piel mejoraron significativamente después de 5 meses.

## Uñas

En un estudio de Barel et al. (7) en mujeres con piel facial fotoenvejecida, también se investigó la fragilidad de las uñas. Se encontró que la fragilidad disminuyó significativamente en el grupo ch-OSA®, mientras que no se observó un cambio significativo en el grupo placebo.

Más recientemente, un equipo liderado por la profesora Piraccini presentó un estudio (13) sobre la fragilidad de las uñas. Diez pacientes de sexo femenino con edades comprendidas entre 52 y 65 años (edad promedio: 59,2 años) tomaron ch-OSA® durante 6 meses, y la calidad de las uñas se evaluó mediante imágenes clínicas y un video-dermatoscopio al inicio del estudio, y después de 3 y 6 meses. Tanto las pacientes como los investigadores evaluaron el cambio en la calidad de las uñas en una escala numérica de 4 puntos. Al inicio del estudio, todas las pacientes tenían uñas rugosas, el 70% tenía crestas longitudinales en la lámina ungueal y el 30% presentaba onicosquiza.

Después de 6 meses de estudio, los investigadores evaluaron que el 44% de las pacientes tenían uñas completamente normales, es decir, había una recuperación completa del trastorno de las uñas, y en el 56% de las pacientes la calidad de las uñas mostró una buena mejora. De hecho, las imágenes clínicas mostraron una mejora en la rugosidad de la lámina ungueal y la onicosquiza en todas las pacientes, así como una mejora en las crestas longitudinales en el 83% de las pacientes. Los resultados dermatoscópicos confirmaron estos hallazgos, ya que después de 6 meses de estudio las características de la lámina ungueal mejoraron en todas las pacientes.

La evaluación realizada por las pacientes indicó que en el 78% de los casos hubo una recuperación completa, y en el 22% hubo una ligera mejora.

En un pequeño estudio abierto realizado en la India (12), 10 mujeres de entre 40 y 65 años con uñas frágiles en manos y pies tomaron ch-OSA® durante 5 meses y se les hizo seguimiento durante otros 3. La rugosidad de las uñas mejoró significativamente tras 2 meses de estudio, mientras que el porcentaje de uñas rotas (53% al inicio) y uñas decoloradas (amarillas) (50% al inicio) se normalizó por completo después de 3 y 8 meses de estudio, respectivamente.

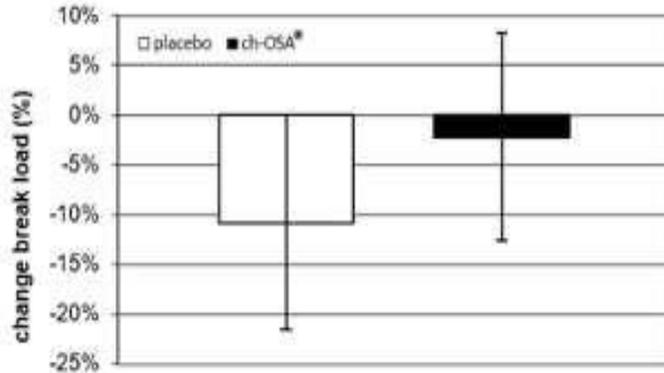
## Cabello

El efecto de la ch-OSA® en la calidad del cabello se investigó en un estudio colaborativo dirigido por el profesor Randy Wickett, de la Universidad de Cincinnati, y el Instituto Dr. Schrader de Alemania (14). Cuarenta y ocho mujeres con edades entre 18 y 65 años, con cabello delgado y fino, fueron asignadas aleatoriamente a un grupo que recibió ch-OSA® o a un grupo de placebo. La morfología del cabello y sus propiedades de tensión se evaluaron con métodos validados. Las propiedades de tensión investigadas incluyeron la elasticidad del cabello (gradiente elástico, módulo elástico) y la fuerza necesaria para romper las fibras capilares (carga de rotura, tensión de rotura). Después de 36 semanas, la elasticidad del cabello disminuyó significativamente en el grupo placebo, pero permaneció sin cambios en las mujeres que tomaron ch-OSA®.

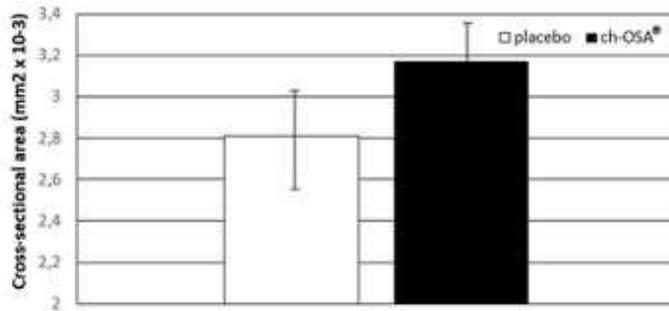
Se encontró que la carga de rotura fue un 13,1% más alta en las mujeres que tomaron ch-OSA® que en las mujeres del grupo placebo. En cuanto a la morfología del cabello, las mujeres que tomaron ch-OSA® durante 36 semanas tuvieron un área transversal de las fibras capilares un 12,8% más grande en comparación con las mujeres que tomaron placebo. Los investigadores sugirieron varios mecanismos de acción para explicar estos resultados. Es posible que haya habido una interacción directa con las proteínas asociadas a la queratina, considerando que los grupos silanol en la ch-OSA® forman complejos con aminoácidos y péptidos.

