



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Asociación de los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina con la presentación clínica y radiológica de la Osteoartritis Primaria en una muestra de pacientes colombianos**

**Danny Alexis Gómez Mora**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad De Salud

Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2013



# **Asociación de los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina con la presentación clínica y radiológica de la Osteoartritis Primaria en una muestra de pacientes colombianos**

**Danny Alexis Gómez Mora**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Reumatología**

Director:

Doctor Federico Rondón

Línea de Investigación:

Reumatología Osteoartritis

Grupo de Investigación:

Grupo de Investigaciones de Enfermedades Autoinmunes

Universidad Nacional de Colombia

Facultad De Salud

Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2013







## **Agradecimientos**

A mis profesores, Doctor Federico Rondón, Coordinador del Departamento de Reumatología, Doctor Antonio Iglesias, Docente de Reumatología, Doctor Jorge E Caminos, Director del Departamento de Bioquímica, Doctora Veronica Rocha, Estudiante de Maestria de Genética.

A mis compañeros de residencia.









## Resumen

La osteoartritis es la forma más común de artritis, compromete principalmente la articulación de la rodilla, mano y cadera, llevando a pérdida de la función articular, discapacidad y con un gran impacto económico. Se han identificado múltiples factores de riesgo intrínsecos y biomecánicos, actualmente es clara la asociación genética en la etiología de la enfermedad.

Se han estudiado diferentes genes, el gen de la Asporina (ASPN) es uno de los más importantes, codifica para una glicoproteína de la matriz extracelular y su presencia se encuentra sobreexpresada en la degeneración del cartílago. Se tienen identificados diferentes polimorfismos asociados con la presentación de la enfermedad, los más importantes según los resultados de los estudios previos son el D13 y D14.

Se realizó un estudio de casos y controles en un grupo de pacientes colombianos, para identificar la asociación de los polimorfismos D13 y D14 con la expresión clínica y severidad radiológica de la enfermedad.

Se realizó análisis genético para determinar la presencia de los polimorfismos D13 - D14 y su asociación con la expresión de la enfermedad. Se identificaron los polimorfismos del gen de la asporina en una población colombiana, además se compararán los hallazgos encontrados con los resultados reportados a nivel mundial.

**Palabras clave:** osteoartritis primaria, osteoartritis rodilla, osteoartritis de cadera, susceptibilidad genética, asporina, polimorfismos

## Abstract

Osteoarthritis is the most common form of arthritis, affecting hip, hand and knee more frequently, leading to loss of joint function, disability and a major economic burden. There are intrinsic and biomechanical risk factors, with a genetic component established.

Several genes have been studied, the Asporin gene is one of the most important, encodes for a glycoprotein of the extracellular matrix and its presence is linked to progressive loss of articular cartilage. There are several polymorphisms associated, the most common are D13 and D14 by different studies.

We conducted a case-control study, in a Colombian population to identify the link between D13 and D14 polymorphism and clinical and radiographic severity of the disease.

Genetic analysis will be conducted to determine the association of D13 and D14 polymorphisms linked to severity of the disease in a Colombian population and will compare the findings with the reported worldwide.

**Key words: primary osteoarthritis, knee, osteoarthritis, hip osteoarthritis, genetic susceptibility, asporin, polymorphism**

# Contenido

<b>Resumen</b> .....	<b>XI</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>XII</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Marco Teórico</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1. Fisiopatología del cartílago en la osteoartritis</b> .....	<b>6</b>
<b>1.2 Modulación biomecánica de la función del condrocito.</b> .....	<b>8</b>
<b>1.3 Papel de la inflamación en OA</b> .....	<b>8</b>
<b>1.4 Factores de Riesgo</b> .....	<b>10</b>
1.4.1 Edad .....	10
1.4.2 Genero .....	10
1.4.3 Etnicidad .....	11
1.4.4 Obesidad.....	11
1.4.5 Alineación articular.....	12
<b>1.5 Asociación genética de la OA</b> .....	<b>13</b>
<b>2. Planteamiento del problema y justificación científica</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Objetivo del Trabajo e Impacto Esperado</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1 Objetivo General</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>25</b>
<b>3.3 Resultados Esperados</b> .....	<b>26</b>
<b>3.4 Impacto Esperado</b> .....	<b>26</b>
3.4.1 Impacto Clínico .....	27
3.4.2 Impacto en la Educación.....	27
3.4.3 Impacto en Ciencia y Tecnología .....	28
<b>4. Metodología</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1 Descripción</b> .....	<b>31</b>
<b>4.2 Tipo de Estudio</b> .....	<b>31</b>
<b>4.3 Población a Estudio</b> .....	<b>32</b>
<b>4.4 Criterios de Inclusión</b> .....	<b>34</b>
<b>4.5 Criterios de Exclusión</b> .....	<b>36</b>

---

4.6	Variables Clínicas de Medición .....	36
4.7	Variables Paraclínicas de Medición .....	36
4.8	Métodos .....	37
4.9	Consideraciones Éticas .....	39
4.10	Propiedad Intelectual.....	41
5.	Presupuesto .....	43
6.	Cronograma de actividades.....	45
7.	Avances.....	49
	Bibliografía.....	61



## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Datos basales de los casos n= 40.....	49
Tabla 2. Características de la AO de rodilla. ....	50
Tabla 3. Características de la OA de cadera.....	51
Tabla 4. Características de la OA de manos.....	51







# Introducción

La osteoartritis (OA) es la forma más común de artritis, 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 puede culminar en dolor, pérdida de la función articular progresiva y finalmente discapacidad (1). Afecta principalmente a la articulación de la rodilla, en segundo lugar se encuentra las articulaciones de la mano y en tercer lugar la articulación de la cadera (19).

La OA es la enfermedad articular más frecuente, se estima que afecta a más de 27 millones de personas en estados Unidos y su prevalencia aumenta con la edad (19). Es considerada como la quinta causa de discapacidad en EEUU después de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y pulmonares (17).

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 también por los costos indirectos generados por concepto de pérdida de salarios, pérdida de productividad y los gastos derivados del cuidado en el hogar (17).

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 (1). El género femenino es el más frecuentemente afectado (5). La obesidad constituye el factor de riesgo modificable más importante (7), porque además de sus implicaciones biomecánicas de sobre-carga articular, se ha demostrado que sustancias secretadas por el adipocito como la leptina inducen inflamación del cartílago y degeneración articular (11). Otros factores de riesgo implicados en el desarrollo de OA son los defectos en la alineación articular y el trauma o lesión de los elementos articulares.

Existe una sólida asociación entre el desarrollo de OA y la predisposición genética, por lo que en los últimos años se han propuesto varios genes candidatos que podrían estar implicados en el desarrollo de OA. Entre ellos se encuentran los genes que codifican para el colágeno tipo II, el más abundante en el cartílago articular (13), el COMP que codifica para la proteína oligomérica de matriz de cartílago, se ha reportado que niveles

séricos incrementados de esta proteína estas asociados con mayor prevalencia de OA en la población (13).

