



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Niveles de quemerina sérica en pacientes con osteoartritis primaria de rodilla, cadera o mano

Luis Javier Cajas Santana

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Reumatología
Bogotá, Colombia
2017

Niveles de quemerina sérica en pacientes con osteoartritis primaria de rodilla, cadera o mano

Luis Javier Cajas Santana

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Reumatología

Director:

Dr. Federico Rondon

Grupo de Investigación:

Biología celular y autoinmunidad

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Unidad de Reumatología

Bogotá, Colombia

2017

A mi esposa

*Todo lo que es bueno y perfecto es un regalo que
desciende a nosotros de parte de Dios nuestro
Padre. (Santiago 1:17)*

Agradecimientos

Dra Angela Rojas

Dr Yimy Medina

Dra Cilia Rojas

Dr Alex Casallas

Dr Diego Martinez

Resumen

La osteoartritis es considerada como la patología articular más frecuente con dolor, rigidez articular, pérdida de la función siendo responsable finalmente discapacidad. La obesidad constituye un factor de riesgo modificable, además de sus implicaciones biomecánicas de sobre-carga articular. La quemerina es una leptina secretada por adipocitos principalmente. La acción final de la quemerina es aumentar la producción por parte de macrófagos, células dendríticas y condrocitos de los niveles de citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-a y metaloproteinasas que son las encargadas del daño del cartílago articular. Esta es una de las razones por la que se ha vinculado la obesidad, la inflamación y la osteoartritis. Los objetivos de este estudio consisten en determinar si los niveles de quemerina séricos, en un grupo de pacientes colombianos con OA primaria de rodilla, mano y/o cadera son superiores a los controles por edad, sexo e índice de masa corporal excluyendo el uso previo de esteroides y sin otra enfermedad inflamatoria o autoinmune.

Palabras clave

Osteoartritis, osteoartrosis, artrosis degenerativa, rodilla, cadera, mano, quemerina.

Abstract

Osteoarthritis is considered the most frequent articular disease causing pain, stiffness, lost of function and finally disability. Obesity is a major risk factor besides of its biomechanical implications. Chemerin is a leptin secreted mainly by adipocytes. Chemerin action is to increased inflammatory cytokines as IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-a secreted by dendritic cells, macrophages and chondrocytes which are responsible for articular destruction. These is one reason to link obesity and inflammation with osteoarthritis. Objective of this study is to determinate and compare chemerin levels in patients with hip, knee and hand osteoarthritis with healthy controls matched by age, gender and body mass index excluding people with previous use of steroids and other inflammatory or autoimmune diseases.

Keywords: Osteoarthritis,osteoarthrosis,degenerative arthrosis,knee,hip,hand,chemerin.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de Símbolos y abreviaturas	XII
Introducción	1
Justificación	3
Planteamiento del problema	5
Marco teórico	6
La osteoartritis	6
1.1 Patogénesis	8
1.2 Factores de riesgo	10
1.2.1 Susceptibilidad genética de la OA	12
1.3 Inflamación y OA.....	14
1.4 Quemerina y OA	14
Metodología	16
1.5 Pregunta de investigación.....	16
1.6 Objetivos	16
1.6.1 General.....	16
1.6.2 Específicos	16
1.7 Tipo de estudio.....	16
1.8 Población a estudio.....	17
1.9 Criterios de inclusión y exclusión	17
1.10 Variables	18
1.11 Toma y procesamiento de la muestra.....	18
1.12 Tamaño de muestra	19
1.13 Análisis estadístico.....	19
1.14 Consideraciones éticas	19
Conclusiones y recomendaciones	21
Conclusiones	21
1.15 Recomendaciones	23
A. Anexo: Consentimiento informado	25
Bibliografía	27

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura Término

OA	Osteoartritis
IL	Interleuquina
TNF	Factor de necrosis tumoral
IMC	Índice de masa corporal
K/L	Clasificación radiográfica de Kellgreen/Lawrence

Introducción

Considerada como la patología articular más frecuente, la osteoartritis (OA) es un proceso crónico degenerativo de las articulaciones caracterizada por la pérdida progresiva de cartílago articular acompañada de neo formación de hueso (osteofitos), esclerosis de la lámina subcondral y a menudo proliferación sinovial, que en conjunto puede asociarse a dolor, rigidez articular, pérdida de la función articular, la cual se torna en estados finales como incapacitante, y siendo responsable finalmente discapacidad. No disponemos de datos de la prevalencia e incidencia de esta entidad en la población colombiana, pero se estima que en Estados Unidos esta patología afecta a más de 27 millones de personas, y su prevalencia aumenta con la edad (1).