### Figura 3

Efecto de la ch-OSA®, suplemento oral, en la calidad del cabello en mujeres con cabello fino y delgado (14).



**3 A.** El cambio en la resistencia a la tracción medida como carga de rotura después de 36 semanas de estudio se mantuvo estable en las pacientes que tomaron ch-OSA®, mientras que se observó una disminución significativa en el grupo placebo (diferencia neta del 13.1% entre los grupos).



**3 B** La morfología del cabello, medida como área transversal, fue significativamente mayor en las pacientes que tomaron ch-OSA® que en el grupo placebo (diferencia neta del 12,8% entre los grupos). (Se muestran los valores medios  $\pm$  SD, T0: línea de base, T20: después de 20 semanas) (SD: desviación estándar)

Esta interacción podría modificar las propiedades biomecánicas del cabello, ya que la queratina es su principal componente. El aumento del área de sección transversal sugiere que la ch-OSA® tiene una influencia estructural en las fibras de queratina o en el folículo piloso. Dado que el folículo piloso está incrustado en una matriz rica en colágeno y es abastecido por vasos sanguíneos ricos en colágeno, la estimulación de la síntesis de colágeno por la ch-OSA® mejora el flujo de nutrientes al folículo piloso, lo que produce una mayor formación de queratina. Aunque la mayor parte de la estructura capilar surge de los queratinocitos epidérmicos, una población especializada de fibroblastos denominada papila dérmica controla el crecimiento y el volumen del cabello. El aumento de la síntesis de colágeno por la ch-OSA® en los fibroblastos de la papila dérmica, aumenta el volumen de esta papila dando lugar a una mayor área de sección transversal del tallo piloso recién formado.

Estos mismos factores también podrían explicar la reducción significativa de la fragilidad capilar después de 20 semanas, medida por las puntuaciones de la escala VAS autoinformadas.

En Filipinas se realizó un ensayo piloto abierto (15) para investigar el efecto de la ch-OSA® sobre la pérdida anormal de cabello. En total se incluyeron 19 pacientes de entre 17 y 54 años (10 hombres y 9 mujeres). Ocho pacientes con pérdida de cabello de patrón masculino (estadios 2-5) y 11 pacientes con alopecia (2 hombres, 9 mujeres) tomaron ch-OSA® durante 6 meses. Para evaluar el tratamiento se utilizaron escalas de valoración semicuantitativas e imágenes clínicas. Tras 6 meses de estudio, las puntuaciones de crecimiento y caída del cabello mejoraron significativamente.

El investigador observó una mejoría en el 89% de los pacientes, el 28% de los cuales experimentó una leve mejoría, el 55% una mejoría moderada y el 5% una mejoría notable. La mayoría de los pacientes (95%) observaron una mejoría en la caída del cabello, el 33% de los cuales observó una mejoría notable. Se observaron resultados similares en otro ensayo piloto realizado en la India (12). Nueve pacientes con alopecia con edades entre 17 y 54 años (5 hombres, 4 mujeres) tomaron ch-OSA® durante 5 meses, y la densidad del cabello medida con un dispositivo tricoscópico no invasivo (Medicam 1000, FotoFinder Systems GmbH) mejoró significativamente en comparación con el valor inicial.

El estudio de Barel et al. (7) en mujeres con piel facial fotoenvejecida, también investigó la fragilidad del cabello. Se observó que la fragilidad disminuyó significativamente en el grupo de ch-OSA®, mientras que no se observaron cambios significativos en las mujeres del grupo placebo.

Es interesante que en un artículo de revisión del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center sobre los efectos secundarios de los tratamientos contra el cáncer y los cuidados de enfermería (16), se recomienda el suplemento dietético Biosil® que contiene ch-OSA® junto con otros suplementos para ayudar a mejorar los cambios en las uñas y la caída del cabello, durante o después del tratamiento anticanceroso. En las prácticas dermatológicas se han hecho recomendaciones similares en cuanto al uso de ch-OSA® en pacientes que experimentan fragilidad ungueal y caída del cabello después o durante el tratamiento anticanceroso (17).

### *Beneficios de la ch-OSA® para la salud fuera del campo de la dermatología*

También se ha investigado en ensayos clínicos el efecto de la ch-OSA® en otros tejidos dependientes del colágeno, como los huesos, los cartílagos y las encías (**Tabla 2**).

