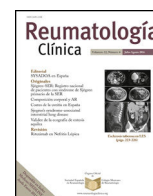




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Quemerina sérica en una cohorte de pacientes colombianos con osteoartritis primaria

Luis Javier Cajas Santana^{a,b}, Federico Rondón Herrera^{a,b}, Angela P. Rojas^{a,c,*},
Diego Javier Martínez Lozano^{a,b}, Nathalia Prieto^{a,b} y Martha Bohorquez Castañeda^d

^a Grupo de Investigación Biología Celular y Autoinmunidad, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Unidad de Reumatología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional (HUN), Bogotá, Colombia

^c Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^d Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2019

Aceptado el 21 de mayo de 2020

On-line el 24 de julio de 2020

Palabras clave:

Osteoartritis

Rodilla

Cadera

Mano

Quemerina

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: La osteoartritis (OA) es considerada como la enfermedad articular degenerativa más frecuente en la población adulta, siendo una causa importante de discapacidad a nivel mundial, y su prevalencia va en aumento asociada a diferentes factores entre ellos la obesidad.

La obesidad junto con el síndrome metabólico se han asociado con un estado pro inflamatorio debido a la liberación de citocinas que inducen cambios en el metabolismo del cartílago. La quemerina es una adipocina secretada principalmente por adipocitos, y tiene como acción final, el aumento de la producción de IL-6, IL-8, IL-1b, TNF-a y metaloproteinasas por parte de macrófagos, células dendríticas y condrocitos, las cuales son encargadas del daño del cartílago articular. Esta es una de las razones por la que se ha relacionado la obesidad y la inflamación con la OA. El objetivo principal de este estudio consiste en determinar si las concentraciones de quemerina en suero de un grupo de pacientes con OA primaria son mayores al compararlos con individuos controles sanos; y adicionalmente determinar la relación entre la presencia de obesidad/sobrepeso con la severidad de la enfermedad medida por una escala radiológica.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio de corte transversal analítico donde se cuantificaron los niveles de quemerina en suero mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), en pacientes con OA primaria de cadera, rodilla y mano con criterios del American College Of Reumatology (ACR) y controles sanos. Se analizaron los estudios radiológicos de los pacientes y controles para determinar la severidad del compromiso articular aplicando el sistema de clasificación de Kellgren y Lawrence (KL). Se verificó la significación estadística de la diferencia de los valores de quemerina sérica entre los dos grupos y se analizó la correlación entre las variables de índice de masa corporal (IMC) con severidad radiológica, número de regiones articulares y niveles de quemerina sérica.

Resultados: Durante el período de julio de 2015 a julio de 2016 fueron recolectadas muestras de suero y radiografías de las articulaciones comprometidas de 40 pacientes con OA primaria que cumplieron los criterios de inclusión, así como muestras de suero de 20 controles sanos. La concentración promedio de quemerina fue más alta en el grupo de pacientes con OA comparado con el con el grupo control, siendo de 373 ng/ml y 175,55 ng/ml respectivamente ($p < 2,2 \times 10^{-16}$). No se encontraron asociaciones significativas entre los diferentes grados severidad de la enfermedad medida por escala radiológica KL como con el número de regiones articulares comprometidas y el IMC.

Conclusiones: En un grupo de pacientes con OA primaria de mano, rodilla o cadera, los valores de quemerina fueron superiores a los encontrados en los controles sanos, sin asociación significativa con la severidad de la enfermedad establecida radiológicamente por escala K/L, el número de regiones articulares comprometidas y el IMC.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aprojasr@unal.edu.co (A.P. Rojas).

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.008>

1699-258X/© 2020 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Serum chemerin in a cohort of Colombian patients with primary osteoarthritis**A B S T R A C T**

Keywords:
Osteoarthritis
Knee
Hip
Hand
Chemerin

Background and purpose: Osteoarthritis (OA) is considered the most common degenerative joint pathology in the adult population, being an important cause of disability worldwide, and its prevalence is increasingly associated with different factors, including obesity. Obesity together with metabolic syndrome have been associated with a pro-inflammatory state due to the release of cytokines that induce changes in cartilage metabolism. Chemerin is an adipokine secreted mainly by adipocytes and its final action is to increase the production of IL-6, IL-8, IL-1b, TNF- α and metalloproteinases by macrophages, dendritic cells and chondrocytes, which are responsible for damage to the articular cartilage. This is one of the reasons that obesity and inflammation have been linked to OA. The main objective of this study is to determine whether the serum chemerin concentrations of a group of patients with primary OA are higher when compared with control individuals. A further purpose of the study is to determine the relationship between the presence of obesity/overweight with the severity of the disease measured by a radiological scale.