Por su carácter progresivo, y degenerativo, se considera que 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, con un impacto económico extremadamente alto debido a costos directos que genera por su tratamiento y los costos indirectos generados por concepto de pérdida de productividad y los gastos derivados del cuidado en el hogar.

Dentro de los factores de riesgo asociados al 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, sin embargo este deterioro de la matriz cartilaginosa no se presenta de manera similar en todos los pacientes, siendo de presentación más temprana y agresiva en determinados grupos poblacionales, lo que implica un posible factor genético concomitante. 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 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 (2).

Dentro de las manifestaciones clínicas en OA, podemos evidenciar dolor y rigidez articular, adicionalmente podemos evidenciar desde el punto de vista radiográfico 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 calmodulina modifica la expresión génica de proteoglicanos secundarios 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.

En la última década se ha dado especial importancia al componente inflamatorio, regulado por la expresión de citoquinas, que se ha demostrado en otras patologías su especial relación con la progresión de daño articular, y destrucción ósea. En osteoartritis no se ha establecido claramente la relación entre formas severas de OA y la expresión de citoquinas.

La quemerina es una leptina secretada por adipocitos principalmente, aunque también por células endoteliales, condrocitos y sinoviocitos similares a fibroblastos. La acción final de la quemerina es aumentar la producción por parte de macrófagos, células dendríticas y condrocitos de citoquinas inflamatorias como la IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-a y metaloproteinasas que son las encargadas del daño del cartílago articular. Esta es una de las razones por la que se ha vinculado la obesidad, la inflamación y la OA. Clínicamente se intentó demostrar que niveles de quemerina séricos son mayores en paciente con OA en relación a sanos, siendo la evidencia contradictoria al igual que la relación con la severidad de la enfermedad medida radiográficamente. La evidencia que relaciona la quemerina con la OA es escasa, solo toma pacientes con OA de rodilla excluyendo gran número de pacientes pues muchos tienen compromiso en varios niveles o regiones articulares.

Los objetivos de este estudio consisten en determinar si los niveles de quemerina séricos, en un grupo de pacientes colombianos con OA primaria de rodilla, mano y/o cadera son superiores a los controles sanos y de ser posible un análisis de la relación con el índice de masa corporal (IMC), la severidad radiográfica de la enfermedad y el número de articulaciones comprometidas.

Justificación

La OA es una enfermedad degenerativa caracterizada por dolor articular y pérdida progresiva e irreversible del cartílago articular, resultando en discapacidad, que limita el desempeño diario de los pacientes que padecen las formas más avanzadas de dicha entidad. Es la enfermedad articular más frecuente en Estados Unidos, afecta 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. En Colombia no existen datos acerca de la prevalencia ni la incidencia de la enfermedad pero clínicamente es evidente que es causa frecuente de consulta siendo una de las mayores en la estadística del grupo de reumatología de la Universidad Nacional.

Una de las implicaciones más importantes de la osteoartritis es el impacto económico extremadamente alto, por costos directos asociados al tratamiento y al manejo médico, y por costos indirectos generados por la pérdida de productividad y los gastos derivados del cuidado en el hogar. Los tratamientos, hoy en día se centran en control del dolor, mejorar la funcionalidad y disminuir la discapacidad, sin embargo en el momento no hay fármacos que modifiquen su progresión, continuando su curso clínico hacia la discapacidad en gran parte por que aún desconocemos la fisiopatología de la enfermedad, además de que no se cuenta con predictores de severidad que permitan identificar grupos poblacionales en alto riesgo de desarrollar formas clínicas y radiográficas severas, tampoco diagnóstico temprano.

La queratina sérica o en líquido sinovial como mediador inflamatorio se ha encontrado en relación con compromiso articular en la artritis reumatoide. En pacientes con OA con compromiso exclusivamente de rodilla (no hay estudios en otras regiones articulares), la evidencia es contradictoria en relación a si los niveles séricos están aumentados en relación a personas sanas y según la severidad de la enfermedad, aunque es más consistente la relación con índice de masa corporal (IMC) en poblaciones no latinas.