#### **Huesos**

El efecto de la ch-OSA® sobre los marcadores del recambio óseo y la densidad mineral ósea se investigó en un ensayo clínico realizado en el Hospital St Thomas de Londres (18). Ciento ochenta y cuatro mujeres osteopénicas y osteoporóticas, pero sanas por lo demás, con una puntuación T en la columna lumbar < -1,5 fueron asignadas aleatoriamente al grupo ch-OSA® o al grupo placebo. Todos los sujetos tomaron 1000 mg de calcio y 20 mcg de colecalciferol al día. Se midieron los marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea y se evaluó la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría de rayos X de energía dual.

En general, se observó una tendencia a un efecto positivo de la ch-OSA® sobre los marcadores de formación ósea. En particular, el marcador de procolágeno PINP (propéptido N-terminal del procolágeno tipo I) aumentó significativamente después de 12 meses en las mujeres que tomaron ch-OSA® en comparación con las mujeres del grupo placebo. El PINP es conocido como el marcador más sensible para la formación de colágeno óseo y un marcador temprano de la formación ósea. Se observó que las mujeres que tomaron ch-OSA® y presentaban osteopenia tanto en la columna lumbar como en la cadera tenían un 2% más de densidad mineral ósea (DMO) en la región crítica de la cadera que las mujeres del grupo placebo. Esta diferencia en la DMO no solo fue estadísticamente significativa, sino también clínicamente relevante, ya que una diferencia del 1% con respecto al placebo suele aceptarse como umbral de relevancia clínica. Dos estudios con animales demuestran que la ch-OSA® favorece la salud ósea. En un modelo animal de osteoporosis posmenopáusica (19) se observó que la ch-OSA® aumentó la DMO femoral entre un 3 y un 7% en animales ovariectomizados con un elevado recambio óseo. La ovariectomía provoca una carencia de estrógenos comparable a la que se produce en las mujeres posmenopáusicas. Esta condición aumenta drásticamente la resorción ósea y provoca pérdida de hueso. Este estudio en animales demuestra que la ch-OSA® ayuda a prevenir la pérdida ósea posmenopáusica. En otro experimento, se demostró en aves jóvenes en desarrollo que la ch-OSA® aumentó la DMO femoral en casi un 6% y mejoró marginalmente las propiedades biomecánicas del fémur (20).

El hecho de que la ch-OSA® aumente la formación de colágeno óseo significa que puede ayudar a mejorar la calidad de los huesos. De hecho, la estructura blanda de las fibras del colágeno óseo es esencial para la flexibilidad del hueso y la fijación del fosfato cálcico en el hueso. Esta combinación de colágeno y calcio hace que el hueso sea a la vez flexible y fuerte, lo que a su vez ayuda al hueso a soportar las tensiones (21).

**Tabla 1**

Aplicaciones dermatológicas del ácido ortosilícico estabilizado con colina (ch-OSA®), reportadas en ensayos clínicos. La ch-OSA® se administró como suplemento oral, dos veces al día, en cápsulas que contenían 5 mg de silicio y 100 mg de colina como ch-OSA® (Bio Minerals NV, Bélgica).

	<b>Autor, diseño del estudio</b>	<b>Población del estudio</b>	<b>Observaciones</b>
Piel	Barel et al. (7) Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.	50 mujeres con piel fotoenvejecida. (Edades: 40-65 años)	Disminución de la rugosidad (-30% vs. placebo, y aumento de la elasticidad (+89% grupo ch-OSA® frente al grupo placebo) después de 20 semanas.
	Chandrashekar et al. (12) Abierto, de un solo brazo.	10 mujeres con piel fotodañada. (Edades: 40-65 años)	Mejora de la hidratación, la discromía y la rugosidad (frente a los valores iniciales) después de 5 meses.
Cabello	Wickett et al. (14) Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.	48 mujeres con cabello fino. (Edades: 18-65 años)	Mejora de la resistencia a la tracción (+13,1%, frente al placebo) y aumento del área de sección transversal del cabello (+12,8% grupo ch-OSA® frente al grupo placebo) después de 36 semanas.
	Chan (15) Abierto, de un solo brazo.	8 pacientes con pérdida de cabello de patrón masculino y 11 pacientes con alopecia. (2 hombres, 9 mujeres) (Edades: 17-54 años)	Mejora del recrecimiento del cabello y reducción de su caída (frente a la situación inicial) después de 6 meses.
	Chandrashekar et al. (12) Abierto, de un solo brazo.	9 pacientes con alopecia (5 hombres, 4 mujeres) (Edades: 17-54 años)	Aumento de la densidad capilar (frente al valor inicial) al cabo de 5 meses.
Uñas	Barel et al. (7) Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.	50 mujeres con piel fotoenvejecida (Edades: 40-65 años)	Disminución de la fragilidad de las uñas y del cabello (frente a los valores iniciales) después de 20 semanas
	Bruni et al. (13) Abierto, de un solo brazo.	10 mujeres con uñas frágiles (mano). (Edades: 18-65 años)	Mejora de la rugosidad de las uñas, la onicosquiza y las crestas longitudinales (frente a la situación inicial) después de 6 meses.
	Chandrashekar et al. (12) Abierto, de un solo brazo.	10 mujeres con uñas quebradizas tanto en manos como en pies. (Edades: 40-65 años)	Mejora de la rugosidad de las uñas y del número de uñas rotas y descoloridas (frente al valor inicial) después de 5 meses.