Otro gen que ha cobrado gran interés en los últimos años es el ASPN que codifica para la Asporina, una glicoproteína de la matriz extracelular del cartílago. Se ha demostrado que la Asporina se encuentra expresada abundantemente 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-B 1). El TGF-B1 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-B1 en el cartílago desempeñando un papel crítico en la patogénesis de la OA (14).

En algunos estudios clínicos se ha demostrado la asociación entre el polimorfismo D14 del gen de la Asporina y la OA de rodilla. El primero de estos estudios fue realizado en población japonesa donde se encontró que el polimorfismo D14 era más frecuente en el grupo de pacientes con OA de rodilla comparado con el de controles, a su vez este polimorfismo era más frecuente en el subgrupo que tenía mayor severidad radiográfica de la OA de rodilla, lo que sugiere que este polimorfismo está relacionado con el desarrollo de OA de rodilla y formas severas radiográficas de esta enfermedad (15).

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 los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina en un grupo de pacientes Colombianos con Osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera, determinar si existe la asociación entre éstos polimorfismos del gen de la Asporina y la OA de rodilla, mano y/o cadera en pacientes colombianos y evaluarlo como predictor de severidad de la enfermedad en este grupo de pacientes. Se plantea que mediante la determinación de estos polimorfismos en nuestra población se podrá identificar grupos de alto riesgo para desarrollar OA severa de rodilla, mano y/o cadera con el fin de hacer intervenciones precoces en los factores de riesgo modificable y disminuir la carga de la enfermedad.

Estudio de casos y controles. Los casos están definidos como personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico y radiográfico de OA de rodilla, mano y/o cadera. Los controles deberán ser personas mayores de 55 años, que no tengan sintomatología de OA de rodilla, mano y/o cadera, hallazgos al examen físico sugestivos de OA de rodilla, mano y/o cadera, ni cambios en la radiografía Antero posterior de rodilla, mano, cadera.

Se realizará una valoración clínica y radiológica de cada uno de los participantes del estudio y se tomará una muestra de sangre venosa periférica para el análisis genético.

El grupo de casos se subdividirá en subgrupos de acuerdo con la clasificación radiográfica de severidad de Kellgreen Lawrence (21). Se realizará un análisis de los datos de los grupos de acuerdo con la edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, peso e índice de masa corporal.

Para el análisis genético se realizará la extracción del DNA de cada uno de los pacientes y controles. Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa se amplificara el gen de la Asporina y posteriormente se secuenciará para la determinación de los polimorfismos. Se establecerá la frecuencia de cada uno de los polimorfismos en la población a estudio y se estudiará si existe correlación entre éstos polimorfismos y la severidad radiográfica de OA de rodilla, mano y/o cadera.

Se determinarán los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina y su frecuencia en un grupo de pacientes colombianos con OA primaria de rodilla, mano y/o cadera, y en el grupo control. Se analizará si existe una asociación entre los polimorfismos D13 y D14 y la osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera en la población a estudio. Se establecerá si existe relación entre la presencia del polimorfismos D13 y/o D14 del gen de la Asporina y la severidad radiográfica de la osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera en la población a estudio. Se compararán los hallazgos encontrados en la población colombiana con los resultados reportados a nivel mundial. Es factible encontrar la información necesaria para postular a los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina como predictores de severidad de la osteoartritis primaria de rodilla mano y cadera en la población colombiana.



# 1. Marco Teórico

La osteoartritis (OA) es la forma más común de artritis, 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 puede culminar en dolor, pérdida de la función articular progresiva y finalmente discapacidad. (1)

Los síntomas cardinales que sugieren el diagnóstico de OA son dolor articular, rigidez menor a 30 minutos, reducción del movimiento articular, edema y crépitos en las articulaciones típicamente involucradas como la rodilla, interfalángicas proximales y distales en mano y metatarsofalángicas (2).

Tradicionalmente se han empleado tres criterios para el diagnóstico; los síntomas, el examen físico y los hallazgos radiológicos de la articulación comprometida (2). En los primeros estudios en los que se intentó delimitar las características epidemiológicas de la enfermedad, entre ellos el estudio de Kellgren y Lawrence, quienes tomaron como criterios de referencia los rasgos radiológicos de la enfermedad, lo cual llevó a concluir que la prevalencia aumenta con los años, estimándose en cerca de 37% cuando se han sobrepasado los 65 años de edad (3). Estudios posteriores evidenciaron que 60% de los pacientes que presentaban cambios radiológicos compatibles con OA en la rodilla, no presentaban síntomas. Así mismo se demostró que la mitad de pacientes que habían tenido dolor en la rodilla, no tenían evidencia de cambios radiológicos en la articulación. (4) Todo esto llevó a concluir que los estudios epidemiológicos iniciales sobreestimaban la prevalencia de la enfermedad olvidando el aspecto más importante, la discapacidad que produce el dolor y el impacto sobre la productividad, que se ve reflejado en el deterioro de la calidad de vida. Así mismo el diagnóstico radiológico exclusivo, depende en los métodos de medida, el sitio de medida y el lector de la imagen, lo que causa inexactitud y falta de consenso. Lo anterior muestra que existen dificultades para evaluar la epidemiología de la OA, debido a falta de consenso en el empleo de criterios para hacer un diagnóstico.

A pesar de las dificultades diagnósticas para precisar cifras, 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 entre el aumento de la edad y el aumento de la prevalencia de la OA. (2)

Se estima que la OA incapacita aproximadamente a 10% de las personas mayores de 60 años, afecta a la calidad de vida de más de 20 millones de personas, y su impacto económico es mayor de \$ US 60 mil millones al año solo en Estados Unidos (5).

## 1.1. Fisiopatología del cartílago en la osteoartritis

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.(6) Durante la progresión de la OA la degradación de la matriz extracelular cartilaginosa excede la síntesis de matriz, lo que da como resultado neto pérdida de la matriz cartilaginosa. (7)

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.(6) (7)

También se debe tener en mente que, si bien cargas patológicas inducen a alteración de la articulación favoreciendo la OA, hay otras condiciones que también pueden trastornarla. 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 cargas fisiológicas, pero la acumulación de materiales anormales en la articulación, causa alteración del tejido que a su vez perturba la mecánica del órgano, o se ven alterados los mecanismos protectores de la articulación, lo cual la hace más vulnerable al trabajo cotidiano.(7)



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 agreganosa, metaloproteinasas, factores de crecimiento, colágeno y citoquinas, lo cual redundó en cambios metabólicos dentro del cartílago.(7)

Así mismo, la lesión del cartílago articular se ha visto relacionada con la velocidad o la proporción con la que sea impuesta una carga, más que con la magnitud de la carga en sí.

Se ha visto que una carga corta pero súbita, lesiona más la articulación, que una carga mayor pero aplicada gradualmente. Esto se debe a que una carga que se da rápidamente no permite que los músculos periarticulares se preparen para lograr absorber la carga y así proteger la articulación del daño.