Patients and methods: An analytical cross-sectional study was carried out where serum chemerin levels were quantified by enzyme-linked immunoadsorption assay (ELISA), in patients with primary OA of the hip, knee and hand with criteria from the American College Of Rheumatology (ACR) and controls. Radiological studies of patients and controls were analysed to determine the severity of joint involvement using the Kellgren and Lawrence (KL) classification system. The statistical significance of the difference in serum chemerin values between the two groups was verified and the correlation between the variables of body mass index (BMI) with radiological severity, number of joint regions and serum chemerin levels was analysed.

Results: During the period from July 2015 to July 2016, serum samples and radiographs of compromised joints were collected from 40 patients with primary OA who met the inclusion criteria, as well as serum samples from 20 controls. The average concentration of chemerin was higher in the group of patients with OA compared to that of the control group, being 373 ng / ml and 175.55 ng / ml respectively ($p < 2.2 \times 10^{-16}$). No significant associations were found between the different degrees of disease severity measured by the KL radiological scale, such as the number of involved joint regions and BMI.

Conclusions: In a group of patients with primary OA of the hand, knee or hip, the values of chemerin were higher than those found in controls, without significant association with the severity of the disease established radiologically by K/L scale, the number of involved joint regions, and the BMI.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa articular multifactorial que se caracteriza por alteración del cartílago articular, cambios del hueso subcondral, formación de osteofitos e inflamación sinovial¹. Es considerada la enfermedad articular más frecuente² siendo una de las principales causas de discapacidad en los EE. UU., reportándose más de 22,7 millones de personas con limitación de actividad³. La prevalencia e incidencia estimadas varían según la definición de la OA, la articulación específica, así como la población de estudio⁴.

Un artículo reportado en Colombia evaluó 6.693 personas de 6 ciudades y estableció que la OA es la enfermedad reumática más prevalente (10,81%; IC 95%: 9,68-12,06%), datos cercanos a los encontrados a nivel mundial⁵. La OA se ha asociado a una disminución en la calidad de vida. En 2003 se estimó como la sexta causa de discapacidad a nivel mundial, y se prevé que corresponda a la cuarta causa para el 2020⁶.

Se ha estimado que la prevalencia de la OA aumentará debido a varios factores concomitantes como son, el crecimiento poblacional y el envejecimiento por aumento de la esperanza de vida, aumento del sobrepeso y de la prevalencia de obesidad. Así mismo se ha considerado que la OA puede llevar a un aumento de la morbilidad cardiovascular favorecida por la disminución de la actividad física³. Dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la OA, la edad constituye el factor de riesgo más fuertemente asociado, debido a los cambios fisiológicos del cartílago que ocurren con el envejecimiento², seguido de la obesidad y de la enfermedad metabólica, siendo considerado un trastorno inflamatorio y biomecánico⁷.

Sobre las adipocinas existe un creciente interés en investigación pues si bien la obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo para el desarrollo de la OA atribuyéndose como componentes mecánicos, hay estudios que respaldan factores metabólicos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad⁸. Se considera en la actualidad que el tejido adiposo es un órgano endocrino metabólicamente activo, que secreta citocinas proinflamatorias, y adipocinas que se han relacionado con la fisiopatogenia de la OA (leptina, resistina, adiponectina)^{8,9}.