**Tabla 2**

Otros beneficios para la salud de la ch-OSA® reportados en ensayos clínicos. La ch-OSA® se administró como suplemento oral, dos veces al día, en cápsulas que contenían 5 mg de silicio y 100 mg de colina como ch-OSA® (Bio Minerals NV, Bélgica), o ch-OSA® que contenía gotas (una vez al día 6 gotas que contenían 6 mg de silicio y 120 mg de colina como ch-OSA®).

	<b>Autor, diseño del estudio</b>	<b>Población del estudio</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Huesos</b>	Spector et al. (18) Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.	184 mujeres osteopénicas. (Edades: 18-79 años)	Mejora de los biomarcadores de formación ósea, p. ej., aumento de la formación de colágeno óseo (+1%) aumento de la densidad mineral ósea en la cadera (+2%) (grupo ch-OSA® /calcio/vitamina D3 versus calcio/vitamina D3) después de 1 año.
<b>Articulaciones</b>	Geusens et al. (22,23) Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.	166 pacientes (46 hombres y 120 mujeres) con artrosis de rodilla. (Edades: 34-77 años)	Mejora de los síntomas (dolor, rigidez, movilidad) y de los biomarcadores de la degradación del cartílago (CTX-II, COMP) en hombres (grupo ch-OSA® frente al grupo placebo) después de 12 semanas.
<b>Dental</b>	Teughels et al. (26) Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.	73 pacientes (34 hombres y 39 mujeres) con periodontitis severa. (Edades: 20-67 años)	Mejora de la profundidad de las bolsas periodontales con un estadio previo de periodontitis y menor sangrado de las encías (grupo ch-OSA® frente al grupo placebo) después de 6 meses.
	Teughels et al. (27) Piloto, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego.	21 pacientes con periimplantitis (10 hombres y 11 mujeres). (Edades: 32-68 años)	Mejora de la recesión gingival y estabilización de la pérdida ósea en las zonas periimplantarias (grupo ch-OSA® frente al grupo placebo) después de 12 meses.

## Articulaciones

El efecto de la ch-OSA® sobre la salud de las articulaciones se investigó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de una sola articulación en pacientes con osteoartritis (OA) dolorosa de rodilla (22, 23). Durante 12 semanas, 166 pacientes con OA de rodilla documentada (grados II y III de K&L) y una puntuación inicial de dolor de rodilla moderada o moderadamente severa en una escala Likert de 5 puntos, completaron el estudio. Se distribuyó a los pacientes aleatoriamente a un grupo de ch-OSA® o a un grupo de placebo. La edad media de los pacientes era de 61,9 años, y el 72% eran mujeres, de las cuales el 98% eran posmenopáusicas. A los pacientes se les permitió tomar medicación de rescate (paracetamol) hasta 48 horas antes de cada investigación clínica.

Se evaluaron los síntomas de la OA en la rodilla objetivo con el cuestionario WOMAC validado que mide el dolor articular, la rigidez articular y la función física.

La Evaluación Global del Paciente se midió en una escala de 100 mm. Se analizaron los marcadores bioquímicos de degradación del cartílago, es decir, los fragmentos C-terminal del colágeno tipo II (CTX-II) y la proteína de matriz oligomérica de cartílago (COMP), en orina y suero, respectivamente.

Los investigadores no hallaron diferencias entre los dos grupos en la población total del estudio, pero sí una mejora significativa en los hombres que tomaron ch-OSA® en comparación con los hombres del grupo placebo después de 12 semanas, respectivamente, para WOMAC total (ch-OSA®: -43% vs. placebo: -17%), dolor WOMAC (ch-OSA®: -48% vs. placebo -22%), rigidez WOMAC (ch-OSA®: -48% vs. placebo: -13%) y función física WOMAC (ch-OSA®: -41% vs. placebo: -16%).

Se observó una tendencia similar en la evaluación global del paciente (ch-OSA®: -50% vs. placebo: -34%). El cambio en los marcadores bioquímicos de degradación del cartílago también fue significativamente diferente en los hombres tanto para CTX-II (ch-OSA®: +20% vs. placebo: +45%) como para COMP (ch-OSA®: -2% vs. placebo: +17%), es decir, se observó una degradación significativamente menor del cartílago en los pacientes que tomaron ch-OSA® en comparación con el placebo. Los niveles iniciales de CTX-II fueron más elevados en las mujeres que en los hombres, lo que indica una mayor degradación del cartílago en las mujeres al inicio del estudio. Los pacientes (mujeres y hombres) con dolor de rodilla moderado al inicio y de grado II de K&L, mostraron una mejora significativa en el WOMAC tras 6 semanas de suplementación (ch-OSA®: -55 % vs. placebo: -22 %).