Por tanto se justifica el objetivo de este estudio que consiste en encontrar si los niveles de queratina sérica en pacientes con OA primaria de rodilla, mano o cadera, teniendo en cuenta que lo más frecuente es compromiso en varias regiones articulares, se encuentran elevados en relación a personas sanas dado que la evidencia es contradictoria y solo incluye OA de rodilla que ayuden en el avance de la comprensión de

la enfermedad y en específico la asociación de la OA con la obesidad y un componente inflamatorio.

Planteamiento del problema

La valoración de la progresión de daño articular en osteoartritis se basa en imágenes, siendo prioritario la búsqueda de bio marcadores séricos más sencillos y exactos. A este respecto se han realizado estudios acerca de la medición de interleuquinas y adipoquinas como la quemerina en suero investigando la existencia de un componente inflamatorio en la OA. La evidencia es conflictiva respecto a si la quemerina esta elevada en osteoartritis en relación a controles sanos, con afectación exclusivamente de la rodilla en todos los estudios, situación clínica poco frecuente dado que la mayoría de pacientes tienen más de una articulación afectada, sin haberse estudiado por ejemplo esta asociación en compromiso de la mano, la cual es frecuente y muy incapacitante. De igual forma la evidencia es conflictiva de la relación entre los niveles de quemerina sérica con la severidad radiográfica. Además a la fecha no se ha realizado estudios en la población colombiana, donde la prevalencia de esta enfermedad es alta.

Marco teórico

La osteoartritis

La OA es la forma de patología articular más frecuente 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). Compromete principalmente a la rodilla, seguido de la mano y cadera (2). Estimándose que afecta a más de 27 millones de personas en estados Unidos (3) con prevalencia algunos estudios que muestran un incremento 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, referente a la patología en la rodilla, estableciendo una relación directa con el aumento de la edad. (4) La prevalencia de OA de mano fue de 27.2% en otros estudios (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 16% de los pacientes que acuden a consulta tienen diagnóstico de OA en diferentes ubicaciones siendo la segunda consulta más frecuente.

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 articular ocasional y grados variables de inflamación local, pero sin efectos sistémicos, hacen parte fundamental del cuadro clínico de la 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 (8,9).

Diagnostico

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. En base a esto la asociación americana de reumatología (ACR) creo unos criterios clasificatorios diferentes para cada articulación afectada (tabla 1,2,3) (10, 11, 12):

Tabla 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/mm ³)
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):	

Tabla2. 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 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.

-Valoración radiográfica de severidad

Dado que las imágenes radiográficas hacen parte de algunos de estos criterios, del proceso diagnóstico y de seguimiento en OA, se han creado escalas de compromiso radiológico de la enfermedad, dentro de las cuales la clasificación de Kellgren y Lawrance es una de las más utilizadas clínicamente y en ensayos clínicos (tabla 4) (13).

Tabla 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):494e502

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 (14,15).

1.1 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. (16-17)

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 (18). 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 mecanorreceptores 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 β) 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).

1.2 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 (20,21).

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, 22).

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% a 25 %) que en los chinos, los africanos de Nigeria y Liberia, y los jamaicanos (1% a 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 % (23,24).

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 (25).

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.

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).

1.2.1 Susceptibilidad genética de la OA

La OA se considera una enfermedad poli génica. 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 (1,6,26).

En años recientes se ha despertado un considerable interés por determinar grupos específicos de genes que confieran susceptibilidad al desarrollo de OA primaria. 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 (19,26).
- 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 (19).
- 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 (19).

- **FRZB:** La proteína 3 relacionada con rizado (*frizzled*), es codificada por este gen, esta proteína es un antagonista de la 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 *Knock out* 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 (19, 27).
- **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 (28,29). 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 (19). 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 (30). 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 (31). Resultados similares en estudios en población asiática ha sido reproducido en los estudios de Kizawa en Japón,, Ji, Shi y Jiang en China y Son en Korea(32-35). Pero en otros grupos poblacionales como en el estudio llevado a cabo en Inglaterra en 2005 por Mustafa y en España por Rodríguez-López, en los cuales no se pudo asociar en población caucásica el polimorfismo 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 (36-38)(39,40).

1.3 Inflamación y 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 agregasas 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, agregasas 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 (1,17).