Recientemente se ha investigado una nueva adipocina llamada quemerina, secretada por adipocitos, células endoteliales, sinoviositos y condrocitos que puede establecer una relación entre la obesidad, el IMC, la inflamación articular y la degradación del cartílago¹⁰, independiente del factor mecánico considerado causante del compromiso articular. La quemerina no solo ejerce función metabólica, si no que recientemente se le ha demostrado una potente actividad quimiotáctica a través del receptor 23 de quemerina (Chem23) con un aumento en la expresión de TNF, IL1- β , IL-6, MMP-1 y MMP-8 en condrocitos articulares humanos¹¹. Los títulos altos de quemerina inducen MMP-2, MMP-3, MMP-13 e IL8, los cuales se han relacionado con degradación del cartílago articular¹². Los estudios de niveles de quemerina en pacientes con OA han sido escasos con diversos resultados. Se ha encontrado niveles de quemerina aumentados en pacientes con OA de rodilla relacionados con los niveles de proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α ^{13,14} lo que sugiere la existencia de un componente inflamatorio. Valcamonica et al.¹³ reportan resultados contradictorios al demostrar que no encontró diferencias significativas de los niveles de quemerina sérica realizada en 11 pacientes con OA, 8 pacientes con artritis psoriásica y 18 pacientes con artritis reumatoidea. Estos resultados contrastan con los resultados de

los estudios realizados por Ma et al.¹⁵ en donde los niveles de quemerina fueron más altos a nivel de líquido y membrana sinovial en pacientes con OA de rodilla en comparación con sujetos sanos. De igual forma Hung et al.¹² reportan aumento de los niveles de quemerina en suero y líquido sinovial en pacientes con OA de rodilla.

Otros estudios han evaluado la relación existente entre los niveles de quemerina sérica con la severidad radiográfica de la OA. A este respecto Duan et al.¹⁴ reportan la asociación del aumento de los niveles de quemerina sérica con mayor compromiso radiológico y aumento del IMC en pacientes con compromiso de rodilla.

El objetivo principal de nuestro estudio consistió en determinar si las concentraciones de quemerina en suero de un grupo de pacientes con OA primaria de mano, rodilla y cadera son mayores al compararlos en individuos controles sanos, y adicionalmente determinar la relación existente entre la presencia de obesidad/sobrepeso con la severidad de la enfermedad medida por una escala radiológica.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, analítico en pacientes colombianos mayores de 18 años durante el período de julio del 2015 a julio del 2016. Se reclutaron 40 pacientes con diagnóstico de OA primaria de mano, rodilla y cadera según criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)^{16,17}, y 20 individuos sanos denominados controles. Se recolectaron muestras de suero y se realizaron radiografías de las articulaciones comprometidas, tanto a los enfermos como a los controles siguiendo protocolos idénticos. Los criterios de inclusión para los pacientes con OA incluyeron: 1) una puntuación ≥ 2 en escala radiológica de severidad de Kellgren y Lawrence (K/L)¹⁸; 2) autorización de participación mediante firma del consentimiento informado. Para los controles sanos, estos fueron seleccionados de la consulta externa de otros servicios médicos, con los siguientes criterios de inclusión: a) individuos mayores de 18 años sin evidencia clínica de OA primaria o secundaria mediante cuestionario clínico y examen físico por reumatología y b) deseo de participar en el estudio previa autorización mediante firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión para los 2 grupos estudiados fueron: a) pacientes con OA secundaria (antecedente de cirugía, trauma o lesión del ligamento en articulación a evaluarse); b) pacientes con cuadro infeccioso activo; c) pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis reactiva, espondiloartropatías seronegativas, artropatía por depósito de cristales (urato mono sódico, hidroxipatita, pirofosfato cálcico); d) clínica que sugiera cualquier otra condición inflamatoria crónica a criterio del médico tratante, y e) historia de uso de corticoides en los últimos 3 meses.

Las radiografías anteroposteriores de mano, rodilla y cadera se realizaron 6 meses previos a la toma la muestra de suero y fueron analizadas por 2 médicos entrenados de acuerdo con el sistema de clasificación de KL: grado 0, sin cambios radiológicos; grado 1, estrechamiento dudoso del espacio de las articulaciones y posibles formaciones osteofíticas; grado 2, osteofitos definidos y posible estrechamiento del espacio articular; grado 3, osteofitos múltiples moderados, estrechamiento definitivo del espacio articular, esclerosis y posible deformidad de los contornos óseos; grado 4, osteofitos grandes, marcado estrechamiento del espacio articular, esclerosis severa y deformidad definida de los contornos óseos. Se realizaron medidas de peso y talla en un instrumento calibrado para el cálculo del índice de masa corporal (IMC), según la fórmula de $IMC = \text{peso en kg}/\text{talla en cm}^2$. Se consideró obesidad o sobrepeso todo $IMC \geq 25$. Este índice no se tuvo presente en la selección de los pacientes, para evitar sesgos de selección en el análisis final.