Este estudio demostró que la ch-OSA® reduce el dolor y la rigidez articulares y mejora la función física de la articulación de la rodilla ya después de 12 semanas de suplementación en hombres con OA dolorosa de rodilla. Esta mejoría clínica se asoció a una disminución de la degradación del cartílago, como lo demostró la reducción de los niveles de marcadores bioquímicos tanto en suero como en orina.

La diferencia en la respuesta a la suplementación con ch-OSA® entre hombres y mujeres se explica por las diferencias de género previamente descritas en la incidencia y gravedad de la OA de rodilla (24), incluidos los niveles más elevados de productos de degradación del cartílago (25) en las mujeres en comparación con los hombres. Por lo tanto, los investigadores sugirieron que se podría necesitar una suplementación más prolongada con ch-OSA® en las mujeres para obtener una mejoría clínica similar a la observada en los hombres.

## **Dental**

Recientemente se presentaron dos estudios clínicos que investigaron el posible papel de la ch-OSA® en la salud dental. De hecho, la cavidad oral se caracteriza por tener encías ricas en colágeno, pero también el hueso alveolar en el que se integran tanto los dientes naturales como los dientes implantados depende de una red de colágeno óptima para una resistencia biomecánica adecuada. En un primer estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, 72 pacientes con periodontitis severa generalizada completaron un estudio que duró 6 meses (26). La periodontitis comienza con un estado inflamatorio de las encías que da lugar a la formación de las llamadas “bolsas” alrededor de los dientes afectados.

Esta inflamación da como resultado encías hinchadas, dolorosas y sangrantes, y puede conducir a la pérdida de hueso y, en última instancia, a la pérdida de los dientes. Los investigadores encontraron que en los dientes con un estadio previo de periodontitis, observado como bolsas “poco profundas”, las bolsas se hicieron menos profundas y las encías presentaron menos sangrado en los pacientes que tomaron ch-OSA® en comparación con los del grupo placebo. En un segundo estudio, se asignó aleatoriamente a 21 pacientes con periimplantitis a un grupo ch-OSA® o a un grupo placebo, y se les hizo seguimiento durante 1 año (27). La periimplantitis comienza también con una inflamación dolorosa de las encías que produce retracción gingival, pérdida de hueso y, en última instancia, pérdida del implante. Los investigadores observaron al

cabo de 1 año una disminución de la retracción gingival y una estabilización de la pérdida ósea alveolar en los pacientes que tomaron ch-OSA® en comparación con los que tomaron placebo.

### *Mecanismo de acción de la ch-OSA®, su impacto en la biosíntesis de colágeno.*

La síntesis de colágeno es un proceso bioquímico complicado que comprende varias etapas cronológicas y diversas enzimas (**Tabla 3**).

Se ha sugerido que el ácido ortosilícico estabilizado con colina tiene efecto en la actividad de cuatro enzimas, que son necesarias en diferentes pasos de la biosíntesis de colágeno.

El efecto sobre estas enzimas se relaciona en parte con (a) el componente de silicio del ácido ortosilícico de la ch-OSA, (b) su componente de colina, y (c) el complejo en su conjunto.

Experimentos en animales han demostrado que una ingesta alimentaria insuficiente de silicio biodisponible (p. ej., ácido ortosilícico) provoca anomalías en el tejido conectivo, incluidos defectos óseos y una menor concentración de colágeno. Se ha observado que una ingesta dietética baja en silicio biodisponible reduce la actividad de la enzima ornitina aminotransferasa, que cataliza la producción bioquímica de prolina a partir de ornitina (28). La prolina es, junto con la glicina y la lisina, uno de los principales aminoácidos de la estructura primaria del colágeno.

La prolil hidroxilasa es la enzima que convierte la prolina del péptido de colágeno en hidroxiprolina, un aminoácido específico del colágeno. De hecho, se conocen dos tipos de prolil hidroxilación postraduccional en la síntesis de colágeno, a saber, la prolil 4-hidroxilasa y la prolil 3-hidroxilasa (29). Se observó que la actividad in vitro de la prolil hidroxilasa en explantes óseos de embriones de pollo dependía de la concentración de silicio en el medio de cultivo (30). In vivo, se observó que el contenido de hidroxiprolina en la dermis de animales jóvenes en cuya dieta se añadió ch-OSA® era un 12,5% superior al de los animales de control que no habían recibido este suplemento (10). Se observó que la concentración fisiológica de ácido ortosilícico en cultivos celulares de fibroblastos humanos aumentó el ARNm y la expresión proteica de la lisil hidroxilasa, la enzima que convierte la lisina del péptido de colágeno en hidroxilisina (31). Se reportó un aumento significativo del marcador de procolágeno PINP (propéptido N-terminal del procolágeno tipo I), un marcador temprano de la formación ósea, en mujeres osteopénicas que tomaron ch-OSA® en comparación con mujeres del grupo placebo (17), lo que ilustra directamente que la ch-OSA® estimula la formación de colágeno en el hombre.