Estudios recientes han demostrado relación entre niveles de IL-17 y compromiso radiográfico articular de rodilla en pacientes Chinos con osteoartritis, estudio realizado en el hospital de Zhongnan de la universidad de Wuhan, donde evidenciaron correlación significativa en 98 pacientes, comparando niveles de IL-17 de líquido sinovial y concentraciones séricas, donde se relacionan con severidad de compromiso radiográfico (41), adicionalmente estudios previos realizados por Honorati de la universidad de Bologna Italia, demostraron en cultivos de pacientes con osteoartritis, que la ser estimulados con IL-17 in vitro parecen estar relacionados con infiltración sinovial y destrucción de cartílago articular (42). En modelos murinos Pacquelet S. Y cols demostraron que la IL-17 inhibe la síntesis de proteoglicanos y genera aumento de la producción de Oxido nítrico, tanto in vitro como in vivo, sin inducir la expresión de IL - 1beta mRNA en el cartílago. No se observaron efectos aditivos cuando la IL -17 se combinó con bajas concentraciones de IL-1. Sorprendentemente, la síntesis de óxido nítrico similar entre IL- 1 e IL- 17 condujo a un efecto menos supresor de la IL- 17 en el anabolismo del cartílago que con IL- 1(43). Van Bezooijen y Cols establecieron una relación sinérgica entre IL-17 y TNFa, los cuales demostraron inducción de destrucción de cartílago articular in vitro (44) Sin embargo no se disponen de estudios adicionales, que evalúen esta aseveración.

1.4 Quemerina y OA

Se realizó en EMBASE y PUBMED sin restricción de idioma o fecha la búsqueda específica para quemerina y OA usando los siguientes términos :

- (osteoarthritis:ab,ti OR osteoarthritis:ab,ti OR osteoarthritis:ab,ti OR osteoarthritis:ab,ti OR (arthritis NEXT/3 degenerative):ab,ti) AND chemerin:ab,ti

Fueron encontrados 19 resultados que fueron revisados uno por uno y de ser posible búsqueda de nuevos por método de bola de nieve.

Respecto a las adipoquinas un creciente interés en investigación se ha venido presentando en la literatura mundial. Es bien reconocido que la obesidad es un factor de riesgo para desarrollo de osteoartritis, inicialmente atribuyéndose un factor mecánico, sin embargo hay estudios que respaldan factores metabólicos que contribuyen al desarrollo de osteoartritis (44). Se considera en la actualidad que el tejido adiposo es un órgano endocrino metabólicamente activo, que secreta citoquinas pro inflamatorias, y adipoquinas que se han relacionado con la fisiopatología de la osteoartritis (leptina, resistina, adiponectina), es así como niveles bajos de adiponectina se relacionan con desarrollo de osteoartritis (45-46). Recientemente se ha investigado una nueva adipoquina llamada Quemerina, secretada por adipocitos, endotelio, sinoviocitos y condrocitos, estableciéndose una posible relación entre la obesidad, la inflamación articular y la degradación del cartílago (47) pues su actividad, limitada inicialmente a actividad metabólica, recientemente demostró una potente actividad quimiotáctica a través del receptor 23 de quemerina (Chem23), expresado en macrófagos, natural killers y células plasmáticas dendríticas donde estimula la secreción de citoquinas pro inflamatorias, especialmente TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8 (48), aumentada en mayor medida por los lipopolisacáridos y el factor de necrosis tumoral. Además se ha visto que en los condrocitos puede aumentar la expresión de metaloproteinasas (MMP)-1, y MMP-8. A títulos altos la quemerina induce MMP-2, MMP-3, MMP-13, e IL8, los cuales se han relacionado con degradación del cartílago articular (49).

Los estudios en pacientes con OA han sido escasos con diversos resultados. Se ha encontrado niveles de quemerina aumentados en aquellos pacientes con OA de rodilla según los niveles de proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α (50,51) lo que sugiere un componente inflamatorio de la OA y la mediación de esta molécula en esta enfermedad.

No es claro si los niveles de quemerina son mayores en personas con OA que en los controles sanos con resultados contradictorios, un estudio del 2013(50) muestran aumento de la quemerina en pacientes con OA de rodilla en comparación con sanos a diferencia de otro en el 2012 (51) que no encuentra diferencia también con enfermedad de rodilla exclusivamente. En relación a pacientes con artropatía inflamatoria como artritis reumatoide y psoriasis un estudio encontró niveles similares con los que tenían OA (52).

Se ha valorado también la relación entre los niveles de quemerina y la severidad radiográfica en rodilla, de igual forma contradictoria encontrándose una correlación en unos estudios (50,53) y ausencia en otros(51,52) aunque uno de estos si encontró algo de relación con los niveles medidos a nivel sinovial(51).