Así por ejemplo se evidenció que en cartílago cultivado in vitro una compresión sobre este aumentaba la expresión de proteínas que favorecían la descomposición de la matriz articular (250 veces la expresión de genes para metaloproteinasas, 40 veces la expresión de genes para agreganasa, y 12 veces la expresión de genes para inhibidor de metaloproteinasas de matriz).

Además, cuando la articulación se ve sometida a una carga nociva, no solo es el insulto mecánico lo que la perjudica, sino también el intento de la cápsula por reparar el daño. Así, esta degrada el cartílago dañado, por medio de la liberación citoquinas que a su vez estimulan la emisión de metaloproteinasas. El problema con la liberación de estas sustancias es que, no solo degradan cartílago dañado, sino que debilitan el cartílago sano.

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.

## **1.2 Modulación biomecánica de la función del condrocito.**

El condrocito se encuentra sumergido dentro de una matriz cartilaginosa extracelular compuesta principalmente por colágeno tipo II que le proporciona la fuerza de tensión y de los proteoglicanos cargados negativamente (que le otorga avidez por la moléculas de agua), todo esto proporciona un tejido altamente especializado en el que las fibras de colágeno refuerzan un gel de proteoglicanos (8) que permiten una distribución uniforme de la carga sobre la articulación.

Al estar intrínsecamente relacionados los condrocitos con la matriz cartilaginosa extracelular, éstos 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-KB) y enzimas que degradan la matriz cartilaginosa extracelular (1)(6)(7), estos cambios en la expresión de diferentes genes se realizan a través de vías de señalización calmodulina-dependientes (9).

## **1.3 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 agregasas y colagenasas (1). Las Citoquinas que clásicamente se han

asociado con este proceso son la IL-1 y el TNF-  $\alpha$  (7), 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 esta aumentadas en pacientes con OA (1).

La Interleuquina 1 se ha visto que tiene un efecto autocrino-paracrino, estimula su propia producción y tiene efectos catabólicos en el condrocito ya que disminuyen la síntesis de colágeno y proteoglicanos y aumentan la liberación de agreganos de la matriz mediante la inducción de metaloproteinasas degradativas, además se ha visto que estas citoquinas promueven la liberación de otros mediadores inflamatorios como la IL-8, IL-6, óxido nítrico y prostaglandina E2.

En condrocitos de pacientes con OA, se ha observado la expresión de la enzima COX-2 y la producción espontanea de prostaglandina E2. Estudios in vitro con condrocitos extraídos de cartílago de pacientes con OA han mostrado que la prostaglandina E2 disminuye la síntesis de proteoglicanos y aumenta la degradación de agreganos y colágeno tipo II, mediante la estimulación de la expresión de metaloproteinasas como son MMP-13 (específica para colágeno tipo II) y ADAMTS-5 (principal agreganasa). (1)

En condiciones normales los condrocitos no expresan la enzima inducible Óxido nítrico sintasa (iNOS), no obstante, en respuesta a la estimulación con IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , se produce la expresión de esta enzima con la subsecuente producción de Óxido nítrico, el mayor factor catabólico del condrocito, fundamentalmente porque existe evidencia que produce múltiples efectos sobre el condrocito que promueven la destrucción del cartílago articular entre ellas la inhibición de la síntesis de colágeno y proteoglicanos, la activación de las metaloproteinasas, mayor susceptibilidad a lesiones por otros oxidantes (por ejemplo, el peróxido de hidrógeno) e inductor de la apoptosis en estas células (1), por lo que se considera como un factor importante en la persistencia de la destrucción del cartílago articular en OA a lo largo del tiempo.

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

## 1.4 Factores de Riesgo

Se han logrado identificar varios factores de riesgo para padecer de OA, entre ellos el trauma y el estrés repetitivo. Ejemplos de esto son, la pérdida de los meniscos o del ligamento cruzado anterior y ciertas ocupaciones que implican desgaste de la articulación y favorecen la aparición de la OA. (2,7). Así mismo una alta densidad ósea se asocia con OA, debido a que un hueso con densidad disminuida tiene mayor capacidad de absorber la energía y evitar que se distribuya toda la carga sobre la articulación. (1)(7)

### 1.4.1 Edad

Es el factor de riesgo más fuertemente asociado con OA (1), debido a los cambios fisiológicos del envejecimiento entre ellos el aumento de la laxitud de la articulación, disminución de la propiocepción (7), 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 (1), esto determina la menor capacidad del condrocito para mantener y reparar el cartílago articular (1,7).

### 1.4.2 Genero

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 (5), en una relación que va desde 1.5:1 a 4:1. Este cambio en la

prevalencia después de los 50 años llevo 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 de 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 sobre el riesgo de OA o su progresión en mujeres post menopáusicas permanece incierto (8) por que existen inconsistencias en los resultados de los ensayos clínicos.

### 1.4.3 Etnicidad

Aunque la OA es una enfermedad que afecta a toda la población mundial, se ha observado que la OA 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 (7). 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 haciendo susceptibles a ciertos tipos de OA.

### 1.4.4 Obesidad

Es el factor de riesgo modificable más importante (7). Se ha encontrado que la obesidad aumenta el riesgo de padecer OA, incrementándolo hasta 5 veces cuando existe un IMC mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup> (2). El estudio Chingford mostró 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 (7), 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% (1).

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 (1),

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 (8).

Entre las sustancias mas 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, esta 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 (10), 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.

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 (2). 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 (7).

### **1.4.5 Alineación articular**

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

## 1.5 Asociación genética de la OA

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 (1). 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 (1) demostrando que la influencia de factores genéticos en el desarrollo de OA en gemelos homocigotos está entre 39% y 65% en OA evidenciada en radiografía de la mano y rodilla en mujeres, aproximadamente el 60% en OA de cadera y aproximadamente el 70% en la OA de la columna vertebral. Tomados juntos estos datos sugieren un patrón de herencia que puede ir desde el 40% al 70% dependiendo de la clasificación de la enfermedad o la forma de presentación de la OA. (5)

En años recientes se ha despertado un considerable interés por determinar grupos específicos de genes que confieran susceptibilidad a OA primaria (9). Varios estudios poblacionales han sugerido asociaciones entre genes que podrían estar implicados en el desarrollo de OA, entre ellos se han propuesto como candidatos varios genes que codifican proteínas de la matriz del cartílago articular en el desarrollo de OA inicio temprano (1). Otros candidatos incluyen los genes de la IL-1 alfa y beta, 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).

A continuación se hará una descripción de los genes más importantes que se han descrito para el desarrollo de OA:

### **COL2A1**

Este gen codifica el colágeno tipo II, el más abundante en el cartílago articular, se encuentra en el cromosoma 12 (5). 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 (9).