Una reticulación adecuada es fundamental para la estructura normal del colágeno y las propiedades mecánicas óptimas del tejido conectivo en el que están incrustadas las fibras de colágeno (32). Además de la lisil oxidasa, al menos 9 enzimas diferentes intervienen en el proceso de maduración del colágeno, que también incluye reacciones no enzimáticas. Los enlaces cruzados adecuados que forma la lisil oxidasa no se deben confundir con los enlaces cruzados distributivos a los que las moléculas de colágeno son susceptibles con el tiempo por las reacciones indeseables de los azúcares reductores, en particular la glucosa (“glicación”) y los productos de oxidación lipídica que dan lugar a fibras de colágeno “envejecidas” que producen un tejido conectivo con propiedades mecánicas deficientes.

La lisil oxidasa también es responsable de la formación de enlaces cruzados en la elastina, la segunda proteína fibrosa más importante del tejido conectivo. El colágeno y la elastina juntos determinan las propiedades biomecánicas de la piel. Se ha observado que la acumulación de homocisteína tiene un

impacto negativo en el metabolismo del colágeno, ya que interfiere en la síntesis de la lisil oxidasa y en su actividad enzimática (**Tabla 4**).

En animales y en seres humanos, se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia se correlaciona con una mala calidad del colágeno óseo (33) y una morfología ósea alterada. En los seres humanos, los niveles sanguíneos de homocisteína se correlacionan con la proporción de enlaces cruzados de colágeno en las zonas de formación ósea (34). Recientemente, un metaanálisis y una revisión sistemática de la literatura han mostrado que la homocisteína aumenta significativamente el riesgo de fracturas (35).

La colina, un componente de la ch-OSA®, funciona como precursor de la betaína, un compuesto que se utiliza como donante de metilo en la conversión bioquímica de la homocisteína en metionina mediante la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa.

La ingesta de colina en la dieta está inversamente asociada a la homocisteína plasmática, es decir, una ingesta elevada de colina se correlaciona con niveles bajos de homocisteína plasmática y la depleción de colina tiende a aumentar el nivel de homocisteína en sangre. Además, estudios de intervención en humanos muestran que la suplementación con colina produce una disminución significativa de los niveles plasmáticos de homocisteína. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha confirmado (36) que se establece una relación de causa y efecto entre el consumo de colina y su contribución al metabolismo normal de la homocisteína, lo que ha dado lugar a la autorización de la declaración de propiedades saludables “la colina contribuye al metabolismo normal de la homocisteína”. La homocisteína también puede transulfurarse a cisteína, lo que requiere vitamina B6 como cofactor.

La cisteína es un importante aminoácido azufrado que se utiliza en la producción de queratina, la proteína estructural del cabello y las uñas, y que el organismo utiliza para producir glutatión, un potente antioxidante que protege los componentes celulares frente al daño oxidativo a través de la vía de la glutatión peroxidasa. Lo anterior ilustra que un metabolismo equilibrado de la homocisteína es importante para una salud óptima, es decir, se necesitan niveles relativamente bajos de homocisteína, ya que esta se utiliza como precursor de otros aminoácidos (metionina, cisteína), pero su acumulación provoca problemas de salud relacionados con el tejido conectivo, como defectos cardiovasculares, cutáneos y óseos, debido que tiene un impacto negativo sobre el metabolismo del colágeno.

La ingesta del complejo ch-OSA®, que contiene colina, contribuye a un metabolismo saludable de la homocisteína y protege el colágeno contra la desnaturalización provocada por la homocisteína.

**Tabla 3**

Los diferentes pasos de la biosíntesis del colágeno. La ch-OSA® tiene un impacto positivo en las enzimas clave necesarias para la biosíntesis del colágeno: ornitina transferasa y 3 enzimas de post-traducción, es decir, prolil hidroxilasa, lisil hidroxilasa y lisil oxidasa.

<b>1 - Síntesis de aminoácidos</b>	La ornitina transferasa convierte la ornitina en prolina, uno de los principales aminoácidos del colágeno.
<b>2 – Transcripción</b>	Los genes (ADN) que codifican la molécula de colágeno deben activarse y transcribirse en ARN mensajero.
<b>3 – Traducción</b>	El ARN mensajero sale del núcleo y es traducido por los ribosomas en un propéptido que es básicamente una cadena de aminoácidos.
<b>4 - Post-traducción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>§ Se realizan varias modificaciones, como la hidroxilación de los residuos de lisina y prolina en el propéptido mediante las enzimas lisil hidroxilasa y prolil hidroxilasa.</li> <li>§ Asociación de tres propéptidos en una triple hélice (procolágeno).</li> <li>§ Las enzimas peptidasas escinden los propéptidos terminales N- y C-, que se ensamblan en una triple hélice de tropocolágeno.</li> <li>§ La enzima lisil oxidasa es responsable de la formación de enlaces cruzados entre las moléculas de tropocolágeno, lo que genera fibrillas de colágeno.</li> <li>§ Se produce un entrecruzamiento adicional entre las distintas fibrillas para formar fibras de colágeno fuertes.</li> </ul>

**Tabla 4**

La hiperhomocisteinemia afecta negativamente el metabolismo del colágeno por varios mecanismos. La colina, presente en la ch-OSA®, contribuye a un metabolismo normal de la homocisteína, es decir, ayuda a prevenir la hiperhomocisteinemia.