En relación al índice de masa corporal y su asociación con los niveles de quemerina los reportes son más homogéneos en los dos estudios más grandes de pacientes con OA de rodilla donde se encontró esta asociación positivamente (50,51).

Metodología

1.5 Pregunta de investigación

¿Son los niveles de queratina en suero mayores en pacientes adultos con osteoartritis primaria de rodilla, cadera o mano en relación con controles sanos?

1.6 Objetivos

1.6.1 General

Determinar si las concentraciones de queratina en suero, de un grupo de pacientes colombianos procedentes de la consulta externa del servicio de reumatología con OA primaria de rodilla, mano o cadera son mayores al compararlos con controles sanos.

1.6.2 Específicos

-Determinar si existe relación de las concentraciones séricas de queratina en la población enferma con el IMC

-Determinar si existe relación de las concentraciones séricas de queratina con la severidad de la enfermedad de la región articular más comprometida medida por escala radiográfica

-Determinar si existe relación de las concentraciones séricas de queratina con el número de regiones articulares comprometidas

-Avanzar hacia la creación de una línea de investigación en OA del grupo de investigación biología celular y autoinmunidad al cual pertenece la unidad de reumatología de la Universidad Nacional

1.7 Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal

1.8 Población a estudio

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y radiológico de osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología.

Las radiografías de rodilla, mano o cadera serán aportadas por el paciente, con un máximo de 6 meses previos una vez se tome la muestra de sangre, adicionalmente se analizarán los estudios por dos médicos entrenados enmascarados y de forma independiente.

Durante la consulta como parte del examen médico serán tomadas medidas de peso y talla en instrumento debidamente calibrado con miras al cálculo del índice de masa corporal según la fórmula de IMC = peso en kg / talla en cm al cuadrado

1.9 Criterios de inclusión y exclusión

Pacientes con osteoartritis (OA)

- Pacientes mayores de 18 años con evidencia clínica de OA primaria de rodilla, mano o cadera que cumplan criterios diagnósticos del ACR para OA de rodilla, mano o cadera.

- \geq de 2 en escala de severidad de K/L

- Deseo participar en el estudio previa autorización mediante firma del consentimiento informado.

Controles sanos:

- Pacientes mayores de 18 años sin evidencia clínica de OA, enfermedades autoinmunes o inflamatorias

- Deseo participar en el estudio previa autorización mediante firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión de los pacientes con OA y sanos

- Pacientes con OA secundaria..

- Antecedente de cirugía en articulación a evaluarse.

- Antecedente de trauma o lesión del ligamento.

- Pacientes con cuadro infeccioso activo

- Cualquier otra forma de artritis y/o artropatía

- Historia de uso de corticoides en últimos 3 meses

- Clínica que sugieran cualquier otra condición inflamatoria crónica a criterio del médico tratante

- Pacientes con Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis reactiva, espondiloartropatías seronegativas, artropatía por depósito de cristales (urato mono sódico, hidroxapatita, pirofosfato cálcico).

1.10 Variables

Nombre	Tipo	Unidad de medida
Osteoartritis	Cualitativa/Dicotómica	Si/No
Numero de regiones articulares	Cuantitativa/discreta	1 , 2 o 3
Quemerina	Cuantitativa / Continua	ng/ml
Edad	Cuantitativa/discreta	Años
Sexo	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Índice de masa corporal	Cuantitativa/continua	Kg/cm ²
Severidad Cambios Radiológicos	Cuantitativa/discreta	K/L 2, 3 o 4

1.11 Toma y procesamiento de la muestra

Las muestras de sangre serán tomadas y transportadas personal adecuado. Se extraerán 2 tubos tapa amarilla , aproximadamente 10 ml de sangre, se centrifugaran a 3500 r.p.m. El transporte será llevado a cabo en neveras plásticas adecuadas para tal fin a -4°C aproximadamente , para posteriormente extraer el suero mediante micropipetas por personal entrenado, para almacenarlas en alícuotas a -70°, donde se realizaran los respectivos análisis ulteriores una vez se recojan el número suficiente de pacientes. Una vez procesadas las muestras, se procederá a la destrucción y respectiva eliminación de acuerdo a los estándares del laboratorio.