El tiempo de evolución de la enfermedad se definió teniendo en cuenta el momento en que el paciente fue consciente de tener

síntomas como: rigidez, inflamación leve a severa de la articulación comprometida, dolor al movimiento articular, o utilización de ortesis para cadera, rodilla o mano mayor de 3 semanas en los últimos 6 meses previos al inicio del estudio.

Se obtuvo muestras de suero de los 40 pacientes con OA primaria y de los 20 controles sanos. Los niveles de quemerina se cuantificaron mediante ELISA de captura (ab155430 ABCAM Chemerin Human ELISA KIT) por duplicado, empleando un anticuerpo anti-humano biotinilado y un conjugado (HRP-Streptavidina). Los valores obtenidos fueron evaluados frente a una curva standard provista por el kit, utilizando quemerina humana recombinante. La lectura del ensayo se realizó a 450 nm por espectrofotometría. La sensibilidad de la prueba es de 0,5 ng/ml.

Para el análisis estadístico, se realizó un análisis descriptivo general de las variables demográficas para caracterizar los pacientes involucrados en el estudio. Se clasifican los pacientes utilizando diferentes criterios como edad, género, índice de masa corporal, articulación (es) afectadas y niveles de K/L. Se exploran las diferencias en los niveles medios de quemerina entre grupos de pacientes con OA y se comparan los niveles de quemerina entre pacientes con OA e individuos control. Se utiliza pulimiento de medianas (Hoaglin et al. 1983) para el análisis a dos vías entre los diferentes grados K/L (grado 0, grado 1, grado 2, grado 3 y grado 4). Se aplicaron pruebas de diferencia medias de la t de Student con la modificación de Welch para los grados de libertad y se determinó a través de la estimación de los intervalos de confianza el nivel medio de quemerina de cada grupo. La inferencia es llevada a cabo a un nivel del 95% de confianza. Se empleó el software R 2017 (The R Project for Statistical Computing).

El protocolo del estudio fue aprobado comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia y de los comités hospitalarios donde se reclutaron pacientes. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito. El estudio cumple con los requisitos para la investigación en humanos según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la Republica de Colombia y que son acordes a las normas y estándares éticos en investigación en humanos de la Declaración de Helsinki de 1964.

Resultados

Durante el período de julio de 2015 a julio de 2016 se obtuvo muestras de suero y radiografías de 40 pacientes con OA y de 20 controles sanos. En relación a las características demográficas de los grupos, se encontró un predominio del género femenino (92%) grupo OA vs. (55%) control. La edad promedio fue de 64,8 y 65,7 para los pacientes y controles, respectivamente y el IMC fue mayor (26,59) en el grupo de pacientes con OA comparado con el grupo control. El tiempo en promedio de duración de la enfermedad para los pacientes con OA fue de 6,9 años (tabla 1).

Tabla 1
Características de los pacientes con OA y del grupo control

	Pacientes con OA (n = 40)	Grupo control (n = 20)
Edad en años; media	64,8	65,7
Tiempo evolución en años; media	6,9	—
IMC; media	26,59	25
Sexo femenino; %	92% (37)	55% (10)
Razón de probabilidad; géneros	11,68344; p=0,0001653 IC 95%: 2,428822;78,705047	

IMC: índice de masa corporal; OA: osteoartritis.

Descripción de los pacientes y controles: valores promedio de edad, tiempo de evolución e IMC. Se observa predominio del sexo femenino en ambos grupos. Se usa la prueba de la t de Student para diferencia de medias y la aproximación de Welch para el cálculo de los grados de libertad.