Inhibe la lisil oxidase	La homocisteína tiolactona, un derivado y subproducto del metabolismo de la homocisteína, inhibe directamente la actividad de la lisil oxidasa (37). Se ha observado una correlación inversa entre la concentración de homocisteína y la actividad de la lisil oxidasa en muestras vítreas de pacientes con retinopatía diabética proliferativa (38).
Regulación a la baja de la transcripción	La homocisteína interfiere indirectamente al regular a la baja de la expresión del ARN mensajero de la lisil-oxidasa y de otros genes implicados en la reticulación del colágeno (39).
Interactúa con enlaces cruzados	La homocisteína reacciona químicamente con el colágeno, interfiriendo así en la reticulación de este. En muestras óseas de pacientes ortopédicos, alrededor del 50% de la homocisteína ósea está unida al colágeno, y se encontró una relación entre la alteración de la morfología ósea y la concentración de homocisteína en el hueso (40).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Shuster S. Osteoporosis, a unitary hypothesis of collagen loss in skin and bone. *Hypotheses*. 2005; 65:426.
- 2 Brincat M, Kabalan S, Studd JW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the post-menopausal woman. *Obstetrics and Gynecology*. 1987; 70:840.
- 3 Baumann L. Skin ageing and its treatment. *The Journal of Pathology*. 2007; 211:241.
- 4 Sumino H, Ichikawa S, Abe M, Endo Y, Ishikawa O, Kurabayashi M. Effects of aging, menopause, and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004; 52:945.
- 5 Akazaki S, Nakagawa H, Kazama H, Osanal O, Kawal M, Takema Y, Imokawa G. Age-related changes in skin wrinkles assessed by a novel three-dimensional morphometric analysis. *British Journal of Dermatology*. 2002; 147:689.
- 6 Sumino H, Ichikawa S, Abe M, Endo Y, Nakajima Y, Minegishi T, Ishikawa O, Kurabayashi M. Effects of aging and postmenopausal hypoestrogenism on skin elasticity and bone mineral density in Japanese women. *Endocrine Journal*. 2004; 51:159.
- 7 Barel A, Calomme M, Timchenko A, De Paepe K, Demeester N, Rogiers V, Clarys P, Vanden Berghe D. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. *Arch Dermatol Res*. 2005; 297:147.
- 8 De Paepe K, Lagarde JM, Gall Y, Roseeuw D, Rogiers V. Microrelief of the skin using a light transmission method. *Arch Dermatol Res*. 2000; 292:500.
- 9 Sommerfield B. Randomised, placebo-controlled, double-blind, split-face study on the clinical efficacy of Tricutan on skin firmness. *Phytomedicine*. 2007; 14:711.
- 10 Calomme MR, Vanden Berghe DA. Supplementation of calves with stabilized orthosilicic acid. Effect on the Si, Ca, Mg and P concentrations in serum and the collagen concentration in skin and cartilage. *Biol Trace Elem Res*. 1997; 56:153.
- 11 Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, Cheung HFJ, Evans BAJ, Thompson RPH, Powell JJ, Hampson GN. Orthosilicic acid (OSA) stimulates collagen type I synthesis and osteoblast differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*. 2003; 32:127.
- 12 Chandrashekar B, Shenoy C, Kular Kheni D, Sureja V. Assessment of anti-ageing effects of oral choline- stabilized orthosilicic acid on hair, skin, and nails: an open label, non-randomized interventional study. *Int J Res Dermatol*. 2020; 6: 450.
- 13 Bruni F, Alessandrini A, Starace M, Piraccini B. Valutazione dell'efficacia di un integratore a base di acido ortosilicico stabilizzato con coline nell fragilità ungueale femminile. In: *Conference Proceedings 93° Congresso Nazionale SIDeMaST, Verona, 2018*.
- 14 Wickett RR, Kossmann E, Barel A, Demeester N, Clarys P, Vanden Berghe DA, Calomme M. Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on hair tensile strength and morphology in women with fine hair. *Arch Dermatol Res*. 2007; 299: 499.
- 15 Chan GP. An open clinical study of efficacy of choline-stabilized orthosilicic acid in the management of hair loss, a pilot study. In: *Conference Proceedings 17th Regional Conference of Dermatology, Bali, 2006:176*
- 16 Barton-Burke M, Ciccolini K, Mekas M, Burke S. Dermatologic reactions to targeted therapy: a focus on epidermal growth factor receptor inhibitors and nursing care. *Nurs Clin North Am*. 2017; 52:83.
- 17 Lacouture ME. *Skin care guide for people living with cancer, 1st ed.*, Harborside Press LLC, 2012.
- 18 Spector TD, Calomme MR, Anderson SH, Clement G, Bevan L, Demeester N, Swaminathan R, Jugdaohsingh R, Vanden Berghe DA, Powell JJ. Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to Calcium/Vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo- controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9:85.
- 19 Calomme M, Geusens P, Demeester N, Behets GJ, D'Haese P, Sindambiwe JB, Van Hoof V, Vanden Berghe DA. Partial prevention of long-term femoral bone loss in aged ovariectomized rats supplemented with choline- stabilized orthosilicic acid. *Calcif Tissue Int*. 2006; 78: 227.
- 20 Calomme MR, Wijnen P, Sindambiwe JB, Cos P, Mertens J, Geusens P, Vanden Berghe D. Effect of choline-stabilized orthosilicic acid on bone density in chicks. *Calcif Tissue Int*. 2002; 70:292.
- 21 Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. *Osteoporosis Int*. 2006; 17: 319.
- 22 Geusens P, Pavelka K, Rovensky J, Vanhoof J, Vanden Berghe D. Effect of choline-stabilized orthosilicic acid on symptoms of knee osteoarthritis in a randomized, double- blind, placebo-controlled trial, *Annals of Rheumatic Diseases, The Eular Journal*. 2014; 73, Suppl. 2:753.

