



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**DETERMINACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA
ASPORINA, SU FRECUENCIA Y SU RELACIÓN CON FORMAS
SEVERAS RADIOGRÁFICAS DE OSTEOARTRITIS PRIMARIA A
TRAVÉS DE UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN
POBLACIÓN COLOMBIANA**

CARLOS ERNESTO ARTEAGA UNIGARRO

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
UNIDAD DE REUMATOLOGÍA
BOGOTÁ, COLOMBIA**

2014.

**DETERMINACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA
ASPORINA, SU FRECUENCIA Y SU RELACIÓN CON FORMAS
SEVERAS RADIOGRÁFICAS DE OSTEOARTRITIS PRIMARIA A
TRAVÉS DE UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN
POBLACIÓN COLOMBIANA**

CARLOS ERNESTO ARTEAGA UNIGARRO

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial

para optar al título de:

Especialista en Reumatología

Director:

Dr. Federico Rondón Herrera

Codirector:

Dr. Jorge Camino

Línea de Investigación:

Reumatología y autoinmunidad

Grupo de Investigación:

Osteoartritis

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA

BOGOTÁ, COLOMBIA

2014.

Por que a lo largo de mi vida, el apoyo incondicional y su ejemplo de rectitud, consagracion y servicio, han sido mi motor para seguir adelante, por todo su amor y ternura, por ser a ademas de mis padres, mis consejeros y amigos; les dedico este fruto de mi esfuerzo académico

Y a ti Luisa F, mi compañera y amiga, siempre me has dado fuerza para continuar, por que has creido en mi y has estado, estas y estarás siempre a mi lado.

CAU

Agradecimientos

A mis profesores, Dr Antonio Iglesias y Federico Rondon, que además de haberme orientado académicamente, con su ejemplo y rectitud, han logrado sembrar en mi los principios para poder ejercer en la reumatología con una visión ética y humana, guardare sus palabras y consejos en mi mente y corazón por siempre.

Y a mi querida amiga, Diana Gil, con quien he compartido largas jornadas de disertaciones, muchas de ellas de vanalidades de la vida, pero que han construidos lazos inseparables, por tu consejo, apoyo y amistad.

A Juan Diego, Carlos y Yeime por su acompañamiento y apoyo en el curso de todo este proyecto.

Por el apoyo económico para el financiamiento de este trabajo al departamento de Medicina Interna de la facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia y a la Asociación Colombiana de Reumatología

Resumen

La asociación de polimorfismo en la repetición de ácido aspártico del gen de las Asporina (ASPN), se ha reportado con el desarrollo de osteoartritis (OA) y con su severidad radiológica: los datos en la literatura son contradictorios entre población asiática y caucásica occidental. En Latinoamérica los resultados en población mestiza mexicana no arrojó datos concluyentes, no existen informes de esta asociación en población colombiana, por lo cual se propone este estudio.

Objetivo: determinar la asociación entre polimorfismos del gen de la Asporina en población colombiana con OA primaria de manos, rodilla y/o cadera y su severidad radiológica.

Métodos: estudio de casos y controles, de pacientes con OA primaria de mano, rodilla y/o cadera, en mayores de 55 años de ambos géneros, sin artropatía inflamatoria, dentro de los casos se incluyeron pacientes sintomáticos con evaluación radiológica ≥ 2 en escala Kellgreen-Lawrence (K/L). Recolección de datos de forma prospectiva y secuencial.

Resultados: se estudiaron 187 pacientes, 92 con OA, y 95 controles con edad promedio de 72.87 años DS 7.99 y 69.89 años DS 8.71 para casos y controles respectivamente y un IMC de 24.97 DS 4.07 para casos y 23.44 DS 3.0 para controles. El polimorfismo D12 fue el más frecuente con un 46,52 % en general, estando en 42% de los casos 51% de los controles, Ninguno de los polimorfismos estudiados D8, D10, D11, D12, D13, D14; D15, D16, D17 demostró tener evidencia como factor de riesgo o protección en el desarrollo de OA. El D14 fue mas frecuente en formas radiologicas severas con (K/L 4) con OR de 4.96 95% IC 95%(1.08-23.49)

Conclusiones: de acuerdo a los resultados de este estudio, no se puede concluir que exista en los polimorfismos de Asporinas un riesgo o protección para el desarrollo de OA en la población colombiana estudiada, posiblemente relacionado al bajo tamaño muestral del estudio, sin embargo los datos son similares a los estudios reportados en población

inglesa, española y norteamericana caucásica; en conclusión, el riesgo de desarrollar OA con la presencia del polimorfismo D14 es sólo reproducible en población oriental, sin embargo este polimorfismo, estuvo mas frecuente en formas radiológicas severas de la enfermedad. Cabe resaltar que en la población estudiada el polimorfismo mas frecuente fue D12, en relacion a otros estudios.

Palabras clave:

Osteoartritis primaria, Asporina, polimorfismo, severidad radiográfica.

Abstract

Background: The association of aspartic acid repeat polymorphisms of the Asporin gene (ASPN), has been reported with development of osteoarthritis (OA) and radiographic severity, with conflicting data between Asian and Caucasian population. In Latin America, the results in the mexican mestizo population do not present conclusive data. No data on the Colombian population exists for which this study was performed.

Objectives: To determine the association between ASPN polymorphisms in the Colombian population with primary hand, knee and/or hip OA, and its radiographic severity.

Methods: Case-control study of patients with primary hand, knee and/or hip OA, over 55 years of both genders, without inflammatory arthropathy, cases are included symptomatic patients with radiological assessment Kellgren Lawrence ≥ 2 ,

Results: 187 patients were studied, 92 with OA, and 95 controls with a mean age of 72.87 years SD 7.99 and 69.89 years SD 8.71 for cases and controls, respectively, and a BMI of 24.97 SD 4.07 for cases and 23.44 SD 3.0 for controls. D12 polymorphism was the most frequent with 46.52% in general, while in 42% of cases, 51% of controls, none of the studied polymorphisms D8, D10, D11, D12, D13, D14; D15, D16, D17 proved to have evidence as a risk factor or protective in the development of OA. The D14 was more frequent in severe radiological forms (K / L 4) with 95% OR 4.96 95% CI (1.08-23.49)

Conclusions: According with the results of this stud, no conclusion can be drawn tha there is a risk or protection factor between different ASPN polymorphisms and development of OA in the Colombian population studied, possibly related to the low number of people in the sample study, but the data are similar the studies reported in english, spanish and american population; In conclusion, the risk of developing OA in the presence of polymorphism D14 is only reproducible in the asian population, however this polymorphism was more frequent in severe radiological forms of the disease.Emphasize that in this study population was the most frequent polymorphism D12, in relation to other studies.

Keywords:Primary osteoarthritis, Asporin, polymorphism, radiographic severity

Contenido

Contenido

Agradecimientos	VII
Resumen	IX
Abstract	X
Introducción	1
1. Planteamiento del problema y justificación científica	5
2. Pregunta de investigación	7
3. Objetivo	9
3.1. Objetivo general	9
3.2. Objetivos específicos.	9
4. Marco teórico	11
5. Metodología	25
5.1. Tipo de Estudio:	25
5.2. Población a estudio:	25
5.3. Criterios de inclusión	25
5.4. Criterios de exclusión:	26
5.5. Variables	26
5.6. Análisis Estadístico:	27
5.7. Verificación de la información.....	28
5.8. Cronograma de Actividades.	28
5.9. Presupuesto	29
5.10. Consideraciones éticas.....	30
5.11. Propiedad intelectual	31
6. Resultados	33
6.1. Análisis Resultados	38
7. Discusión	39
Conclusiones	43
Bibliografía	51

Lista de gráficos

Pág.

Gráfica 6-1 Distribución genotípica de casos y controles.....	35
---------------------------------------------------------------	----

Lista de tablas

Pág.

Tabla 4-1. Criterios clasificatorios ACR de OA de rodilla.....	12
Tabla 4-2 Criterios de clasificación ACR para OA de mano	13
Tabla 4-3 Criterios de clasificación ACR para OA de cadera	13
Tabla 4-4 Criterios de Kellgren Lawrence	13
Tabla 6-1 Bases demográficas y caracterización de paciente (casos – controles)	33
Tabla 6-2 Valoración radiológica de casos con OA según su presentación clínica.....	34
Tabla 6-3 Distribución de alelos en población de casos y controles.....	35
Tabla 6-4 Relación alelica con el desarrollo de OA	36
Tabla 6-5 Distribución de los genotipos entre casos y controles y su relación con el desarrollo de OA	36
Tabla 6-6 Relación de alelos con severidad Radiológica K/L 4	37
Tabla 6-7 Relación de genotipos con severidad Radiológica K/L 4	37
Tabla 6-8 Relación de IMC con el desarrollo de OA.....	38

Introducción

La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular más frecuente, siendo un proceso crónico degenerativo de las articulaciones caracterizada por la pérdida progresiva de cartílago articular acompañada de neoformación de hueso (osteofitos), esclerosis de la lámina subcondral y a menudo proliferación sinovial que puede culminar en dolor, pérdida de la función articular progresiva y finalmente discapacidad (1). Se estima que afecta a más de 27 millones de personas en estados Unidos y su prevalencia aumenta con la edad, en Colombia pese a tener una alta prevalencia, no hay estudios que nos informen la misma (2).