## **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(9).

## **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 dolor crónico de rodilla sin progresión radiográfica de OA de rodilla a enfermedad demostrada por radiografía. También se ha reportado una asociación entre niveles séricos de COMP y prevalencia de OA y se ha propuesto que niveles séricos aumentados puede ser un marcador de progresión radiográfica rápida de OA. (9)

## **FRZB**

La proteína 3 relacionada con rizado (frizzled), es codificada por este gen, esta proteína 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 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.(9)



## ASPN

El gen de la ASPN humana tiene un tamaño 26 Kb y se ubica en el cromosoma 9q31.1-32, contiene ocho exones. La región 5' del punto de inicio de la transcripción no contiene la caja TATA, pero tiene varios sitios de reconocimiento para factores de transcripción como API, a 400 pb corriente arriba del inicio de la transcripción. Se han identificado 10 polimorfismos del D10 al D19. (11) (12)

La Asporina es una glicoproteína que pertenece al grupo de proteínas ricas en residuos de leucina (LRR), además hacen parte de esta familia, la decorina, el biglucano, fibromodulina y condroadherina, estas proteínas se relacionan con diferentes componentes de la matriz extracelular como el colágeno y factores de crecimiento como el TGF- $\beta$ . Es una proteína de la matriz cartilaginosa que es abundantemente expresada en cartílago articular con OA y su expresión incrementa con la progresión de la degeneración del cartílago articular (13).

Se sugiere que la ASPN actúa como un regulador negativo del TGF- $\beta$  en el cartílago, jugando un papel crítico en la etiología y patogénesis de la OA. La asporina regula negativamente la condrogénesis en el cartílago articular bloqueando la interacción del receptor TGF- $\beta$  en la superficie celular e inhibe las señales TGF- $\beta$ -Smad. La asporina y TGF- $\beta$  forman un acoplamiento funcional en el cartílago articular. Las señales de TGF- $\beta$  son críticas para mantener sano el cartílago articular. La supresión de las señales en los condrocitos lleva a la OA. Es posible que la inhibición de la ASPN aumente la regeneración del cartílago por incremento de la actividad TGF- $\beta$  (11)(13)(14)

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 la 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 de la OA en esta población y se determinó que tenía un poder inhibitorio mucho más marcado sobre el TGF-B y sobre los genes que codificaban proteínas de la matriz cartilaginosa. Asimismo 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 (14).

Un estudio similar fue realizado en pacientes de origen griego encontrando la misma asociación entre el alelo D14 y OA de rodilla. (9)

Por otra parte en un estudio realizado en el Reino Unido, no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de presentación del alelo D14 en mujeres con OA de rodilla; sin embargo, en hombres que iban a ser llevados a cirugía para reemplazo de cadera por OA primaria se observó un aumento en la frecuencia del alelo D14. En los pacientes controles se estableció que había una frecuencia mayor del alelo D14 en comparación con los controles japoneses, sin embargo la frecuencia del alelo D13 fue mayor. (15)

En un meta-análisis publicado en el año 2009 se incluyeron 5 estudios que valoraban 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 concluyéndose que existe 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.(16)

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  $p= 0.90$  (16).

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.

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 rodilla y formas severas radiográficas de la enfermedad.

Por esta razón, los objetivos de este estudio consisten en determinar los polimorfismos del gen de la Asporina en un grupo de pacientes Colombianos con Osteoartritis primaria de rodilla, determinar si existe la asociación con un determinado polimorfismo del gen de la Asporina en pacientes con OA de rodilla y evaluarlo como predictor de severidad de la enfermedad en un grupo de pacientes colombianos. Se plantea que mediante la determinación de este polimorfismo en nuestra población se podrá identificar grupos de alto riesgo para desarrollar OA severa de rodilla, con el fin de hacer intervenciones precoces en los factores de riesgo modificable y disminuir la carga de la enfermedad.



## **2.Planteamiento del problema y justificación científica**

La Osteoartritis (OA) es una enfermedad articular degenerativa caracterizada por dolor articular y pérdida progresiva e irreversible del cartílago articular (1,17). Se clasifica en OA primaria o idiopática y en OA secundaria. Afecta principalmente a la articulación de la rodilla, en segundo lugar se encuentra las articulaciones de la mano, la OA de cadera es menos común que sus formas en rodilla y mano (3).

Es la enfermedad articular más frecuente en Estados Unidos, se estima que afecta a cerca de 27 millones de personas (17,19), y su prevalencia ha venido en aumento en los últimos años. La OA de rodilla y de cadera afectan al 6% y 3% de la población estadounidense mayor de 30 años (3).

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 el estudio de Framingham 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% (3). 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.

Por su carácter progresivo e irreversible la OA produce discapacidad y limitación física, disminuyendo la calidad de vida de la población afectada. Un estudio conducido por el CDC y la Escuela de Salud Pública de Harvard encontró que la OA es la quinta causa de discapacidad en estadounidenses de edad avanzada después de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y enfermedades pulmonares (17).

Debido a esto 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. Varios estudios han tratado de determinar estos costos, un análisis reciente basado en una base de datos de reclamaciones que comprende 5 millones de personas aseguradas estimó los costos indirectos en US \$4603 por persona anualmente y los costos directos por grupo de edad para menores de 65 años en US \$5294 por persona anualmente y para mayores de 65 años en US \$5704 por persona anualmente (17), por lo que representa grandes costos para los sistemas de salud.

En cuanto al tratamiento, los objetivos 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, por lo que la enfermedad continúa su curso clínico hacia la discapacidad.

Actualmente no se cuenta con predictores de la severidad de la enfermedad que permitan identificar grupos poblacionales en alto riesgo de desarrollar formas clínicas y radiográficas severas de OA de rodilla, mano y/o cadera por lo que el objetivo de este

estudio consiste en encontrar la asociación de un determinado polimorfismo del ácido aspártico en el gen de la Asporina en pacientes con OA primaria de rodilla, mano y/o cadera como previamente se ha reportado en la literatura, y evaluarlo como predictor de severidad de la enfermedad en la población colombiana. Mediante la determinación de este polimorfismo en nuestra población se podrá identificar grupos de alto riesgo para desarrollar OA de rodilla, mano y/o cadera severa y plantear intervenciones precoces en los factores de riesgo modificable y disminuir la carga de la enfermedad.(17)

En la revisión de la literatura se encuentran principalmente artículos realizados en países asiáticos, es de especial interés el artículo publicado por Rodríguez-López y Pombo-Suaréz, es un estudio de casos y controles en población española, donde no se encontraron diferencias significativas en los polimorfismos D13 y D14 del gen de la asporina y la presencia de Osteoartritis de cadera, mano y rodilla, en el grupo étnico de Europeos caucásicos. Estos hallazgos están en relación con los estudios publicados por el grupo del Reino Unido de Mustafa y Griego de Kaliakatsos, se considera que no hay relación clara del polimorfismo del gen de la asporina y la presencia de OA en estas poblaciones.(18)(15)(20)

El gen de la Asporina es uno de los más estudiados en la fisiopatología de la Osteoartritis, dado su papel biológico en la homeostasis del cartílago, se han identificado a través de diferentes estudios, polimorfismos específicos que están relacionados con la presencia de Osteoartritis de rodilla, mano y cadera principalmente. Los polimorfismos más representativos son el D13 y D14, no siendo los únicos, pero estos son en los que se ha demostrado una relación con la enfermedad y son los de principal interés en los diferentes estudios.(15)(19)

En una revisión de la literatura más extensa y dirigida a buscar estudios en grupos poblacionales similares al Colombiano, no se encuentran estudios en el continente Americano relacionados con el estudio de la susceptibilidad genética en la etiología de la Osteoartritis, en este caso no hay estudios de los polimorfismos del gen de la Asporina y su relación con las diferentes presentaciones clínicas y radiológicas de la enfermedad, lo anterior hace que este estudio sea el primer esfuerzo en America.