La medición de la quemerina se realizará de la siguiente manera:, se tomara una muestra de sangre (5ml), recolectadas en tubos separadores de suero, se permitió formación de coagulo por 30 minutos y se centrifugara por 15 minutos a 1000g a temperatura ambiente. El suero resultante será removido y almacenado a -70°C hasta su uso. Los niveles de quemerina se determinaran mediante técnica de ELISA usando el kit de AMBCAM Chemerin Human, de acuerdo a los protocolos de manufactura del fabricante realizando doble medicion en cada muestra para evitar valores erroneos relacionados con el procesamiento.

1.12 Tamaño de muestra

Teniendo en cuenta que por los estudios previos no se conoce la prevalencia de la quemerina elevada en pacientes con OA y los resultados existentes son contradictorios el tamaño de muestra se realiza por conveniencia basado en paciente consecutivos que acuden al servicio de reumatología.

1.13 Análisis estadístico

El análisis de la información se realizará utilizando un Software estadístico stata (13.0). La descripción de variables clínicas en cuanto a Edad, sexo, tiempo de diagnóstico, índice de masas corporal, cambios radiológicos articulares, se realizará a través de frecuencias relativas, totales y medidas de dispersión.

Se realizara un test de chi cuadrado para verificar la significancia estadística de la diferencia de los valores de quemerina sérica entre los dos grupos de enfermos y sanos. Se considerará un valor de p menor a 0,05 como estadísticamente significativo.

Se analizará la correlación entre las variables IMC , severidad de la enfermedad ,numero de regiones articulares y niveles de quemerina usando el coeficiente de correlación de Spearman teniendo en cuenta la característica de las variables.

1.14 Consideraciones éticas

El protocolo de investigación sera evaluado y aprobado previamente por comité de etica de la facultad de medicina de la Universidad Nacional y de los comites hospitalarios donde se recluten pacientes.

La participación de los individuos del estudio será completamente voluntaria, se solicitará la firma del consentimiento informado (Anexo A) donde se encuentra consignada la información necesaria del proyecto, los objetivos, los riesgos de la participación, expresados en lenguaje cotidiano, además se resolverán las inquietudes que puedan surgir 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 10 cc de sangre para extracción y análisis de concentraciones de interleuquina 17 y quemerina

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 realizará bajo las más estrictas normas de confidencialidad previa autorización de un comité de investigación y ética.

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.

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

Durante el periodo de julio del 2015 a julio del 2016 fueron recolectadas muestras de 40 pacientes con OA que cumplieran los criterios de inclusion asi como 20 controles sanos.

Las características demográficas de los grupos se presentan en la tabla 5 a continuación:

Tabla 5. Características demográficas de la población

	Pacientes con OA (n=40)	Grupo control (n=20)
Sexo femenino (%)	92 (n=37)	55 (n=13)
Edad en años (media)	64,8	65,7
Estrato socioeconómico (media)	2	3
Tiempo evolución en años (media)	6,9	-
IMC (media)	26,59	25

Las características relacionadas con la enfermedad en el grupo de pacientes son presentadas en la tabla 6 a continuación:

Tabla 6. Características de la OA en el grupo de pacientes enfermos

	Pacientes con OA (n=40)
Numero de articulaciones comprometidas(%)	
- una region articular	60
- dos regiones articulares	25
- tres regiones articulares	15
OA de mano (%)	75 (n=30)
OA de rodilla (%)	42 (n=17)
OA de cadera (%)	37,5 (n=15)
OA exclusiva de mano (%)	45 (n=18)
OA exclusiva de rodilla (%)	7,5 (n=3)
OA exclusiva de cadera (%)	7,5 (n=3)
Severidad OA mano en K/L	4
Severidad OA rodilla en K/L	3
Severidad OA cadera en K/L	3

El promedio del valor de quemerina en el grupo control fue de 185,8 ng/ml.

Los resultados de los valores de quemerina en el grupo de pacientes con OA se presentan en la tabla numero 7 a continuacion:

Tabla 7. Valores de quemerina promedios en pacientes con OA

	Valor de quemerina(ng/ml)
Numero de articulaciones comprometidas	
-compromiso de una region articular (n=24)	353
-compromiso de dos regiones articulares (n=10)	409,5
-compromiso de tres regiones articulares (n=6)	394
OA exclusiva de mano (n=18)	344
OA exclusiva de rodilla (n=3)	348
OA exclusiva de cadera (n=3)	414,6
Severidad OA con K/L 3 (n=13)	324,5
Severidad OA con K/L 4 (n=26)	399,9
Todos los pacientes (n=40)	373,52

Se encontro una diferencia significativa entre los valores de quemerina media de los grupos siendo en el de enfermos de 373 ng/ml y de 185 ng/ml en el de sanos($p < 0,005$).