Por su carácter progresivo la OA produce un impacto negativo en la calidad de vida de las personas que la padecen, disminuyendo los años de vida productivos en la población, además tiene un impacto económico extremadamente alto debido a los elevados costos directos que genera por su tratamiento y por los costos indirectos generados por concepto de pérdida de salarios, pérdida de productividad y los gastos derivados del cuidado en el hogar.(5)

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de OA. La edad constituye el factor de riesgo más fuertemente asociado, debido a los cambios fisiológicos del cartílago que ocurren con el envejecimiento. El género femenino es el más frecuentemente afectado. La obesidad constituye un factor de riesgo modificable importante, porque además de sus implicaciones biomecánicas de sobre-carga articular,

sustancias secretadas por el adipocito como la leptina inducen inflamación en el cartílago y degeneración articular. Otros factores de riesgo implicados en el desarrollo de OA son los defectos en la alineación articular y el trauma o lesiones articulares.(3)

Clínicamente, la OA se manifiesta con dolor y rigidez, radiográficamente hay estrechamiento y adelgazamiento del espacio articular, debido a la degeneración del cartílago. La OA tiene un alto componente hereditario, siendo una enfermedad poligénica. Se han estudiado varios genes que podrían estar implicados en el desarrollo de OA, entre ellos se encuentran los genes que codifican para el colágeno tipo II (COL2A1) el colágeno más abundante en el cartílago articular, el gen COMP que codifica para la proteína oligomérica de matriz de cartílago, el CALM a través de la calmodulinamodifica la expresión génica de proteoglicanos secundarias a estímulos biomecánicos sobre el condrocito, el FRZB gen de la proteína 3 relacionada con rizado (frizzled), la cual es un antagonista de la vías de señalización Wnt/B catenina que participan en múltiples procesos que regulan el genotipo, la maduración y la función de los condrocitos(3,18).

En la última década el gen que codifica para la Asporina (ASPN) a tomado importancia gracias a estudios realizados en población asiática, este es una glicoproteína de la matriz extracelular del cartílago; se ha demostrado que la Asporina se encuentra sobreexpresada en cartílago de pacientes con OA y su expresión se incrementa con la progresión de la degeneración del cartílago articular. En modelos in vitro se ha demostrado que la Asporina es capaz de unirse al Factor de Crecimiento Transformante Beta 1 (TGF- β 1), el cual abunda en la matriz cartilaginosa y ejerce varios efectos; regula la proliferación, diferenciación y producción de matriz extracelular por los condrocitos y sus células progenitoras. Esto sugiere que la Asporina actúa como un regulador

Introducció

negativo sobre el TGF- β 1 en el cartílago desempeñando un papel crítico en la patogénesis de la OA.(15,18)

El primer estudio clínico demostró la asociación con el polimorfismo de repetición de ASPN, fue un estudio en población japonesa que demostró la presencia de polimorfismo D14 del gen de la Asporina y la OA de rodilla, además este polimorfismo era más frecuente en el subgrupo que tenía mayor severidad radiográfica. Y demostró que el D13 estaba ausente en el grupo con OA, considerando polimorfismo protector (30). Este estudio se replicó en población china, coreana, inglesa, griega, española, estadounidense, y mexicana, demostrando que D14 fue un alelo de riesgo solo población asiática, pero no en los otros grupos poblacionales, y una menor expresión de D13 en pacientes con OA. En el estudio griego se encontró la expresión de D15 y D18 en el grupo con OA (30-419).

En cuanto al seguimiento de la enfermedad, actualmente no se cuenta con predictores de severidad que permitan identificar grupos poblacionales en alto riesgo de desarrollar formas clínicas y radiográficas severas de OA de rodilla, mano y/o cadera.

Los objetivos de este estudio consisten en determinar la asociación de los polimorfismos de ASPN en un grupo de pacientes colombianos con OA primaria de rodilla, mano y/o cadera, y la de severidad de la enfermedad en este grupo de paciente

1. Planteamiento del problema y justificación científica.

La OA es una enfermedad articular degenerativa caracterizada por dolor articular y pérdida progresiva e irreversible del cartílago articular.

Es la enfermedad articular más frecuente en Estados Unidos, que afecta a cerca de 27 millones de personas, y su prevalencia ha venido en aumento en los últimos años. La OA de rodilla y de cadera afecta al 6% y 3% de la población estadounidense mayor de 30 años respectivamente. La prevalencia de la enfermedad varía de acuerdo a los parámetros utilizados para su definición, la articulación afectada y las características de la población estudiada.(2) En Colombia no existen datos acerca de la prevalencia ni la incidencia de la enfermedad; sin embargo en la consulta externa de Reumatología de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia cerca del 12% de los pacientes que acuden a consulta tienen diagnóstico de OA.

La OA tiene un impacto económico extremadamente alto, no solo por los costos directos asociados al tratamiento y al manejo médico, sino por los costos indirectos generados por la pérdida de salarios, pérdida de productividad y los gastos derivados del cuidado en el hogar(5). El tratamiento, hoy en día se centran en control del dolor, mejorar la funcionalidad y disminuir la discapacidad, sin embargo en el momento no se cuenta con fármacos que modifiquen la enfermedad y su progresión, lo que lleva a una gran tasa de discapacidad. El determinar la asociación con polimorfismo de ASPN con OA primaria de

rodilla, mano y/o cadera podría ayudar a plantear intervenciones precoces en los factores de riesgo modificables en la población mas susceptible, para disminuir la carga de la enfermedad.

2. Pregunta de investigación

- ¿Cual es la frecuencia de los Polimorfismos de ASPN en población colombiana?
- ¿Existe polimorfismos de ASPN, que se asocian con la presencia de OA de mano, cadera y/o rodilla, o con protección para el desarrollo de la misma?
- Si esta asociación se da ¿podría relacionarse con formas radiográficas severas de OA primaria?

3. Objetivo.

3.1. Objetivo general

Determinar la asociación de los polimorfismos del gen de la Asporina con el desarrollo de OA en un grupo de pacientes colombianos procedentes de la consulta externa del servicio de reumatología de la Universidad Nacional de Colombia con OA primaria de rodilla, mano y/o cadera.

3.2. Objetivos específicos.

- Identificar los polimorfismos del gen de la Asporina en un grupo de pacientes colombianos con OA primaria de rodilla, mano y/o cadera.
- Establecer la frecuencia de éstos polimorfismos del gen de la Asporina en un grupo control.
- Analizar la frecuencia de los polimorfismos del gen de la Asporina de pacientes colombianos con OA primaria de rodilla, mano y/o cadera, y compararlas con la frecuencia de éstos polimorfismos reportados previamente en la literatura mundial.
- Evaluar la presencia de Polimorfismo de ASPN en formas radiológicas severas de la enfermedad.

4. Marco teórico.

La OA es la forma más común de artritis en el mundo, es una enfermedad crónica degenerativa de las articulaciones caracterizada por la pérdida progresiva de cartílago articular acompañada de formación nueva de hueso (osteofitos), esclerosis de la lámina subcondral y a menudo proliferación sinovial, que lleva a cuadros de dolor, pérdida de la función articular progresiva y finalmente discapacidad (1). Afecta principalmente a la articulación de la rodilla, seguido de la mano y cadera (2). Se estima que afecta a más de 27 millones de personas en estados Unidos (3) y algunos estudios han demostrado que la prevalencia de la OA de rodilla incrementa desde un 0.1% en la población entre 24-35 años, a un 10-20% en la población entre 65 a 74 años y es más del 30% en la población mayor de 75 años. Esto demuestra una relación directa con el aumento de la edad . (4) La prevalencia de OA de rodilla en población mayor de 45 años fue de 19.2% y la de OA de mano fue de 27.2% (2). En Colombia no existen datos acerca de la prevalencia ni la incidencia de la enfermedad; sin embargo en la consulta externa de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia cerca del 12% de los pacientes que acuden a consulta tienen diagnóstico de OA.

Por su carácter progresivo la OA produce un impacto negativo en la calidad de vida de las personas que la padecen disminuyendo los años de vida productivos y con un impacto económico extremadamente alto debido a los elevados costos directos que genera por su tratamiento y por los costos indirectos generados por la pérdida de salarios, pérdida de productividad y los gastos derivados del cuidado en el hogar (5), su impacto económico ha sido calculado en más de 60 mil millones de dólares al año solo en Estados Unidos (6).

El dolor articular, rigidez menor a 30 minutos, limitación del movimiento, crepitación, derrame ocasional y grados variables de inflamación local, pero sin efectos sistémicos, hacen que clínicamente se piense en OA (7). La biomecánica de la enfermedad se

caracteriza por la alteración de las propiedades de tracción, compresión y fuerza de cizallamiento y la permeabilidad hidráulica del cartílago con aumento del agua. Estos cambios en el cartílago son acompañados por rigidez del hueso subcondral, reducción en la concentración, tamaño y agregación de proteoglicanos, alteración en el tamaño de la fibrilla de colágeno y del tejido, con aumento de la síntesis y la degradación de macromoléculas de la matriz(8).

El diagnóstico de OA se hace con frecuencia por una impresión clínica global con base en edad del paciente, los síntomas referidos y los hallazgos en la exploración física y radiológica. Con lo cual se crean por parte de la ACR criterios clasificatorios dependiendo de la articulación afectada (tabla 1,2,3) (9, 10, 11):

Tabla 4-1. Criterios clasificatorios ACR de OA de rodilla

1. Edad mayor a 50 años.
2. Rigidez matinal menor a 30 minutos.
3. Crépitos al movimiento activo.
4. Sensibilidad a la palpación de los márgenes de la articulación.
5. Ensanchamiento óseo.
6. Pérdida de calidez sinovial a la palpación.
7. Velocidad de sedimentación globular menor a 40 mm/hora.
8. Factor reumatoideo negativo o a títulos bajos (menos a 1:40).
9. Líquido sinovial sugestivo de OA (viscoso, claro y/o conteo de células menor a 2000 células/mm³)

El paciente será clasificado como OA de rodilla si presenta dolor en rodilla y cumple 5 o más criterios.

Tomado de: Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, et al. Development of Criteria for The Classification And Reporting of Osteoarthritis, Classification of Osteoarthritis of The Knee. Arthritis and Rheumatism 1986;29(8):

Tabla 4-2 Criterios de clasificación ACR para OA de mano

- Dolor en las manos, articulaciones dolorosas o rigidez más 3 de los siguientes
- Agrandamiento de los tejidos duros de dos o más de 10 articulaciones seleccionadas (*).
 - Menos de tres articulaciones metacarpofalángicas inflamadas.
 - Agrandamiento de los tejidos duros de dos o más articulaciones interfalángicas distales o:
 - Deformidad de dos o más de 10 articulaciones seleccionadas *

*Las 10 articulaciones seleccionadas son la segunda y tercera articulaciones interfalángicas distales, la segunda y tercera articulaciones interfalángicas proximales y la primera articulación carpometacarpiana (de ambas manos).