## **3. Objetivo del Trabajo e Impacto Esperado**

### **3.1 Objetivo General**

Determinar la asociación de los polimorfismo D13 y D14 del gen de la asporina con formas de Osteoartritis Primaria de mano, cadera y rodilla en un grupo de pacientes colombianos

### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Identificar los polimorfismos del gen de la asporina en un grupo de pacientes colombianos con osteoartritis de mano, cadera y rodilla.
2. Establecer la frecuencia de éstos polimorfismos del gen de la Asporina en un grupo control.
3. Comparar la frecuencia de éstos polimorfismos del gen de la Asporina en el grupo de pacientes colombianos con osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera con la frecuencia encontrada en el grupo control.
4. Analizar la frecuencia de los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina de pacientes Colombianos con osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera, y compararlas con la frecuencia de éstos polimorfismos reportados previamente en la literatura mundial.
5. Buscar la asociación de los polimorfismos del gen de la asporina y formas severas de la enfermedad a nivel radiológico.

6. Determinar la asociación de los polimorfismos de gen de la asporina y su expresión en la presentación clínica de la enfermedad.

### **3.3 Resultados Esperados**

1. Determinar los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina y la frecuencia de éstos en un grupo de pacientes con OA de rodilla, mano y/o cadera, y en el grupo control.
2. Determinar si los resultados de la frecuencia de los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina permite establecer una asociación entre éstos polimorfismos y la osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera en la población a estudio.
3. Establecer si existe relación entre la presencia de los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina y la severidad radiográfica de la osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera en la población a estudio.
4. Comparar los hallazgos encontrados en la población colombiana a estudio con los resultados reportados a nivel mundial
5. Obtener la información necesaria para postular a los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina como predictores de severidad de la osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera en la población colombiana.

### **3.4 Impacto Esperado**

### **3.4.1 Impacto Clínico**

La Osteoartritis de rodilla, mano y/o cadera es una enfermedad que genera un gran impacto sobre la calidad de vida de las personas produciendo una limitación física y funcional progresiva, por esto, la determinación de los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina en la población colombiana con OA de rodilla, mano y/o cadera a estudio permitirá identificar si éstos polimorfismos se relacionan con OA de rodilla, mano y/o cadera y con formas severas radiográficas de la enfermedad, de esta manera detectando estos polimorfismos en la población es posible identificar los pacientes que a largo plazo desarrollen una forma severa de la enfermedad lo que posibilitará realizar intervenciones tempranas más eficaces para tratar de mitigar los factores de riesgo modificables en la población susceptible (prevención primaria).

La intervención sobre estos riesgos modificables modifica el curso de la enfermedad, disminuye la limitación física y funcional y mejora el manejo del dolor, lo que representa una mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

### **3.4.2 Impacto en la Educación**

- A través del desarrollo de proyectos de investigación que vinculen estudiantes de pregrado y posgrado en el grupo de investigación de la Unidad de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia se fortalece la generación de talento humano con capacidad crítica e investigativa, formando estudiantes de pregrado y posgrado de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

### 3.4.3 Impacto en Ciencia y Tecnología

-Se determinarán los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina en un grupo de pacientes colombianos con Osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera, y la frecuencia de éstos comparadas con controles, estos datos son importantes desde el punto de vista poblacional por que nos aporta información acerca de la genética de nuestra población.

-Se comparará con los resultados reportados a nivel mundial.

-Se correlacionara los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina, su frecuencia con la severidad de la enfermedad en la cohorte de pacientes colombianos con Osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera.

-Participación en Congresos Nacionales e Internacionales.

-Se realizará la divulgación científica de los datos obtenidos en la investigación en alguna revista indexada internacional.

- Se realizará la divulgación científica de los datos obtenidos en la investigación en alguna revista indexada nacional.

- Se apoyará la formación de estudiantes de pregrado y posgrado de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.





## **4. Metodología**

### **4.1 Descripción**

Estudio de casos y controles. Los casos se definen como personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico y radiográfico de OA de rodilla, mano y/o cadera, que deseen participar en el estudio, hayan firmado el consentimiento informado y no cumplan criterios de exclusión. Los controles deberán ser personas mayores de 55 años, que deseen participar en el estudio y no tengan sintomatología de OA de rodilla, mano y/o cadera, hallazgos al examen físico sugestivos de OA de rodilla, mano y/o cadera y en la radiografía de estas articulaciones una graduación de 0 (cero) en la escala de Kellgren Lawrence (20).

El grupo de casos se subdividirá en subgrupos de acuerdo con la clasificación radiográfica de severidad de Kellgren Lawrence. Se realizará un análisis estratificado de acuerdo con edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad.

### **4.2 Tipo de Estudio**

Se realizara un estudio de casos y controles con una duración estimada de 2 años a partir del primero de junio de 2011.

### **4.3 Población a Estudio**

Pacientes mayores de 55 años valorados en la consulta externa del servicio de Reumatología de la Universidad Nacional de Colombia en la Clínica Universitaria Carlos Lleras Restrepo en la ciudad de Bogotá Colombia con diagnostico clínico y radiológico de osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera de acuerdo con los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología.

Se convocará aquellos pacientes de la base de datos de la consulta externa de Reumatología con diagnóstico de OA de rodilla, mano y/o cadera para una jornada de Osteoartritis, en la cual se les realizarán conferencias acerca de la enfermedad, talleres de prevención y se les informará acerca de los objetivos del proyecto de investigación. A quienes deseen participar y firmen el consentimiento informado, se les realizará una valoración clínica mediante un cuestionario de historia clínica dirigida a OA de rodilla, mano y/o cadera, examen físico completo, además se les realizará una radiografía simple Antero posterior de la rodilla, mano y/o cadera y se les tomará la muestra de sangre.

Los controles serán pacientes de la consulta externa de geriatría de la Universidad Nacional de Colombia en la Clínica Universitaria Carlos Lleras Restrepo, mayores de 55

años, sin evidencia clínica ni radiográfica de osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera, y que no cumplan criterios de exclusión. Se convocaran estos pacientes a una jornada de prevención de la enfermedad, se les realizaran talleres de prevención primaria y secundaria de enfermedades osteoarticulares y se les explicarán los objetivos del proyecto de investigación. A los pacientes que deseen participar y firmen el consentimiento informado, se les realizará una valoración clínica completa, examen físico dirigido, se les tomará una única muestra de sangre venosa y una única radiografía simple antero posterior de rodilla, mano y/o cadera. Se incluirán un control por cada caso.