La correlacion de los valores de quemerina en el grupo de enfermos e IMC mediante prueba de Spearman fue de 0,14 y con la edad de 0 . De igual forma no se encontro correlacion del valor de quemerina con el numero de regiones articulares comprometidas, severidad de la enfermedad medida radiograficamente.

Se concluye por tanto en este trabajo que en pacientes colombianos con OA que incluyen varias regiones articulares los valores de quemerina son superiores a los de controles sanos sin que exista correlacion con la severidad de la enfermedad, el numero de regiones articulares comprometidas o con otras características como el IMC.

1.15 Recomendaciones

Teniendo en cuenta que se incluyeron pacientes con OA de mano que no tendría mayor relación con la sobrecarga de presión relacionada con el sobrepeso vale la pena continuar la investigación en este grupo de pacientes en particular donde se podría determinar con mas certeza la relación de las adipoquinas como la quemerina con la OA.

Basados en estos resultados se pretende crear una línea especial en el grupo de investigación de reumatología de la Universidad Nacional donde se extiendan los trabajos con mayor numero de pacientes principalmente con patología de una sola región articular.

Es posible que algunos resultados como la relación entre la quemerina y el IMC no hayan sido encontrados positivos como en otros estudios por el escaso numero de pacientes con obesidad sin embargo, da mas valides a que la quemerina pueda estar implicada en la fisiopatología de la enfermedad causando inflamación aun en ausencia de sobrepeso.

A. Anexo: Consentimiento informado

Servicio de Reumatología
Universidad Nacional de Colombia
Formato de consentimiento informado

Apreciado paciente:

En esta institución se adelanta la creación del banco de muestras biológicas de la unidad de reumatología de la Universidad Nacional de Colombia, ubicada dentro de la universidad en la facultad de farmacia, edificio 450, laboratorio 317 y a cargo del grupo de investigación de reumatalgia de la Universidad Nacional que está adscrita al programa de medicina interna de la facultad de medicina. Por esta razón queremos solicitar su participación. Su participación es completamente voluntaria, pudiendo decidir no participar, retirarse o restringir la muestra en cualquier momento sin que esto afecte sus controles y atención medica prestada.

Para la sociedad colombiana es de suma importancia el estudio de las enfermedades reumatológicas como es su caso, dado que tienen implicación en el desarrollo de la enfermedad y tratamientos.

En este banco se almacenan muestras de sangre y derivados (células, ADN) de esta de personas con enfermedades de importancia clínica y/o social, así como de personas sanas que servirán de controles en algunos casos. Dichas muestras se obtienen de la punción venosa y recolección de sangre en tubos que serán después procesados y almacenados, siempre bajo las mejores técnicas, previas medidas de asepsia y antisepsia que minimicen complicaciones como infección y sangrado. Una vez obtenidas las muestras estas se emplearan en estudios a cargo de miembros del grupo de

investigación que tengan aprobación ética de un comité. Las muestras no pueden ser empleadas para otros fines y no podrán ser vendidas o negociadas bajo ningún motivo. Adicionalmente se guardaran algunos datos personales y de la enfermedad siempre guardando el derecho a la confidencialidad tanto de estos como de las muestras en caso de que se usen en futuros estudios mientras la muestra este en buen estado y entre el perdido de almacenamiento, en caso contrario dichas muestras serán destruidas como material biológico.

Durante el estudio podrá plantear preguntas adicionales para aclarar las dudas. Si Ud. acepta participar, el estudio no tendrá ningún costo y tampoco se ofrecerá ninguna compensación monetaria. Usted y su médico tratante podrán conocer sus resultados de los exámenes en esos momento o de investigaciones futuras y tener una explicación sobre los mismos con los especialistas en reumatología que forman parte del grupo investigador. 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 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 o a los docentes de la unidad de reumatología del departamento de medicina interna en el 5 piso de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Bibliografía

1. Zhang Y, Jordan J. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:515–529.
2. Abramson S, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:227.
3. Zhang Y, Jordan J. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:515–529.
4. Sandell L. Etiology of osteoarthritis: genetics and sinovial joint development *J. Nat. Rev. Rheumatol* 2012;8:77–89.
5. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000; 39(suppl.2): 3-12.
6. Ryan Bitton. The Economic Burden of Osteoarthritis. *Am J Manag Care.* 2009;15:S230-S235.
7. Sun B, Wu C, Kalunian K. New Developments in Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2007, 33:135–148.
8. 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.
9. Brandt K, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:531-559.
10. 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):
11. 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
12. 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.
13. Kellgren J, Lawrence J. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis . *Ann rheum Dis* 1957;16(4):494e502.
14. Croft P, The epidemiology of osteoarthritis: Manchester and beyond. *Rheumatology* 2005; 44 (suppl. 4): iv 27-iv32.