Tomado de Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10.

Tabla 4-3 Criterios de clasificación ACR para OA de cadera

Dolor de cadera y por lo menos dos de los siguientes:

- VSG inferior a 20 mm/hora
- Osteofitos acetabulares o femorales en la radiografía de cadera
- Estrechamiento del espacio articular en las radiografías de cadera

Tomado de Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991;34:505-14.

Considerando que la OA, se diagnostica basados en hallazgos radiológicos, se han creado escalas de compromiso radiológico de la enfermedad, dentro de los cuales los criterios de Kellgreen y Lawrence, son unos de los más utilizados (tabla 4) (12).

Tabla 4-4 Criterios de Kellgreen Lawrence

0. Sin cambios radiológicos que sugieran OA.
1. Osteofitos en el margen de la articulación, en el caso de la rodilla en las espigas tibiales.
2. Disminución del espacio articular definido, osteofitos definidos.
3. Disminución del espacio articular asociado a esclerosis del hueso subcondral.
4. Pequeñas áreas pseudoquisticas con paredes escleróticas situadas usualmente en el hueso subcondral.

Tomado de Kellgren J, Lawrence J. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494-502

Pese a esto, la relación clínica y radiológica, no es exacta, con lo cual crea dificultades para evaluación epidemiológica de la OA, debido a falta de consenso en el empleo de criterios para hacer su diagnóstico(13).

Patogénesis

Para entender la fisiopatología de la OA, se debe tener en mente que la enfermedad es la falla de la articulación vista como un órgano, por lo cual cualquier componente del órgano se puede lesionar. Durante la progresión de la OA la degradación de la matriz extracelular cartilaginosa excede su síntesis, lo que da como resultado pérdida de esta. (14-15)

La OA resulta de una deficiencia del cartílago articular inducida por una compleja interacción de factores genéticos, metabólicos, bioquímicos, y biomecánicos, con componentes secundarios de la inflamación. En la OA, el cartílago y el hueso conservan la capacidad de restaurar el tejido lesionado de la articulación, desde que se disminuya el estrés mecánico patológico al que se esté sometiendo la articulación. Así, si se logra retirar una carga inadecuada sobre la articulación es posible que se haga una reparación por parte de células extrínsecas del cartílago. Estas no producirán un tejido bioquímica, biomecánica, ni histológicamente igual pero, a la larga, permitirá la función de la articulación, que bajo una carga fisiológica y en condiciones adecuadas sostenidas, pueden hacer que el paciente mejore sus síntomas. Si estas condiciones se mantienen es posible que el tejido transitorio se remodele en cartílago hialino normal y en hueso trabecular.

Existen situaciones, como la lesión de meniscos, el varo valgo, displasia de cadera, enfermedad de Legg-Calve-Perthes, la obesidad, y factores genéticos, en los cuales la articulación está sometida a sobre-carga, que llevar a alteración del tejido y a su vez perturba la mecánica del órgano, o altera los mecanismos protectores de la articulación, lo cual la hace más vulnerable al trabajo cotidiano.

Los condrocitos son probablemente las células más importantes responsables del desarrollo de OA. Estos exhiben numerosas funciones metabólicas anormales como parte del proceso de la OA, incluyen el aumento de los niveles de síntesis proliferativa y la actividad de degradación (16). Los condrocitos del cartílago articular permanecen en una dinámica constante en la cual son sometidos a estrés, ya sea por compresión estática o por cizallamiento y fricción (*shear stress*) dada por el movimiento. Si este estrés se encuentra dentro de los rangos fisiológicos, para los cuales está diseñado el condrocito, no produce lesión sobre éste. No obstante, aunque no haya pérdida de moléculas de la matriz o daño de la red de colágeno, puede haber alteración de los condrocitos. Esto se evidenció en cultivos de cartílago articular normal, en los cuales se alteró la expresión de genes para agreganos, metaloproteinasas, factores de crecimiento, colágeno y citoquinas, lo cual redundó en cambios metabólicos dentro del cartílago. De las dos alteraciones anteriormente mencionadas, parece que la que más influencia la aparición de la OA, es la mecánica. Se ha visto que los fármacos que intentan inhibir las metaloproteasas tienen poco éxito en detener la progresión de la enfermedad (17).

Al estar intrínsecamente relacionados los condrocitos con la matriz cartilaginosa extracelular, estos se encuentran sometidos al estrés mecánico y osmótico que producen las cargas sobre la articulación, en consecuencia los condrocitos sirven como mecanoreceptores y osmoreceptores alterando su metabolismo en respuesta a cambios físico-químicos de su microambiente, produciendo cambio en la expresión de genes y un incremento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias (a través del factor de transcripción NF- κ B) y enzimas que degradan la matriz cartilaginosa extracelular (1), estos cambios en la expresión de diferentes genes se realizan a través de vías de señalización calmodulina-dependientes (18).

Papel de la inflamación en OA

Cada vez más se resalta la importancia del proceso inflamatorio dentro de la fisiopatología de la OA. Estudios recientes han intentado dilucidar los eventos en las cascadas de la inflamación que llevan a prolongar la destrucción del cartílago articular por las agreganasas y colagenasas. Las Citoquinas que clásicamente se han asociado con este proceso son la IL-1 y el TNF- α , estos mediadores de la inflamación son sintetizados intracelularmente en formas precursoras y convertidas a sus formas activas mediante clivaje proteolítico por las caspasas, se ha visto que la expresión de estas caspasas está aumentada en pacientes con OA, como sobre-expresión de metaloproteinasas, agreganasas y otras enzimas proteolíticas.

También se ha asociado la producción de radicales libres (peróxido de hidrógeno, anión superóxido) con el proceso de apoptosis de los condrocitos probablemente por la disfunción mitocondrial que producen (1,15).

Factores de riesgo:

Se han logrado identificar varios factores de riesgo para desarrollar OA, entre ellos el trauma y el estrés repetitivo. Así mismo una alta densidad ósea se asocia con OA, debido a que un hueso con una densidad adecuada tiene mayor capacidad de absorber la energía y evitar que se distribuya toda la carga sobre la articulación (1,19).

La edad es el factor de riesgo más fuertemente asociado con OA, debido a los cambios fisiológicos del envejecimiento, entre ellos el aumento de la laxitud de la articulación, disminución de la propiocepción, y las alteraciones de la matriz del cartílago; pérdida de agua de los proteoglicanos, síntesis de proteoglicanos más cortos y menos uniformes en su longitud lo que disminuye su funcionalidad y la agregación entre moléculas, esto a su vez disminuye la capacidad de la articulación para la adaptación dinámica y distribución de la carga. Otros cambios fisiológicos del condrocito con la edad son la disminución de la capacidad mitótica y de respuesta a factores de crecimiento, esto determina la menor capacidad del condrocito para mantener y reparar el cartílago articular (20).

El género también se ha descrito como un factor determinante en el desarrollo de OA, se ha visto que la prevalencia de OA es mayor en hombres que en mujeres antes de los 50 años, mientras que después de los 50 años las mujeres se ven más afectadas por esta enfermedad, en una relación que va desde 1.5:1 a 1:4 respectivamente. Este cambio en la prevalencia después de los 50 años llevó a pensar en el papel de las hormonas sexuales en la OA, puesto que la insuficiencia estrogénica tiene su pico de incidencia alrededor de esta edad, además que se demostró en estudios in-vitro e in-vivo que los condrocitos poseen receptores para estrógenos y hay evidencia de que éstos podrían estimular la síntesis de proteoglicanos. Sin embargo, el efecto de la terapia de reemplazo hormonal es incierto porque existen inconsistencias en los resultados de los ensayos clínicos (6, 21).

Aunque la OA es una enfermedad que afecta a toda la población mundial, se ha observado que es más común en europeos que asiáticos, así mismo las formas de presentación de la enfermedad cambian según la población estudiada. La OA de cadera es más frecuente en europeos (7% -25%) que en los chinos, los africanos de Nigeria y Liberia, y los jamaicanos (1% -4%). La OA de mano es más común en las mujeres europeas que en las mujeres de descendencia afro-caribeña (20). Esto ha llevado a proponer que la presentación clínica en diferentes grupos poblacionales está determinada muy probablemente por las diferencias genéticas de la población que provocan alteraciones de la matriz cartilaginosa haciéndolos susceptibles a ciertos tipos de OA.

Se ha encontrado que la obesidad aumenta el riesgo de padecer OA, incrementándolo hasta 5 veces cuando existe un IMC ≥ 30 Kg/m² (4). El estudio Chingford demostró que por cada aumento de dos unidades en el índice de masa corporal (aproximadamente 5 kg), el OR para el desarrollo radiográfico de OA de rodilla aumentó en 1,36, asimismo también se ha evidenciado que la pérdida de 5 kg de peso reduce el riesgo de síntomas de OA de rodilla en mujeres de estatura media en un 50% (22,23).

Clásicamente este efecto se ha atribuido al aumento de las fuerzas mecánicas a través de las articulaciones que soportan peso lo que conduce a la degeneración articular, fundamentalmente porque la rodilla soporta de 3 a 6 veces el peso corporal durante la marcha, en consecuencia cualquier aumento del peso se traduce en una considerable sobre-carga articular. Sin embargo se ha observado que hay una mayor incidencia de OA de mano en pacientes obesos lo que llevo a formular que además del efecto biomecánico de la obesidad existían otros factores subyacentes a esta, entendiéndose el tejido adiposo como un tejido endocrino activo que produce hormonas y sustancias con efectos fisiológicos importantes (17). Entre las sustancias más estudiadas se encuentra la leptina, una proteína de 16 kDa que pertenece estructuralmente a la familia de Interleuquina - 6 (Citoquinas pro inflamatorias). Es producida principalmente por los adipocitos y en menor medida por los condrocitos, está codificada por el gen de la obesidad (ob), tiene efectos sobre la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético y se relaciona con el IMC y el sexo femenino. La función exacta de la leptina en el desarrollo de OA no se ha determinado pero se cree que tiene un efecto bifásico, ya que se ha observado que bajos niveles de leptina facilitan la síntesis de cartílago y niveles elevados inducen inflamación del cartílago y degeneración articular, sin embargo se necesitan más estudios para determinar los efectos locales y sistémicos de la leptina y otras adipokinas en la asociación de obesidad y OA (24).