Las muestras de sangre serán llevadas al 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 un laboratorio especializado.

Las radiografías de rodilla, mano y/o cadera serán analizadas en conjunto con un especialista en Radiología, mediante la escala de Kellgren Lawrence.

Dentro del consentimiento informado se incluye la información necesaria del proyecto de Investigación en un lenguaje claro (ver anexo2), se explica los objetivos y justificación del proyecto, las actividades a realizar y los posibles riesgos. Posteriormente se resolverán las inquietudes acerca del proyecto de investigación, acerca de la enfermedad y, si el paciente esta de acuerdo en participar, deberá firmar con nombre completo y cédula de ciudadanía ante la presencia de 2 testigos mayores de edad.

## 4.4 Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 55 años con evidencia clínica y radiográfica de osteoartritis primaria de rodilla, mano y/o cadera y que cumplan criterios diagnósticos del colegio americano de reumatología para OA de rodilla, mano y/o cadera que deseen participar en el estudio previa autorización mediante firma del consentimiento informado.

Se incluirán pacientes de la consulta externa de Reumatología de la Universidad Nacional, previa firma del consentimiento informado. Se incluirán aquellos pacientes mayores de 55 años con diagnóstico clínico y cambios radiológicos de osteoartritis primaria de rodilla de acuerdo con los criterios de clasificación clínicos y de laboratorio de OA de rodilla del Colegio Americano de Reumatología, ACR, (21), detallados a continuación:

Dolor en la rodilla y:

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. Alargamiento del hueso notado a la exanimación.
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<sup>3</sup>)

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

Criterios de Clasificación ACR para OA de mano (22):

Dolor en las manos, articulaciones dolorosas o rigidez más:

- Agrandamiento de los tejidos duros de dos o más de 10 articulaciones seleccionadas más:
- Menos de tres articulaciones metacarpofalángicas inflamadas más:
- Agrandamiento de los tejidos duros de dos o más articulaciones interfalángicas distales ó:
- 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).

Criterios de Clasificación ACR para OA de cadera (23):

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

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

## 4.5 Criterios de Exclusión

Pacientes con osteoartritis secundaria, inicio de los síntomas antes de los 40 años. Antecedente de cirugía de rodilla, antecedente de trauma o lesión del ligamento cruzado anterior, fracturas de menisco.

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

## 4.6 Variables Clínicas de Medición

Género, edad actual, lugar nacimiento de la madre, lugar de nacimiento del padre, lugar nacimiento paciente, procedencia paciente, antecedentes personales y familiares, peso, talla, dolor articular en rodillas, manos, dedos de manos a nivel de interfalángica proximal y distal y primera metacarpiana, cadera, tiempos de evolución de los síntomas, rigidez articular, crepitos articulares, limitación movilidad articular, nodulos de heberden y bouchard.

## 4.7 Variables Paraclínicas de Medición

Radiografías anteroposteriores y laterales de rodillas, manos y cadera, se evaluara la disminución del espacio articular, se determinara la presencia de osteofitos y se

clasificara según la escala de kelgren-lawrence; además se determinara el polimorfismo del gen de la asporina mediante técnicas de biología molecular.

## 4.8 Métodos

El tamaño de la muestra será calculado 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 incluirá un control por cada caso incluido. En el cálculo de la muestra se tuvo en cuenta la menor frecuencia de exposición de los casos en un 8.85%, el cálculo de intervalos de confianza del 95%, un poder del 80% y se considero un OR significativo mayor de 2, con los datos previamente obtenidos se calculo una muestra de 239 casos y 239 controles.

Éstos serán individuos mayores de 55 años sin evidencia clínica ni radiológica de compromiso articular de la rodilla, mano y/o cadera. Posteriormente se obtendrá una única muestra de sangre por cada participante para realizar el análisis del polimorfismo del gen de la Asporina, este proceso se iniciara en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y posterior a la extracción del DNA, se enviara a un laboratorio especializado para la determinación del polimorfismo del gen de la asporina.

Plan de análisis: Se hará la recolección y digitación de los datos en un formulario diseñado en EPI-Info (CDC, Atlanta) y se analizarán con el programa STATA v. 10 (Texas). Se usará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión apropiadas según la distribución de las variables. Se usará como indicador

epidemiológico para la asociación entre variables categóricas el OR con su IC95% y como indicador estadístico la prueba de  $\chi^2$ . Se hará un análisis estratificado según grupos de IMC, severidad radiológica, grupos étnicos, grupos funcionales, raza, tiempo de evolución de la enfermedad y sexo. La asociación y el equilibrio Hardy Weinberg se medirá mediante el  $\chi^2$  Test. Los Odds Ratio y el 95% del intervalo de confianza se calcularán respecto al menor alelo comparado con el mayor alelo.

Análisis de los pacientes: se incluirán pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que hayan firmado el consentimiento informado, el grupo de casos se dividirá en subgrupos dependiendo el grado de severidad de la enfermedad en la radiografía de rodilla mano y/o cadera según los criterios de Kellgren Lawrence (21):

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

Se clasificará en los siguientes subgrupos:

- 0 no OA.
- 1 OA dudosa.
- 2 OA mínima.
- 3 OA moderada.
- 4 OA severa.



Posteriormente el grupo de controles y de casos se clasificarán por grupo de edad, sexo, raza, tiempo de evolución de la enfermedad definida como tiempo desde el inicio de síntomas (dolor articular, dolor con la movilización, rigidez matinal), se analizarán y compararán los datos de cada uno de los grupos.

## **Análisis Molecular**

Después de la obtención de la muestra de sangre periférica se realizará la extracción del DNA (Invitrogen - PureLink™ Genomic DNA). Se analizarán los polimorfismos del gen de la Asporina en la población de estudio. Para la amplificación del microsatélite que contiene las repeticiones del ácido aspártico se utilizará la reacción en cadena de la polimerasa con los primers 5'-6-FAM-ATTCCTGGCTTTGTCCTCTG-3' y 5'-CTCGTGAATAGCACTGACATC. Estas metodologías se desarrollarán en el Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Para el secuenciamiento del DNA se empleará la tecnología de análisis MassArray de Sequenom basado en la espectrofotometría de masas (MALDI-TOF mass spectrometry - Sequenom MassArray System and iPLEX Gold genotyping chemistry).

## **4.9 Consideraciones Éticas**

La participación de los individuos del estudio será completamente voluntaria, se solicitará 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 resolverán las inquietudes que puedan surgir durante el desarrollo del protocolo de 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 (24).

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

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 actualmente 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.

## **4.10 Propiedad Intelectual**

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



## 5. Presupuesto

DESCRIPCIÓN	VALOR
Secuenciación de los fragmentos amplificados de DNA que continene los polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina de los pacientes incluidos en el estudio	\$12.000.000
Compra de reactivos e insumos necesarios para el desarrollo de la presente propuesta como se describe a continuación: Compra de insumos para toma de muestra: Tubo Vacutainer Tapa Lila EDTA-K2 (600 tubos), algodón en torundas (2 bolsas), alcohol antiseptico JGB 1 garrafa, Hipoclorito de sodio 1 garrafa, guardianes pequeños 10 unidades, aguja vacutainer	\$8.000.000



## 6. Cronograma de actividades

Fecha de inicio del Proyecto: 01 de junio de 2011.