15. Sherine G. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases, *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:229.
16. 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.
17. Ryu J, Treadwell BV, Mankin HJ. Biochemical and metabolic abnormalities in normal and osteoarthritic human articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1984; 27:49.
18. Aspden M. Osteoarthritis: a problem of growth not decay?. *Rheumatology* 2008;47;1452–1460.
19. 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.
20. 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.
21. Murphy H, Dacre J, Osteoarthritis, *Postgrad Med J* 2003;79:377–383.
22. Roman-Blas J, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G, Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:241.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Sandell L. Etiology of osteoarthritis: genetics and sinovial joint development *J. Nat. Rev. Rheumatol* 2012; 8: 77–89.
27. Loughlin J. Polymorphism in signal transduction is a major route through which osteoarthritis susceptibility is acting. *Current Opinion in Rheumatology* 2005, 17:629—633
28. Coburn B. Osteoarthritis? Try aspirin. *Clin Genet* 2005: 67: 391–395.
29. Ikegawa S. Expression, Regulation and Function of Asporin, A Susceptibility Gene in Common Bone and Joint Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 2008;15:724-728
30. Nakajima M, Kizawa H, Saitoh M, Kou I, Miyazono K, Ikegawa S. Mechanisms for Asporin Function and Regulation in Articular Cartilage, *The Journal of Biological Chemistry* 2007, 282(44);32185–32192.
31. 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.
32. Song J. Aspartic acid repeat polymorphism of the Asporin gene with susceptibility to osteoarthritis of the knee in a Korean population. *The Knee* 2008;15:191–195

33. 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
34. 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
35. 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 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. 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
40. 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.
41. Chen B1, Deng Y, Tan Y, Qin J, Chen LB. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. J Int Med Res. 2014 Feb;42(1):138-44.
42. Honorati MC, Bovara M, Cattini L, et al. Contribution of interleukin 17 to human cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2002; 10: 799–807.
43. Pacquelet S, Presle N, Boileau C, et al. Interleukin 17, a nitric oxide-producing cytokine with a peroxynitrite-independent inhibitory effect on proteoglycan synthesis. J Rheumatol 2002; 29: 2602–2610.
44. Van Bezooijen RL, Van Der Wee-Pals L, Papapoulos SE, et al. Interleukin 17 synergises with tumour necrosis factor alpha to induce cartilage destruction in vitro. Ann Rheum Dis 2002; 61: 870–876.
45. de Boer TN1, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JW, Lafeber FP, Mastbergen SC Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Aug;20(8):846-53. doi: 10.1016/j.joca.2012.05.002. Epub 2012 May 14.
46. Griffin TM, Guilak F. The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. Exerc Sport Sci Rev 2005;33(4):195e200.
47. Bondue B, Wittamer V, Parmentier M: Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine Growth Factors Rev*

- 2011; 22: 331-8.
48. Parlee SD, Ernst MC, Murunganandan S, Sinal CI, Goralski KB: Serum Chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor α . *Endocrinology* 2010; 151: 2590-602.
 49. Berg V, Sveinbjörnsson B, Bendiksen S, Brox J, Meknas K, Figenschau Y: Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signaling upon binding the ligand chemerin. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R228.
 50. Chemerin and knee osteoarthritis: Effects on inflammation and cartilage destruction Abou-Raya S., Abou-Raya A., Khadrawi T., Helmii M. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013 72 SUPPL. 3
 51. Association of chemerin levels in synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis Huang K., Du G., Li L., Liang H., Zhang Biomarkers 2012 17:1 (16-20)
 52. Levels of chemerin and interleukin 8 in the synovial fluid of patients with inflammatory arthritides and osteoarthritis. Valcamonica E., Chighizola C.B., Comi D., De Lucia O., Pisoni L., Murgo A., Salvi V., Sozzani S., Meroni P.L. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2014 32:2 (243-250).
 53. Correlation between the severity of knee osteoarthritis and levels of chemerin in serum and sinovia. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research* 2015 19:2 (177-181)