La dieta también influye sobre la aparición de la enfermedad. Una dieta rica en grasas y calcio aumentan el riesgo de padecerla, mientras que el selenio y la riboflavina lo disminuyen. Asimismo personas con niveles sanguíneos de vitamina D y vitamina C en el tercil más bajo tienen 3 veces mayor riesgo de progresión de OA de rodilla. (17)

Se ha observado que las personas que tiene defectos en la alineación articular (varo o valgo) tiene un mayor riesgo de progresión de OA de rodilla, por esta razón se ha propuesto estas alteraciones en la alineación como marcadores de severidad de la OA, debido a

alteración en la nutrición del cartílago y en la distribución de la carga que pueden alterar la composición bioquímica del cartílago (1).

Susceptibilidad genética de la OA.

La OA se considera una enfermedad poligénica. Existe una sólida asociación entre el desarrollo de OA y la predisposición genética. Varios estudios que evaluaron el riesgo de familiares en primer grado de personas quienes sufrían la enfermedad encontraron que estos tenían 2 veces mayor riesgo de desarrollar OA comparados con controles sanos. Estos hallazgos han sido confirmados con estudios realizados en gemelos, donde se observa una concordancia significativamente más alta entre gemelos homocigotos que entre gemelos heterocigotos, demostrando que la influencia de factores genéticos en el desarrollo de OA en gemelos homocigotos está entre 39% y 65% en OA de la mano y rodilla, respectivamente, en mujeres evidenciada con diagnóstico radiológico y aproximadamente 60% en OA de cadera y alrededor del 70% en la OA de la columna vertebral (1,6,25).

En años recientes se ha despertado un considerable interés por determinar grupos específicos de genes que confieran susceptibilidad al desarrollo de OA primaria (18,15). Varios estudios poblacionales han sugerido asociaciones entre genes que podrían estar implicados en el desarrollo de OA, como genes que codifican proteínas de la matriz del cartílago articular para el desarrollo de OA de inicio temprano. Otros candidatos incluyen los genes de la IL-1 α y β , el gen que codifica el receptor de IL-1 (IL-1 R), los cuales tienen asociación con el desarrollo de OA primaria de rodilla pero no de cadera (1).

Los genes más importantes que se han descrito para el desarrollo de OA son:

- **COL2A1.** Este gen codifica el colágeno tipo II, el más abundante en el cartílago articular, se encuentra en el cromosoma 12. Mutaciones en este gen se han asociado con varios tipos de condrodisplasias. Estudios han sugerido la asociación entre polimorfismos de

este gen y el desarrollo de OA de cadera y rodilla en sujetos del estudio Rotterdam y en cohortes de pacientes japoneses (18,25).

- **CALM1.** La calmodulina es una proteína intracelular que interactúa con varias proteínas involucradas en la transducción de las señales intracelulares. Modificaciones en la expresión génica de proteoglicanos secundarias a estímulos biomecánicos sobre el condrocito son señalizadas a través de esta proteína. Un grupo de investigadores japoneses encontró la asociación entre un polimorfismo de nucleótido simple localizado en el intron 3 del gen CALM1 con el desarrollo de OA de cadera; sin embargo, Loughlin y colegas no pudieron replicar los resultados en un estudio conducido con mujeres caucásicas con OA de cadera en el Reino Unido (18).
- **COMP.** Este gen codifica la proteína oligomérica de matriz de cartílago, pertenece a la familia de genes de trombospondina y se encuentra expresado en mayores niveles en cartílago con OA en comparación con cartílago sano. Se ha observado que los niveles séricos de esta proteína están elevados tempranamente en pacientes con gonalgia crónica, con mayor prevalencia de OA y se ha propuesto que niveles séricos aumentados pueden ser un marcador de progresión radiográfica rápida (18).
- **FRZB.** La proteína 3 relacionada con rizado (*frizzled*), es codificada por este gen, esta proteína es un antagonista de las vías de señalización Wnt/ β catenina que participan en múltiples procesos que regulan el genotipo, la maduración y la función de los condrocitos. En ratones *Knockout* para este gen se observó un daño acelerado del cartílago articular. Estudios realizados en mujeres de varios países reportaron la asociación de alelos en los cuales, cuando había la sustitución de dos residuos de ácido aspártico altamente conservados, había una fuerte asociación con el desarrollo de OA de cadera (18, 26).
- **ASPN.** La Asporina es una glicoproteína que pertenece al grupo de proteínas ricas en residuos de leucina (LRR). En 2001 se descubre la Asporina, como una proteína de matriz extracelular del cartílago (27). En 2005, Ikegawa es el primero en describir la asociación de OA con las Asporinas, esta es una proteína de la matriz cartilaginosa que es

sobre-expresada en cartílago articular con OA y su expresión incrementa con la progresión de la degeneración del cartílago articular (28). Se ha demostrado que la Asporina se une directamente al TGF- β 1 in vitro. El TGF- β 1 abunda en la matriz cartilaginosa y ejerce varios efectos: regula la proliferación, diferenciación y producción de matriz por los condrocitos y sus células progenitoras. Esto sugiere que la Asporina actúa como un regulador negativo sobre el TGF- β 1 en el cartílago desempeñando un papel crítico en la patogénesis de la OA (29).

En estudios clínicos se logró determinar la asociación entre dos polimorfismos funcionales de repeticiones de ácido aspártico (D13 y D14) en el gen de la Asporina en población japonesa con el desarrollo de OA de cadera y rodilla. La presencia del polimorfismo D14 fue mucho más frecuente en el grupo de pacientes con OA comparado con el grupo control, además se relacionó con la severidad radiográfica en esta población y se determinó que tenía un poder inhibitorio mucho más marcado sobre el TGF- β 1 y sobre los genes que codifican proteínas de la matriz cartilaginosa. Así mismo se encontró que en el grupo control el polimorfismo más frecuente era D13, sugiriendo que la presencia de este polimorfismo es un factor protector para el desarrollo de OA (30).

Resultados similares en estudios en población asiática ha sido reproducido en los estudios de Kizawa en Japon,, Ji, Shi y Jiang en China y Son en Korea(30-34). Pero en otros grupos poblacionales como en el estudio llevado a cabo en Inglaterra en 2005 por Mustafa y en España por Rodriguez-López, en los cuales no se pudo asociar en población caucásica el polomorfismo D14 con OA y severidad de la misma, pero si con D13 como alelo protector, igual resultado en población caucásica norteamericana en el estudio de Atif (35-37).

Un estudio similar fue realizado en pacientes de origen griego realizado por Kaliakatsos donde se encontró una sobre-expresión de otros polimorfismo de este gen como el D15 y D18 (38).

En el meta-análisis publicado en el año 2013 por Xing se incluyeron 7 estudios, que involucran poblaciones china, japonesa, coreana, española, inglesa y norteamericana, donde se valora la relación entre el polimorfismo D 14 de la Asporina y OA de rodilla en estas poblaciones, incluyendo 5515 pacientes en total (2.334 pacientes con OA de rodilla y 3.181 controles), involucró a cuatro poblaciones caucásicas y cuatro poblaciones asiáticas. No se detectó asociación positiva entre OA de rodilla y el alelo D14 en las poblaciones asiáticas (OR =1,527, IC del 95 % :0.879-2.653) y en poblaciones caucásicas (OR = 1,053, IC del 95 % : 0.905-1.225). Tampoco hubo una asociación positiva entre la susceptibilidad a OA de rodilla y el alelo D13 en las poblaciones asiáticas (OR =0,950, IC del 95 % : 0.732-1.233) y en poblaciones caucásicas (OR = 0,866, IC del 95 % : 0.723-1.037)(39).

Previamente el meta-análisis publicado en 2009 incluyó 5 estudios que valoran la relación entre el polimorfismo D 14 de la Asporina y OA de rodilla y cadera en poblaciones diferentes de Japón, China, Grecia, España y Reino Unido, concluía que existía asociación global entre el polimorfismo D14 y la OA de rodilla (OR =1.46 intervalo de confianza 95%:1.14–1.87 p= 0.003), pero con heterogeneidad significativa (p= 0.047); esta heterogeneidad pudo ser debida a la diferencia entre los criterios de inclusión entre los pacientes de los diferentes estudios.

Se realizó un análisis por grupos étnicos encontrando una fuerte asociación entre el polimorfismo D14 y la presencia de OA de rodilla para pacientes asiáticos (OR = 1.95 intervalos de confianza 95%:1.49–2.55, p = 0.0000013), y heterogeneidad no significativa (p= 0.535); mientras que para los pacientes europeos no hubo asociación del alelo D14 con OA de rodilla (OR 1.14 intervalo de confianza 95%; 0.93–1.39, p= 0.20) y heterogeneidad no significativa p= 0.90 (29).

Las diferencias reportadas por cada grupo de investigadores en diferentes países pueden ser resultado de diferencias étnicas en la frecuencia de estos alelos, además de la influencia de factores ambientales, demográficos, etc.

Recientemente fue publicado un estudio en población mestiza mexicana, de evaluación de polimorfismos del gen ASPN, donde reportan el alelo D16 mostraron una tendencia a ser factores de riesgo para la OA de la rodilla en mujeres (OR de 2.226 IC 95%: 1.061 -4.671) y en hombres (OR 1.295 IC 95%: 0.529–3.170). Además, el alelo D12 podría considerarse como un factor de protección para hombres (OR 0.289 IC 95% 0.091–0.925) y mujeres (OR 0.371 IC 95%: 0.139–0.989).