Fecha de terminación: 01 de junio de 2013.

Duración: 24 meses.

<i>ACTIVIDAD</i>	<b>Mes inicio</b>	<b>Duración (meses)</b>
1. Recolección de pacientes, firma de consentimiento informado.	<b>1</b>	<b>14</b>
2. Jornadas de Osteoartritis de rodilla, mano y/o cadera.	<b>1</b>	<b>10</b>
3. Valoración clínica.	<b>1</b>	<b>14</b>
4. Toma de radiografías de rodilla, mano y/o cadera	<b>1</b>	<b>14</b>
5. Toma de muestras de sangre.	<b>1</b>	<b>14</b>
6. Procesamiento de las muestras de sangre	<b>6</b>	<b>3</b>
7. Extracción, amplificación y secuenciación del DNA	<b>6</b>	<b>3</b>
8. Análisis de las radiografías según escala de Kellgren Lawrence.	<b>6</b>	<b>3</b>
9. Análisis de subgrupos poblacionales.	<b>6</b>	<b>2</b>
10. Análisis de polimorfismos.	<b>8</b>	<b>3</b>
11. Correlación polimorfismos severidad radiográfica de OA de rodilla, mano y/o cadera.	<b>8</b>	<b>3</b>
12. Análisis Estadístico	<b>8</b>	<b>3</b>
13. Análisis de resultados	<b>9</b>	<b>3</b>
14. Redacción y propuesta de de Artículo.	<b>9</b>	<b>3</b>









## 7. Avances

Se presentan los avances del proyecto, siendo un estudio de casos y controles. El tamaño de los controles según el cálculo previo es de 239 pacientes, en el momento contamos con 136 casos debidamente incluidos en el estudio, lo que equivale a un 56.9%; respecto a los casos, siendo el número de pacientes a incluir 239, en el momento contamos con 40 pacientes debidamente estudiados e incluidos en el estudio, esto equivale a un 16.7%.

A continuación se presentan los datos netos de los controles, la edad promedio es de 76.2 años, las comorbilidades más frecuentes de los pacientes fueron: Hipertensión arterial en un 75.6%, la presencia de Accidente cerebrovascular en un 10.9%, Diabetes Mellitus tipo 2 fue de 22.68%, Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica en un 38.65%, Enfermedad coronaria en un 12.6 %, Tabaquismo en el 22.68 %, Insuficiencia renal cronica 5.04% e Insuficiencia Cardiaca Congestiva en el 10.92%, como las comorbilidades más importantes; ninguno de estos pacientes cumplía criterios clínicos ni radiológicos compatibles con osteoartritis de manos, rodillas o cadera.

Los resultados netos obtenidos hasta ahora para los casos, se presentan a continuación:

**Tabla 1.** Datos basales de los casos n= 40.

Tabla 7-1: Datos basales de los casos n= 40	
Edad (años)	72.05
Genero	
Hombres	27.5% (11)
Mujeres	72.5% (29)
Estado civil	
Casado	40%
Soltero	25%

Viudo	22.5 %
Unión libre	12.5 %
HTA	75%
DM	20%
Hipotiroidismo	12.5%
EPOC	22.5%
Tabaquismo	32.5%
Reemplazo articular	2.5%
Peso (kg)	69.1
Talla (cm)	155.35
OA de rodilla	75%
OA de mano	65%
OA de cadera	37.5%

En los datos anteriores, se observa la edad promedio es de 72.05 años, la mayor prevalencia de Osteoartritis se presenta en las mujeres con 72.5 %, la OA de rodillas es la más prevalente con un 75%, menor 65% y cadera en un 37.5%.

La osteoartritis de rodilla, se detalla en la siguiente tabla los datos más relevantes:

**Tabla 2.** Características de la AO de rodilla.

OA rodilla	
Mujeres	75.86%
Hombres	72.7%
T evolución enfermedad	
Mujeres (meses)	83.45
Hombres (meses)	34.5
Clasificación radiológica	
KL 0	0 %
KL 1	0%
KL 2	0%
KL 3	50%
KL 4	50%
Signos de inestabilidad rodilla	45%
Crepitos	77.5%
Rigidez rodilla	
No rigidez	47.5%
Menos de 30 min	42.5%
30 min a 1 hora	10 %
más de 1 hora	0%

La prevalencia entre mujeres y hombres es muy similar, se identifica una diferencia importante en el tiempo de evolución de la enfermedad, 83.45 meses para las mujeres y 34.5 meses para los hombres. La clasificación radiológica el 50 % respectivamente se clasifico como estadio 3 y 4.

La Osteoartritis de cadera, se presenta a continuación una tabla de datos.

**Tabla 3.** Características de la OA de cadera.

OA cadera	
Mujeres	42.82 %
Hombres	18.1%
T evolución enfermedad	
Mujeres (meses)	32.3
Hombres (meses)	42
Clasificación radiológica	
KL 0	0 %
KL 1	0%
KL 2	7%
KL 3	73%
KL 4	20%

Se resalta la mayor prevalencia de osteoartritis de cadera en las mujeres con un 42.82 % comparado con un 18.1% en los hombres, a nivel radiológico, el 73% de las radiografías se asocio a Kellgren-lawrece 3, el 20% a grado 4 y el 7% a grado 2. La evaoluación de la enfermedad para muejeres y hombres respectivamente fue de 32.3 y 42 meses.

Se presenta a continuación la tabla de los datos de osteoartritis de manos:

**Tabla 4.** Características de la OA de manos.

OA manos	
Mujeres	62.06 %
Hombres	72.7%
T evolución enfermedad	
Mujeres (meses)	56
Hombres (meses)	66

Clasificación radiológica	
KL 0	0 %
KL 1	0%
KL 2	0%
KL 3	68%
KL 4	32%
Presencia de nódulos	
Heberden	62.5%
Bouchard	42.5%
Rigidez manos	
No rigidez	47.5 %
Menos de 30 min	42.5%
30 min a 1 hora	10%
más de 1 hora	0

La osteoartritis de manos, la mayor prevalencia se registro en el grupo de hombres, el tiempo de evolución de la enfermedad para hombres y mujeres, fue respectivamente, 66 y 56 meses, la clasificación radiológica, el 32 % pertenece al grupo 4 y el 68 % al grupo 3. La presencia de nódulos de Heberden y Bouchard, fue respectivamente de 62.5 % y 42.5%; la rigidez de manos no se presento en el 47.5%, la rigidez con duración menor de 30 minutos se presento en el 42.5%, el grupo de 30 minutos a 1 hora fue el 10% y ninguno presento rigidez matinal mayor a 1 hora

# A. Instrumento de recolección de Información



Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina-Departamento de Medicina Interna  
Unidad de Reumatología