- 23 Geusens P, Pavelka K, Rovinsky J, Vanhoof J, Demeester N, Calomme M, Vanden Berghe D. A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of choline-stabilized orthosilicic acid in patients with symptomatic knee osteoarthritis, *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017; 18:2.
- 24 Karsdal MA, Byrjalsen I, Bay-Jensen AC, Henriksen K, Riis BJ, Christiansen C. Biochemical markers identify influences on bone and cartilage degradation in osteoarthritis - the effect of sex, Kellgren-Lawrence (KL) score, Body Mass Index (BMI), oral salmon calcitonin (sCT) treatment and diurnal variation, *BMC Musculoskeletal Dis*. 2010; 11:125.
- 25 Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage*. 2005; 13: 769.
- 26 Teughels W, Persyn SM, Haytac MC. The effect of choline-stabilized orthosilicic acid in patients with periodontitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *Conference Proceedings 97th Annual Greater New York Dental Meeting*, New York. 2021.
- 27 Teughels W, Celik GU, Tarce M, De Cock I, Persyn SM, Haytac MC. The effect of choline-stabilized orthosilicic acid in patients with peri-implantitis: an exploratory randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Oral Health*. 2021; 21:485.
- 28 Seaborn and Nielsen F. Silicon deprivation decreases collagen formation in wounds and bone, and ornithine transaminase enzyme activity in the liver. *Biol Trace Elem Res* 56. 2002; 89:153.
- 29 Gorres KL, Raines RT. Prolyl 4-hydroxylase. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2010; 45:106
- 30 Carlisle. Silicon. In: *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements* ed. O'Dell B and Sunde RA, New York. 1997: 603.
- 31 Kim JE, Lee J, Kim H, Kim J, Cho Y. *Korean J Nutr*. 2009; 42:505.
- 32 Eyre DR, Wu JJ. Collagen cross-links. *Top Curr Chem*. 2005; 247: 207.
- 33 Herrmann M, Wildemann B, Claes L, Klohs S, Ohnmacht M, Taban-Shomal O, Hubner U, Pexa A, Umanskaya N, Herrmann W. Experimental hyperhomocysteinemia reduces bone quality in rats. *Clinical Chemistry*. 2007; 53:1455.
- 34 Holstein JH, Hermann M, Splett C, Herrmann W, Garcia P, Histing T, Klein M, Kurz K, Siebel T, Pohlemann T, Menger M. High bone concentrations of homocysteine are associated with altered bone morphology in humans. *British Journal of Nutrition*. 2011; 106:378.
- 35 Yang J, Hu X, Zhang Q, Cao H, Wang J, Liu B. Homocysteine level and risk of fracture: a meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012; 51:376
- 36 Agostoni C, Bresson JL, Fairweather-Tait S et al. Scientific opinion on the substantiation of health claims related to choline. *EFSA Journal*. 2011 ; 9:2056.
- 37 Liu G, Nellaippan K, Kagan H. Irreversible inhibition of lysyl oxidase by homocysteine thiolactone and its selenium and oxygen analogues. *J Biol Chem*. 1997; 272:32370.
- 38 Coral K, Angayarkanni N, Gomathy N, Bharathselvi M, Pukhraj R, Rupak R. Homocysteine levels in the vitreous of proliferative diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment: its modulating role on lysyl oxidase. *Investigative Ophthalmology Visual Science*. 2009; 50:3607.
- 39 Thaler R, Agsten M, Spitzer S, Paschalis EP, Karlic H, Klaushofer K, Varga F. Homocysteine suppresses the expression of the collagen cross-linker lysyl oxidase involving IL-6, Fli 1, and epigenetic DNA methylation. *J Biol Chem*. 2011; 286:5578.
- 40 Blouin S, Thaler H, Korninger C, Schmid R, Hofstaetter JG, Zoehrer R, Phipps R, Klaushofer K, Roschger P, Paschalis EP. Bone matrix quality and plasma homocysteine levels. *Bone*. 2009; 44:959.