En población colombiana no se conoce la frecuencia de los polimorfismos del gen de la Asporina, por lo que mediante este estudio se pretende determinar los polimorfismos del gen y su frecuencia en el grupo de pacientes y controles colombianos e investigar si determinado polimorfismo del gen de la Asporina se relaciona con OA primaria de mano, rodilla y/o cadera y formas severas radiográficas de la enfermedad.

5. Metodología.

5.1. Tipo de Estudio:

Estudio de casos y controles

5.2. Población a estudio:

Se incluyeron pacientes mayores de 55 años de ambos generos, valorados en la consulta externa del servicio de Reumatología y medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia en Hospital San Carlos (III nivel de atencion) en la ciudad de Bogotá – Colombia, que estuvieron de acuerdo en participar y firmaron el consentimiento informado, a quienes se les realizó la valoración clínica completa y se lleno un cuestionario de historia clínica dirigida a determinar la presencia de OA de rodilla, mano y/o cadera. La recolecion de datos se llevo a cabo de forma prospectiva y secuencial. Las muestras de sangre fue serán procesadas en el Laboratorio del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional para realizar la extracción del DNA, la amplificación del gen y la determinación de los polimorfismos del gen de la Asporina se enviara a el laboratorio especializadode genética clínica, inmunogenética y biologia molecular de Servicios Medicos Yunis Turbay y CIA.

Las radiografías de rodilla, mano y/o cadera sevaloraron por dos reumatólogos con experiencia en Radiología, mediante la escala de Kellgreen-Lawrence.

5.3. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 55 años de cualquier genero.
- Deseo participar en el estudio previa autorización mediante firma del consentimiento informado

- Para casos pacientes con evidencia clínica de OA primaria de rodilla, mano y/o cadera y que cumplan criterios diagnósticos del ACR para OA de rodilla, mano y/o cadera, que puntuaran \geq de 2 en escala K/L.

5.4. Criterios de exclusión:

- Pacientes con OA secundaria.
- Inicio de los síntomas antes de los 40 años.
- Antecedente de cirugía en articulación a evaluarse.
- Antecedente de trauma o lesión del ligamento.
- Pacientes con Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis reactiva, espondiloartropatías seronegativas, artropatía por depósito de cristales (urato monosódico, hidroxiapatita, pirofosfato cálcico).

5.5. Variables

Nombre	Tipo	Unidad de medida
Osteoartritis	Dependiente	Si/No
Polimorfismo de ASPN	Independiente	D11 D12 D13 D14 D15 D16 D17
Edad	Cuantitativa/discreta	Años
Sexo	Cualitativa categórica nominal	Femenino Masculino
Años evolución de enfermedad	Cuantitativa/discreta	Años
Índice de masa corporal	Cuantitativa/continua	Kg/cm ²
Factor de riesgo mecánico	Cualitativo /Categórica /nominal dicotómica	Si No
Antecedente familiar de OA	Cualitativo /Categórica /nominal dicotómica	Si No
Cambios	Cualitativo /Categórica	K/L 2

5.6. Análisis Estadístico:

El tamaño de la muestra se calculó usando como criterio la menor frecuencia del polimorfismo reportada en los estudios europeos, debido a que no existen datos acerca de la frecuencia del polimorfismo en nuestra población. Simultáneamente se incluyó un control por cada caso incluido. El cálculo del tamaño muestral se obtuvo teniendo en cuenta la menor frecuencia de exposición de los casos 8.85 %, (37) con un intervalos de confianza del 95%, poder del 80 % y se consideró un OR significativo mayor de 2, con los datos previamente obtenidos se calculó una muestra de 239 casos y 239 controles.

Plan de análisis: se analizaron los datos con programa STATA 12.0. Las variables de tipo cuantitativo se presentan en forma de promedios y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas se presentan en forma de porcentajes. Se compararon las distribuciones de los alelos en los pacientes y los controles utilizando una tabla de contingencia estándar. Se utilizó como indicador epidemiológico para la asociación entre variables categóricas el OR con su IC95 %, para lo cual se comparó el alelo de interés con los otros, adicionalmente se calculó un OR con un IC 95 % para las combinaciones de alelos más comunes comparándolas con las demás combinaciones.

También se utilizó el OR con un IC 95% para comparar el grado de severidad radiológico con cada uno de los alelos y combinaciones de alelos en los pacientes que tuvieron radiografía de mano, cadera y rodilla. Se tomó en cuenta el grado de severidad más grande y se comparó con los demás.

Adicionalmente se calculó un OR con IC 95% estratificado para cada tipo de radiografía comparando el grado de mayor severidad con los demás grados.

Se midió el grado de concordancia de los evaluadores radiológicos mediante kappa de Cohen.

Análisis Molecular.

ADN genómico fue extraído de sangre periférica de pacientes y controles empleando el kit de purificación PureLink™ Genomic DNA Kit (Invitrogen) siguiendo las recomendaciones del fabricante. El ADN obtenido fue amplificado por PCR empleando el kit PCR SuperMix (Invitrogen) y los primers: Forward 5'-FAM-TGGCTTTGTGCTCTGCCAAACC-3' y Reverse 5'-TCTGAGCAATGTACAACCTCGTG-3'. Los productos de amplificación se corrieron en un analizador genético ABI 3130 XL y los datos obtenidos se analizaron con el programa GeneMapper. Las asignaciones alélicas se realizaron por tamaño del producto. Estas metodologías se desarrollaron en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y en el laboratorio especializado de genética clínica, inmunogenética y biología molecular de Servicios Médicos Yunis Turbay y CIA

5.7. Verificación de la información.

Para asegurar la calidad de los datos obtenidos a partir del formulario aplicado, el registro de los mismos se llevó a cabo de forma prospectiva y secuencial por un estudiante de posgrado de la especialidad de reumatología perteneciente a la línea de investigación, con suficiente conocimiento del tema. A los estudiantes de pregrado se les capacitó en la aplicación del instrumento de recolección de información. La construcción de la base de datos fue llevada a cabo por el grupo de investigación mediante doble registro y consignada en formato de Excel® para posterior análisis.

5.8. Cronograma de Actividades.

Fecha de inicio del Proyecto: 01 de junio de 2013.

Fecha de terminación: 01 de junio de 2014.

Duración: 12 meses.

ACTIVIDAD	Mes inicio	Duración (meses)
Recolección de pacientes, firma de consentimiento informado.	1	8
Valoración clínica.	1	8
Toma de radiografías de rodilla, mano y/o cadera	1	8
Toma de muestras de sangre.	1	8
Procesamiento de las muestras de sangre	1	8
Extracción, amplificación y secuenciamiento del DNA	8	2
Análisis de las radiografías según escala de Kellgren Lawrence.	1	8
Análisis de polimorfismos.	8	1
Correlación polimorfismos severidad radiográfica de OA de rodilla, mano y/o cadera.	8	1
Análisis Estadístico	8	1
Análisis de resultados	8	2
Redacción y propuesta de de Artículo.	9	1

5.9. Presupuesto

Parametro	costos
Papeleria	\$300.000
Toma de muestras	\$1.000.000
Trasporte de muestras	\$200.000
Procesamiento inicial de muestras	\$2.000.000
Primers	\$200.000
Extraccion de DNA	\$2.000.000
Analisis molecular	\$1.600.000
Analisis estadistico	\$1.000.000

Horas de valoración clínica	\$4.000.000
Horas de valoración radiológica	\$.4.000.000
Publicación artículo	\$500.000
Total	\$16.800.000

5.10. Consideraciones éticas

La participación de los individuos del estudio fue completamente voluntaria, se solicitó la firma del consentimiento informado (Anexo 2) donde se encuentra consignada la información necesaria del proyecto, los objetivos, los riesgos de la participación, expresados en lenguaje cotidiano, además se resolvieron las inquietudes que surgieron durante el desarrollo del protocolo de la investigación.

El presente estudio cumple con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. De acuerdo al artículo 11 de la misma resolución se pueden identificar dos categorías de riesgo para el presente estudio:

Riesgo mínimo: Examen físico de diagnóstico, extracción de sangre por punción venosa única de aproximadamente 20 cc de sangre para extracción y análisis de DNA.

Riesgo mayor que el mínimo: Un estudio radiográfico en proyección Antero-posterior de rodilla mano y/o cadera por paciente le confiere exposición a una dosis de radiación de 0.001 mSV que le supone al paciente un riesgo insignificante (menos de 1 en 1 millón) de desarrollar cáncer después del examen según el Colegio Americano de Radiología.

El manejo de la historia clínica y demás información recolectada se realizó bajo las más estrictas normas de confidencialidad previa autorización del comité de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

El presente estudio no pretende evaluar recursos profilácticos tampoco terapéuticos en el tratamiento de la OA de rodilla, mano y/o cadera. Los pacientes continuarán con el esquema de tratamiento sintomático validado en las guías de manejo actual de la OA de rodilla, mano y/o cadera.

Los resultados se publicarán en revistas médicas nacionales o internacionales indexadas o en congresos relacionados con el tema.

5.11. Propiedad intelectual

La Propiedad intelectual se basa en el acuerdo 035 del 2003 del Concejo Académico de la Universidad Nacional de Colombia.