Proyecto de Investigación "Determinación polimorfismos D13 y D14 del gen de la Asporina en pacientes con OA"

Consecutivo:	N° historial:	Fecha:
Institución:		
Nombre:		
Motivo de la consulta:		
Género: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Edad:	C.C.:
Dirección:		Teléfono:
Lugar de nacimiento:		Ciudad:
Lugar de nacimiento madre:		
Lugar de nacimiento padre:		
Estado civil: Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Divorciado: <input type="checkbox"/> Viudo: <input type="checkbox"/> Unión libre: <input type="checkbox"/>		
¿Considera usted que pertenece a alguna etnia poblacional? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		¿Cuál?
Indígena <input type="checkbox"/> Mestizo <input type="checkbox"/> Afrodescendiente <input type="checkbox"/>		
Ocupación laboral actual:	Desde:	
Última ocupación laboral:	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)		Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

<b>Anamnesis</b>						
<b>Antecedentes</b>						
Patológicos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?				
Quirúrgicos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?				
Alérgicos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?				
Tabaquismo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	N° Cigarros al día				
Farmacológicos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?				
Acetaminofen	Naproxen	Ibuprofen	Diclofenaco	Piroxicam	Meloxicam	
Glucosamina	Vitamina D	Condroitin	Tramadol	Otros:		
Familiares	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	¿Cuáles?				
Traumáticos	Sí <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	
<b>MANOS</b>						
Derecha	Izquierda	Bilateral	Fecha de Inicio de síntomas (meses)			
Rigidez Matinal		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Duración rigidez en minutos		
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
Observaciones						
<b>RODILLAS</b>						
Derecha	Izquierda	Bilateral	Fecha de Inicio de síntomas (meses)			
Rigidez Matinal		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Duración rigidez en minutos		
Dolor articular al movimiento		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Crepitos		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Radiografía de rodilla derecha		KL 0	KL 1	KL 2	KL 3	KL 4
Inestabilidad articular rodilla derecha		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Colateral medio	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Cruzado ant		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	colateral lat
				Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Radiografía de rodilla izquierda		KL 0	KL 1	KL 2	KL 3	KL 4
Inestabilidad articular rodilla izquierda		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Colateral medio	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
		Cruzado ant		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	colateral lat
				Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Observaciones						
<b>CADERA</b>						
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
Radiografía de cadera izquierda		KL 0	KL 1	KL 2	KL 3	KL 4
Observaciones						



Cuadro hemático HB	Hcto	Plaquetas	Leucos
		Neutros	Lifos
PCR	VSG	FACTOR REMAUTOIDE	
BUN	CREATININA		

ANTECEDENTES FAMILIARES OA		ANTECEDENTES FAMILIARES	
Parentesco	Articulación	Hipertensión arterial	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Cardiopatía	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Diabetes mellitus 2	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Obesidad	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Hipercolesterolemia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Cáncer	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
		Otra	

GENEALOGÍA	
<input type="radio"/> Mujer	<input type="checkbox"/> Hombre

**OBSERVACIONES**

---



---



---





## B. Consentimiento Informado



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
DE BOGOTÁ  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS  
DIVISIÓN DE BIOQUÍMICA

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS DE REPETICIÓN DE ÁCIDO  
ASPARTICO DEL GEN ASPN Y LA OSTEOARTRITIS

### 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) Dra. (Dr.): \_\_\_\_\_ con quien Ud. se puede poner en contacto en el teléfono: \_\_\_\_\_.

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Cédula: \_\_\_\_\_

Ciudad y fecha \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_

Cedula: \_\_\_\_\_

Firma Investigador: \_\_\_\_\_

Número registro médico: \_\_\_\_\_



## Bibliografía

1. Steven, B. Mukundan, A. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:227.
2. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology* 2000; 39(suppl. 2): 3-12.
3. Yuqing, Z. Jordan, J. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 34 (2008) 515–529.
4. Croft, P. The epidemiology of osteoarthritis: Manchester and beyond. *Rheumatology* 2005; 44 (suppl. 4): iv 27-iv32.
5. Bob, H. Christopher, W. Kenneth, C. New Developments in Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 33 (2007) 135–148.
6. Sherine G. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases, *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:229.

7. Van der Kraan, P. Blaney, E. Van den Berg, W. A role for age-related changes in TGF $\beta$  signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis, *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:201.
8. Aspden, R. Osteoarthritis: a problem of growth not decay?. *Rheumatology* 2008;47;1452–1460.
9. Valdes, A. Loughlin, J. Van Oene, M. Chapman, K. Surdulescu, G. Doherty, M. Spector, T. 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.
10. Stannus, O. Jones, G. Quinn, S. Cicuttini, F. Dor, D. Ding, C. The association between leptin, interleukin-6, and hip radiographic osteoarthritis in older people: a cross-sectional study, *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R95.
11. Gálvez, A. Estudio de los polimorfismos de un repetido de ácido aspártico en el gen de la asporina y su asociación con osteoartritis de rodilla. Tesis de Doctorado. Instituto Politécnico Nacional. México D.F. 2010.
12. Loughlin, J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7(9):1-12



13. 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*. vol. 282, NO. 44, pp. 32185–32192.
14. Kizawa, H. Kuo, I. Iida, A. Sudo, A. Miyamoto, Y. Fukuda A. et al. An aspartic acid repeat polymorphism in aspirin inhibits chondrogenesis and increase susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet*, 2005;37(2):138-144
15. 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.
16. Nakamura, T. Shi, D. Tzetis, M. Rodriguez-Lopez, J. Miyamoto, Y. Tsezou, A. Gonzalez, A. Jiang, Q. Kamatani, N. Loughlin, J. Ikegawa, S. Meta-analysis of association between the ASPN D-repeat and osteoarthritis. *Human Molecular Genetics*, 2007,16(14):1676-1681
17. Bitton, R. The Economic Burden of Osteoarthritis. *Am J Manag Care*. 2009;15:S230-S235.
18. 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 Res Ther*, 2006;8:R55.

19. Kaliakatsos M, Tzetis M, Kanavakis. Asporin and knee osteoarthritis in patients of Greek origin., *Osteoarthr Cartil* 2006; 14(6):609-611.
  
20. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis* Dec 1957;16(4):494e502.
  
21. R. Altman, E Asch, D Bloch, G. Bole, D. Borenstein, K Brandt, W. Christy, T. D. Cooke, R Greenwald, M. Hochberg, D. Howell, D Kaplan, W. Koopman, S. Longley, H. Mankin, D. J. Mcshane, T. Medsger, JR., R. Meenan, W. Mikkelsen, R. Mqskowitz, W. Murphy. B. Rothschild, M. Segal, L. Sokoloff y F. Wolfe. Development of Criteria for The Classification And Reporting of Osteoarthritis, Classification of Osteoarthritis of The Knee. *Arthritis and Rheumatism*. 1986;29(8): 1039-1049
  
22. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein K, Brandt 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
  
23. 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.
  
24. Safety-Xray , [RadiologyInfo.org](http://RadiologyInfo.org) 2010