6.Resultados

Distribución de pacientes: un total de 187 pacientes fueron incluidos en el presente estudios, de los cuales 92 pacientes correspondientes a un 49,19% fueron identificados como casos para OA, ya sea de mano, rodilla o cadera, con edad promedio 72.87 años \pm 7.99, predominando en este grupo el genero femenino con un 67.39 %. Este se comparó con 95 pacientes controles correspondientes al 50,81 %, con edad promedio de 69.89 años \pm 8.71, siendo mas frecuente en este grupo el genero masculino con un 58.94 %. En el grupo de casos hubo mayor frecuencia de antecedente familiar de OA un 51.08% vs 15.78 % el grupo control y una distribución similar en la exposición a riesgo mecánico, determinado por la presencia de actividad laboral que lleve a una mayor sobrecarga articular ya sea en mano, rodilla o cadera e igual en relación a actividad física o deporte que implique riesgo por trauma repetitivo o sobrecarga articular. (tabla 6-1)

Tabla 6-1 Bases demograficas y caracterización de paciente (casos – controles)

ITEM	CASOS	CONTROLES
Pacientes	92	95
Edad media (años)	72.87 DS 7.99	69.89 DS 8.71
Género		
Hombres	30	56
Mujeres	62	39
IMC	24.97 DS 4.07	23.44 DS 3.0
Antecedente familiar de OA	51.08 %	15.78 %
Exposición a riesgo mecánico	43.47 %	42.10 %
Tiempo de evolución	4.10 DS 3,27	NA
OA		
Mano	70	NA
Rodilla	77	NA
Cadera	33	NA
Clasificación radiológica	124	
K/L 2	10	
K/L 3	84	
K/L 4	30	

IMC: índice de masa corporal, OA, osteoartritis, K/L, clasificación Kellgreen Lawrence, NA no aplica

El grupo de OA (92 pacientes), la evolución de enfermedad fue en promedio 4.1 años \pm 3.27. Se valoraron pacientes la mayoría con OA mixta clínicamente, presentando OA de mano en 70 pacientes, OA de rodilla en 77 pacientes y OA de cadera en 33 pacientes; de los cuales se valoró 124 radiografías (tabla 2) así; 59 de mano, 39 de rodilla y 26 de cadera, la mayoría se clasificaron como severidad 3 (67,74 %) en la escala K/L, y en K/L 4 en un 24,19% de los pacientes, la correlación inter-evaluador fue buena con un índice κ de 0.7985 $p=0.0000$.

Tabla 6-2 Valoración radiológica de casos con OA según su presentación clínica.

	GENERAL	MANO	RODILLA	CADERA
Clasificación radiológica	124	59	39	26
K/L 2	10	5	3	2
K/L 3	84	42	24	18
K/L 4	30	12	12	6
Índice kappa	0.7985 $p= 0.0000$			

En el grafico 1 se presenta la distribución de los alelos evaluados, con relación al genotipo de cada individuo tanto de casos como controles. De los cuales el alelo D12 fue el más frecuente presentándose en 78 pacientes con OA correspondiente a un 42 % y 96 pacientes del grupo control con un 51 %, seguido de D13 que estuvo presente en 50 pacientes con OA (27 %) y 44 pacientes del grupo control (23%) y del alelo D14 en 29 pacientes con OA (16 %) y 26 pacientes del grupo control (14%) (tabla 3).

Gráfica 6-1 Distribución genotípica de casos y controles

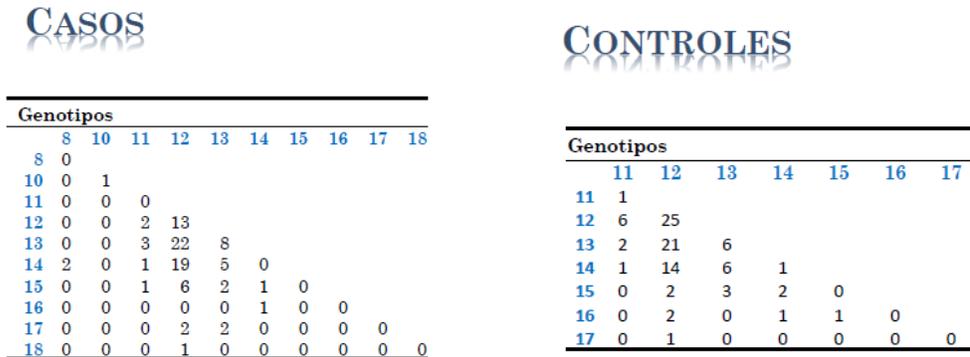


Tabla 6-3 Distribución de alelos en población de casos y controles

ALELO	CASOS		CONTROLES	
	PACIENTES	PORCENTAJE	PACIENTES	PORCENTAJE
D8	2	1%	-	-
D10	2	1%	-	-
D11	7	4%	11	6%
D12	78	42%	96	51%
D13	50	27%	44	23%
D14	29	16%	26	14%
D15	10	5%	8	4%
D16	1	1%	4	2%
D17	4	2%	1	1%
D18	1	1%	-	-

Cuando se evaluó cada alelo para el desarrollo de OA comparado con los controles, se pudo calcular la relación de riesgo para cada uno de ellos así; D11 con OR de 0.7 (IC 95% 0.22-2.15), D12 con OR de 0.81 (IC 95% de 0.41-1.63), D13 con OR de 1.26 (IC 95% 0.67-2.34), el D14 con OR de 1.29 (IC 95% 0.65-2.56), el D15 con OR de 1.34 (IC 95% 0.45-4.07), el D16 con OR de 0.25 (IC 95% 0.005-2.61) y el D17 con un OR de 4.27 (IC 95% 0.41-212.58) sin que en esta se pueda determinar que exista un alelo como factor de riesgo o que tenga un papel protector para el desarrollo de OA (tabla 4).

Tabla 6-4 Relación alelica con el desarrollo de OA

Alelo	OR	IC (95%)
D11	0.7	0.22-2.15
D12	0.81	0.41-1.63
D13	1.26	0.67-2.34
D14	1.29	0.65-2.56
D15	1.34	0.45-4.07
D16	0.25	0.005-2.61
D17	4.27	0.41-212.58

Los genotipos más frecuentes en los casos por orden de frecuencia; D12-D13 en 23.9%, D12-D14 en 20,6% y D12-D12 en 14.1%. En los controles, el genotipo mas frecuente fue el D12-D12 en 23,9% seguido de D12-D13 en 20,6% y el D12-D14 en 14.1%. Estos genotipos fueron evaluados como factor de riesgo para OA o como protectores para el desarrollo de la misma, encontrando en D12-D12 un OR 2.35 (IC 95% 1.12-4.90), el D12-D13 con un 0.98 (IC 95% 0.49 – 1.92) y el D12-D14 con un OR 0.71 (IC 95% 0.33 – 1.51), sin que tampoco exista con estos genotipos una relación como riesgo o protección frente al desarrollo de OA(tabla 5)

Tabla 6-5 Distribución de los genotipos entre casos y controles y su relación con el desarrollo de OA

Genotipos	CASOS		CONTROLES		OR (IC 95 %)
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	
12 - 12	13	14,1%	25	23,9%	2.35 (1.12-4.90)
12 - 13	22	23,9%	21	20,6%	0.98 (0.49 – 1.92)
12 - 14	19	20,6%	14	14,1%	0.71 (0.33 – 1.51)

En relación a comportamiento de los alelos encontrados y la severidad radiológica, se comparo los pacientes que presentaran un K/L de 4 versus los demás estadios radiológicos, realizando primero una comparación de todos los estudios (mano, rodilla y cadera) y posteriormente por cada subgrupos ya sea mano, rodilla o cadera, de cada uno se obtuvo las razones de riesgo para los alelos evaluados como expresan en la tabla 6, evidenciado en el alelo D14 en la valoración general un OR de 2.67 con IC 95% 1.08 -6.59, que hace

considerar una posible mayor tendencia para desarrollar OA frente a los demás alelos, que es mas fuerte en OA de mano con un OR para D14 de 4.96 con IC 95% de 1.08 – 23.49.

Tabla 6-6 Relación de alelos con severidad Radiológica K/L 4

RADIOGRAFIA	ALELO	OR	IC 95 %
GENERAL	D11	0.69	0 – 33.39
	D13	1.19	1.51 – 2.78
	D14	2.67	1.08 – 6.59
	D15	0.41	0 – 1.85
	D17	0.58	0 – 4.3
MANO	D12	0.39	0.9 – 1.75
	D13	2.28	0.53 – 10.4
	D14	4.96	1.08 – 23.49
	D15	0.41	0.008 – 3.65
RODILLA	D11	0.76	0.07 – 5.21
	D12	0.46	0.13-1.7
	D13	1.28	0.4 – 4.2
	D14	2.33	0.65 – 8.19
CADERA	D17	0.63	0.011 – 8.55
	D12	2.14	0.17 – 117.98
	D13	0.27	0.2 – 2.56
	D14	4	0.36 – 41.05
	D15	3.8	0.04 – 313.57

Ahora bien, esta misma comparación se hizo con relación a los genotipos y la severidad radiológica K/L 4, obteniendo los OR con sus IC, que se evidencian en tabla 7, sin que en estos se pueda determinar un papel de riesgo o protección frente a las formas radiológicas mas severas e OA.

Tabla 6-7 Relación de genotipos con severidad Radiológica K/L 4

Genotipos	OR GENERAL (IC 95 %)	OR MANO (IC 95 %)	OR RODILLA (IC 95 %)	OR CADERA (IC 95 %)
12 - 12	0.49 (0.13 – 1.81)	-	0.97 (0.23 – 4.04)	-
12 - 13	0.78 (0.29 – 2.14)	0.8 (0-3.85)	0.72 (0.21 – 2.57)	0.37 (0- 3.07)
12 - 14	1.83 (0.67 – 5.01)	1.75 (0.42 – 7.45)	1.65 (0.33 – 12.6)	9 (1.21 – 69.01)

Considerando que la obesidad, es el factor mecánico más relevante reportado en la literatura para el desarrollo de OA, se evaluó su comportamiento en este trabajo, para lo cual se realizo un análisis estratificado según el IMC y dividiendo en 3 grupos; peso bajo con un IMC menor a 25, peso normal con un IMC entre 25 a 30 y sobrepeso un IMC mayor a 30, con el desarrollo de OA información resumida en la tabla 8, de la cual se puede

determinar que a mayor IMC corporal mayor es el riesgo para desarrollo de OA en los pacientes de nuestro estudio.

Tabla 6-8 Relación de IMC con el desarrollo de OA

IMC	OR (IC 95 %)
<25	0.61 (0.34-1.08)
25-30	1.15 (0.6-2.06)
>30	5.67 (1.32 – 38.7)

6.1. Análisis Resultados

En este estudio se evaluó el comportamiento de los alelos D11, D12, D13, D14, D15, D16 y D17 con el desarrollo de OA en un grupo de pacientes colombianos. De la población estudiada el alelo más frecuente tanto en casos como controles fue el D12 en un 42% y 51%. Y al evaluar cada alelo con el desarrollo de OA, no se pudo obtener ninguno como un factor de riesgo o como protector para el desarrollo de la enfermedad. Cuando se realizó una valoración del genotipo, la presencia de D12-D13 fue más frecuente en el grupo de pacientes con OA, diferente a el grupo control que fue el D12-D12, pero evaluarse como factor de riesgo para el desarrollo de OA o su posible papel protector tampoco se encontró una relación al calcular los OR con su IC respectivos.

Estos mismo alelos fueron evaluados en el desarrollo de formas severas de OA, para lo cual se pudo determinar que pese a los amplios IC, el alelo D14 estuvo fue más frecuente en las formas OA radiológicas más severas (clasificación K/L de 4) dado un OR en la valoración global radiológica de 2.67 con IC de 1.08-6.59) y siendo más evidente en la valoración radiológica de OA de mano con un OR de 4.96 con IC 95% de 1.08 – 23.49.

Por último, en la población estudiada el sobre peso reflejado en el IMC estuvo relacionado en el desarrollo de OA, independiente de la presencia de los diferentes polimorfismo de las repeticiones de ácido aspártico del gen de la Asporina.

7. Discusión

La osteoartritis es una enfermedad que lleva a un impacto negativo en la calidad de vida, dado por la disminución en los años de vida productivos y un alto costo económico que ella implica. El conocimiento de su fisiopatología, se hace fundamental para implementar medidas orientadas a prevenir el desarrollo de la enfermedad, su progresión radiológica y la discapacidad secundaria que conlleva. Es claro que la OA tiene una predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad, como lo muestran varios estudios en los cuales se valora el riesgo de familiares de pacientes con OA para desarrollar la enfermedad, encontraron en algunas series hasta 2 veces mayor riesgo de OA comparados con controles sanos. En nuestro estudio la frecuencia de antecedente familiar de OA un 51.08% vs 15.78 % el grupo control, lo que hace claro que existen factores genéticos en nuestra población que influyen en la aparición de la enfermedad.

Considerando que la OA es una enfermedad poligénica, en la cual se han estudiado el comportamiento de varios genes, principalmente que codifican proteínas de la matriz del cartílago articular para el desarrollo de OA de inicio temprano, como COL2A1, CALM, COMP, FRZB y ASPN.

Este último, es el gen de la Asporina, una glicoproteína que pertenece al grupo de proteínas ricas en residuos de leucina (LRR), esta es una proteína de la matriz cartilaginosa que es sobre-expresada en cartílago articular con OA y su expresión incrementa con la progresión de la degeneración del cartílago articular, gracias a la influencia sobre el TGF- β 1, que regula la proliferación, diferenciación y producción de matriz por los condrocitos y sus células progenitoras, sugiriendo que la Asporina actúa como un regulador negativo sobre el TGF- β 1 en el cartílago desempeñando un papel crítico en la patogénesis de la OA.

En 2005, gracias a estudios realizados en población oriental se asoció a la Asporina con el desarrollo de OA, dos polimorfismos funcionales de repeticiones de ácido aspártico (D13

y D14) en el gen de la Asporina en población japonesa se asociaron con el desarrollo o protección de OA de cadera y rodilla. La presencia del polimorfismo D14 fue mucho más frecuente en el grupo de pacientes con OA comparado con el grupo control, además se relacionó con la severidad radiográfica en esta población. El polimorfismo más frecuente en esta población fue D13, además asociado como protector para el desarrollo de OA. En el presente estudio, no se encontró asociar de estos 2 polimorfismos con riesgo o la protección del desarrollo de OA, siendo en la población estudiada mucho más prevalente el polimorfismo D12, a diferencia de la población asiática, y de la población mexicana de la cual igualmente se reportó el alelo D13 como el más común 45,9% en pacientes con OA y 47,01% en los controles, en nuestra corte D12 estuvo en 42% de los casos y 51% de los controles y mucho más bajo el D13 que fue el siguiente alelo más frecuente en 27% de casos y 23% de los controles. En población caucásica inglesa y española fue también más frecuente D13 con un 47.4% y 42.2% respectivamente.

El metanálisis de Xing del 2013, comparó la asociación de los polimorfismos de ASPN con OA de rodilla, involucrando a cuatro poblaciones caucásicas y cuatro poblaciones asiáticas, el polimorfismo D14 no encontró relacionado con el desarrollo de OA de rodilla en las poblaciones asiáticas (OR = 1,527, IC del 95 % : 0.879-2.653) ni en poblaciones caucásicas (OR = 1,053, IC del 95 % : 0.905-1.225), como tampoco D13 tuvo un papel protector frente a la enfermedad en las poblaciones asiáticas (OR = 0,950 , IC del 95 % : 0.732-1.233) ni poblaciones caucásicas (OR = 0,866 , IC del 95 % : 0.723-1.037), que tiene un comportamiento similar en el presente estudio, cuando se valora el subgrupo de OA de rodilla.

En 2009, se realizó otro metaanálisis, en el cual se comparó los polimorfismos D14 y D13 de la Asporina y OA de rodilla y cadera el cual mostraba una fuerte asociación entre el polimorfismo D14 y la presencia de OA de rodilla para pacientes asiáticos (OR = 1.95 intervalos de confianza 95%:1.49–2.55, $p = 0.0000013$), y heterogeneidad no significativa

($p= 0.535$); mientras que para los pacientes europeos no hubo asociación del alelo D14 con OA de rodilla (OR 1.14 intervalo de confianza 95%; 0.93–1.39, $p= 0.20$) y heterogeneidad no significativa $p= 0.90$, en nuestro estudio no podemos asociar a ningún polimorfismo de ASPN como alelo de riesgo o protector en el desarrollo de OA. No existen datos de estudios que evaluaran la presencia de estos polimorfismos en OA de mano en las poblaciones antes mencionadas, en nuestro estudio se incluyen 70 pacientes con OA de mano, pero tampoco hubo una asociación con respecto a los alelos estudiados.

El estudio hecho en población mestiza mexicana, sugiere una tendencia a D16 a ser factores de riesgo para la OA de la rodilla en mujeres (OR de 2.226 IC 95%: 1.061 -4.671) y en hombres (OR 1.295 IC 95%: 0.529–3.170) y D12 podría considerarse como un factor de protección para hombres (OR 0.289 IC 95% 0.091–0.925) y mujeres (OR 0.371 IC 95%: 0.139–0.989).

En relación a la severidad radiológica, nuestro estudio muestra que D14 fue más frecuente en las formas OA radiológicas más severas y esta tendencia más fuerte en las formas radiológicas severas de mano.

Conclusiones

La OA es una enfermedad articular frecuente que lleva a discapacidad y altos costos en salud, que tiene una fuerte asociación con predisposición genética, la cual se puede evidenciar en la corte de pacientes estudiados.

Pese al bajo tamaño muestra los polimorfismos de ASPN no se pueden asociar en la población estudiada como factor de riesgo o protección para el desarrollo de OA.

Llama la atención en el presente estudio, que a diferencia de los reportes previos en la literatura, el polimorfismo más frecuente en la población mestiza colombiana estudiada fue D12 diferente a D13 que ha sido el más frecuente en cortes asiáticas, caucásicas y mexicana.

D14 al igual que en otros estudios, se asocia con formas radiológicas más severas siendo en esta corte de pacientes más evidente en OA de mano. Cabe resaltar que no ha sido estudiada para la asociación con polimorfismo de ASPN con OA de mano previamente.

El presente estudio pone de evidente la asociación heredo familiar de la OA y pese que no se pueda asociar con los polimorfismos de ASPN, debe continuarse más estudios en búsqueda de otros genes involucrados en el desarrollo de OA en la población mestiza colombiana, para poder crear intervenciones precoces en poblaciones de riesgo para desarrollo de OA.

Es evidente que los factores mecánicos son determinantes en la aparición de la enfermedad, y de ellos el sobre peso se asocia con la presencia de OA en el presente estudio, en los diferentes tipos de OA estudiados

A. Anexo: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Apreciado paciente:

En esta institución se adelanta un estudio para conocer si el número de repeticiones de ácido aspártico presentes en el gen de la asporina se asocia con la osteoartritis, puesto que, estudios en poblaciones asiáticas han demostrado una asociación entre estos dos factores. Por esta razón queremos solicitar su participación en el estudio. Su participación es completamente voluntaria; Ud. puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte sus controles y atención prestada por la institución.

En este caso recibirá el tratamiento usual y se le harán los exámenes de laboratorio que usualmente se realizan a los pacientes con esta enfermedad. Durante el estudio podrá plantear preguntas adicionales para aclarar las dudas. Además, las muestras obtenidas en el estudio podrían ser empleadas a futuro en estudios similares aprobados por el comité de ética de la institución. Si decide participar, deberá tomarse, además de los exámenes rutinarios que forman parte del proceso de atención a la osteoartritis, una muestra de sangre adicional, en la que se tomarán 15 mL. Las radiografías, que forman

parte del diagnóstico y seguimiento de la osteoartritis, se le practicarán independientemente de que participe o no en el estudio. Las molestias que Usted puede

experimentar son pocas. Algunos pacientes pueden presentar irritación, alergia, dolor o formación de hematomas en el sitio de toma de sangre.

Si Ud. acepta participar, el examen de sangre del estudio no tendrá ningún costo. Usted y su médico tratante podrán conocer sus resultados de los exámenes y tener una explicación sobre los mismos con los especialistas en reumatología que forman parte del grupo investigador. Algunos de estos exámenes son muy importantes para saber sobre su enfermedad, osteoartritis. No se ofrecerá ninguna compensación monetaria. La información recolectada se utilizará exclusivamente para los propósitos del estudio y será mantenida en forma confidencial. Los resultados se publicarán en revistas científicas como datos agrupados y no individuales. En estas publicaciones no se incluyen los nombres de los pacientes.

Al firmar este consentimiento reconoce que ha entendido las condiciones y objetivos del estudio, está satisfecho con la información brindada por el médico tratante quien lo ha hecho en un lenguaje claro y sencillo, se le dio la oportunidad de resolver las dudas y comprende el alcance, beneficios y riesgos que conlleva su participación.

Si durante este estudio tiene alguna duda sobre el tipo de investigación que se realiza o ve vulnerado sus derechos, debe comunicarse con el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, al número 3165000 Ext.

15049

El coordinador del estudio en esta institución es la (el) Dr. FEDERICO RONDON/CARLOS ARTEAGA con quien Ud. se puede poner en contacto en el teléfono: a través del departamento de Medicina Interna.

Firma:

Nombre: _____

Cédula: _____

Ciudad y fecha _____

Testigo: _____

Nombre: _____

Cedula: _____

Firma Investigador: _____

Número registro médico: _____

B. Anexo : instrumento recolección de datos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina-Departamento de Medicina Interna

Unidad de Reumatología

Proyecto de Investigación "Determinación de los polimorfismos del gen de la Asporina, su frecuencia y relación con formas severas radiográficas de Osteoartritis primaria a través de un estudio de casos y controles en población colombiana"

Consecutivo:		N° historial:		Fecha:	
Institución:					
Nombre:					
Motivo de la consulta:					
Género:	F <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>	Edad:	C.C.:	Teléfono:
Dirección:				Ciudad:	
Lugar de nacimiento:					
Lugar de nacimiento madre:					
Lugar de nacimiento padre:					
¿Considera usted que pertenece a alguna etnia poblacional? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>					¿Cuál?
Indígena ___ Mestizo ___ Afrodescendiente ___					
Ocupación				Duración:	
¿Practica o practicó algún deporte de alto impacto? (fútbol, taekwondo, boxeo, atletismo, salto)?					
Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		¿Cuál?		Intensidad horaria semanal:	
¿Durante cuánto tiempo?					
Menopausia (ausencia de menstruación por 12 meses consecutivos)					Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Patológicos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?		
Quirúrgicos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?		
Alérgicos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?		
Tabaquismo	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N° Cigarros al día		
Farmacológicos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?		
Acetaminofen	Naproxen	Ibuprofen	Diclofenaco	Piroxicam	Meloxicam
Glucosamina	Vitamina D	Condroitin	Tramadol	Otros:	
Familiares	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?		

Tiene familiares con OA?					
Traumáticos	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?			
Accidentes previos con daño en:		Rodilla <input type="checkbox"/>	Cadera <input type="checkbox"/>	Manos <input type="checkbox"/>	Columna <input type="checkbox"/>
Otro ¿Cuál?					

ANTROPOMETRÍA						
Altura en metros		Peso (Kg)		IMC		
MANOS						
Derecha	Izquierda	Bilateral	Fecha de Inicio de síntomas (meses)			
Rigidez Matinal	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Dolor articular	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Dolor en IFD	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Dolor en IFP	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Dolor en 1a carpo metacarpiana		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Nódulos de Heberden		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Nódulos de Bouchard		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Radiografía de mano derecha		KL 0	KL 1	KL 2	KL 3	KL 4
Radiografía de mano izquierda		KL 0	KL 1	KL 2	KL 3	KL 4
RODILLAS						
Derecha	Izquierda	Bilateral	Fecha de Inicio de síntomas (meses)			
Rigidez Matinal		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Dolor articular al movimiento		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Crepitos		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Radiografía de rodilla		KL 0	KL 1	KL 2	KL 3	KL 4
Inestabilidad articular rodilla		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
CADERA						
Derecha	Izquierda	Bilateral	Fecha de Inicio de síntomas (meses)			
Dolor de cadera		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Estrechamiento espacio articular en Rx		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Osteofitos acetabulares o femorales Rx		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				
Radiografía de cadera derecha		KL 0	KL 1	KL 2	KL 3	KL 4
EXAMENES DE LABORATORIO						
PCR		VSG		FACTOR REMAUTOIDE		

Bibliografía

1. Abramson S, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:227.
2. Zhang Y, Jordan J. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:515–529.
3. Sandell L. Etiology of osteoarthritis: genetics and sinovial joint development *J. Nat. Rev. Rheumatol* 2012;8:77–89.
4. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000; 39(suppl.2): 3-12.
5. Ryan Bitton. The Economic Burden of Osteoarthritis. *Am J Manag Care.* 2009;15:S230-S235.
6. Sun B, Wu C, Kalunian K. New Developments in Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007, 33:135–148.
7. Hunter D, Lo G. The Management of Osteoarthritis: An Overview and Call to Appropriate Conservative Treatment. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:689–712.
8. Brandt K, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:531-559.
9. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, et al. Development of Criteria for The Classification And Reporting of Osteoarthritis, Classification of Osteoarthritis of The Knee. *Arthritis and Rheumatism* 1986;29(8):
10. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10

11. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991;34:505-14.
12. Kellgren J, Lawrence J. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis . *Ann rheum Dis* 1957;16(4):494e502.
13. Croft P, The epidemiology of osteoarthritis: Manchester and beyond. *Rheumatology* 2005; 44 (suppl. 4): iv 27-iv32.
14. Sherine G. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases, *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:229.
15. van der Kraan P, Blaney E, van den Berg W, A role for age-related changes in TGF β signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:201.
16. Ryu J, Treadwell BV, Mankin HJ. Biochemical and metabolic abnormalities in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1984; 27:49.
17. Aspden M. Osteoarthritis: a problem of growth not decay?. *Rheumatology* 2008;47;1452–1460.
18. Valdes A, Loughlin J, Van Oene M, Chapman K, Surdulescu G, et al. Sex and Ethnic Differences in the Association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB With Genetic Susceptibility to Osteoarthritis of the Knee, *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56(1):137–146.
19. Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum* 1995; 38:907.
20. Murphy H, Dacre J, Osteoarthritis, *Postgrad Med J* 2003;79:377–383.

21. Roman-Blas J, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G, Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:241.
22. Felson D, Zhang Y, Anthony J, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992; 116:535.
23. Hartz A, Fischer M, Brill G, et al. The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data. *J Chronic Dis* 1986; 39:311.
24. Stannus O, Jones G, Quinn S, Cicuttini F, Dor D, Changhai Ding, The association between leptin, interleukin-6, and hip radiographic osteoarthritis in older people: a cross-sectional study, *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R95.
25. Sandell L. Etiology of osteoarthritis: genetics and sinovial joint development *J. Nat. Rev. Rheumatol* 2012; 8: 77–89.
26. Loughlin J. Polymorphism in signal transduction is a major route through which osteoarthritis susceptibility is acting. *Current Opinion in Rheumatology* 2005, 17:629—633
27. Coburn B. Osteoarthritis? Try aspirin. *Clin Genet* 2005: 67: 391–395.
28. Ikegawa S. Expression, Regulation and Function of Aspirin, A Susceptibility Gene in Common Bone and Joint Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 2008;15:724-728
29. Nakajima M, Kizawa H, Saitoh M, Kou I, Miyazono K, Ikegawa S. Mechanisms for Aspirin Function and Regulation in Articular Cartilage, *The Journal of Biological Chemistry* 2007, 282(44);32185–32192.
30. Kizawa H, Kou I, Iida A, Sudo A, Miyamoto Y et al An aspartic repeat polymorphism in aspirin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis *Nat. Genet.* 2005; 37:138–144.
31. Song J. Aspartic acid repeat polymorphism of the Aspirin gene with susceptibility to osteoarthritis of the knee in a Korean population. *The Knee* 2008;15:191–195

32. Shi D, Dai J, Zhu P, Qin J, Zhu L, et al. Association of the D repeat polymorphism in the ASPN gene with developmental dysplasia of the hip: a case-control study in Han Chinese Arthritis Research & Therapy 2011, 13:R27
33. Ji J, Dai J, Shi D, Jian Q. Association of genetic and mechanical factors with age of onset of knee osteoarthritis . Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2010 Dec;27(6):abstract
34. Jiang, Q., Shi, D., Yi, L., Ikegawa, S., Wang, Y., Nakamura, T., Qiao, D., Liu, C. and Dai, J. 2006. Replication of the association of the aspartic acid
35. repeat polymorphism in the asporin gene with knee-osteoarthritis susceptibility in Han Chinese. J. Hum. Genet. 51: 1068-1072.
36. Rodriguez-Lopez J, Pombo-Suarez M, Liz M, Gomez-Reino J, Gonzalez A. Lack of association of a variable number of aspartic acid residues in the asporin gene with osteoarthritis susceptibility: case-control studies in Spanish Caucasians. Arthritis Research & Therapy 2006, 8:R5
37. Mustafa Z, Dowling B, Chapman K, Sinsheimer J, Carr A, Loughlin J. Investigating the Aspartic Acid (D) Repeat of Asporin as a Risk Factor for Osteoarthritis in a UK Caucasian Population. ARTHRITIS & RHEUMATISM 2005;52(11):3502–3506.
38. Atif U, Philip A, Aponte J, Woldu E, Brady S, Kraus VB, et al. Absence of association of asporin polymorphisms and osteoarthritis susceptibility in US Caucasians. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:1174-7
39. Kaliakatsos M, Tzetis M, Kanavakis E, Fytil P, Chouliaras G, et al OsteoArthritis Cartilage 2006;14:609-611.

40. Xing D, May X, Maz J, Xu W, Wang J, Yang Y, et al. Association between aspartic acid repeat polymorphism of the asporin gene and susceptibility to knee osteoarthritis: a genetic meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21: 1700-6
41. Arellano R, Hernández F, García-Sepúlveda C, Velasco V, Loera C and Arguello J. The D-repeat polymorphism in the ASPN gene and primary knee osteoarthritis in a Mexican mestizo population: a case-control study. *J Orthop Sci* 2013;18:826-31.