Tabla 2

Comparación de niveles de quemerina, edad e IMC entre controles y pacientes con OA

	Control	OA	t	Valor de p	IC 95% (control OA)
Quemerina; ng/ml	175,55	373,525	-11,586	$2,2 \times 10^{-16}$	(-232,213; -163,737)
Edad	66,05	64,375	0,666	0,509	(-3,378; 6,728)
IMC	25,23	26,509	-1,768	0,083	(-2,729; 0,171)

IMC: índice de masa corporal; OA: osteoartritis; t: t de Student.

No se observan diferencias estadísticas al comparar los niveles promedio de quemerina respecto al IMC o la edad. Nótese diferencias significativas entre los niveles de quemerina de los pacientes con OA comparado con el grupo control ($2,2 \times 10^{-16}$). Se usa la prueba de la t de Student para diferencia de medias y la aproximación de Welch para el cálculo de los grados de libertad.

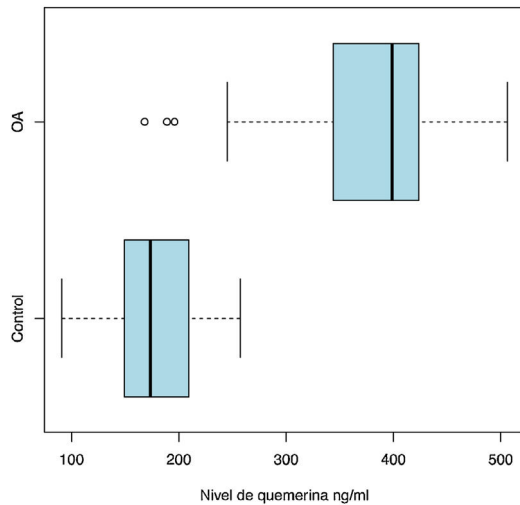


Figura 1. Niveles de quemerina en pacientes con OA y controles. A un nivel de significación del 95% (163,737 y 232,213), la diferencia entre los niveles promedio de quemerina de pacientes con OA y el grupo control, resulta estadísticamente significativa ($p < 2,2 \times 10^{-16}$). Se usa la prueba de la t de Student para diferencia de medias y la aproximación de Welch para el cálculo de los grados de libertad.

Los valores de quemerina fueron más altos en el grupo de pacientes con OA (373,525 ng/ml) comparado con el grupo control (175,55 ng/ml), encontrándose una $p < 2,2 \times 10^{-16}$ (tabla 2, fig. 1). En tanto, no se evidenciaron asociaciones significativas en relación al IMC o la edad al comparar los 2 grupos (tabla 2).

En cuanto a las características clínicas en el conjunto de pacientes con OA primaria, el 65% presentan compromiso de una región articular, de los cuales el compromiso de mano estuvo presente en el 47,5%, en rodilla el 7,5% y el 10% en cadera. El 35% de los pacientes restantes presentaron más de una articulación diferente comprometida simultáneamente al momento del estudio, donde el 25% tenían 2 regiones articulares comprometidas y el 10% cursaron con tres regiones articulares comprometidas. En la tabla 3 se observa el porcentaje de los niveles de quemerina en los pacientes con OA en cada grupo y las diferentes combinaciones del compromiso articular, desde una a tres articulaciones comprometidas. Se observó que entre los grupos estudiados el mayor porcentaje de niveles de quemerina encontrados se presentó en los pacientes con OA de cadera (IC 95%: 189,8819 y 278,3286).

Obsérvese el porcentaje de los pacientes con compromiso de una o más articulaciones. A un nivel de confianza del 95%, en todos los casos resultan significativamente más altos los niveles de quemerina de los pacientes comparados con los controles. Sin embargo, de los que tienen solo una articulación afectada los niveles más altos se encuentran en los que tienen compromiso en cadera (IC 95%: 189,8819 y 278,3286). Los niveles de quemerina para el grupo control, corresponden a 175,55 ng/ml.

Finalmente, al evaluar los niveles de quemerina con el grado de compromiso radiológico por el método de K/L en cada uno de los grupos de pacientes con OA, se encontró por análisis de

varianza, una relación significativa ($p < 0,00172$) en pacientes con compromiso de mano asociado con un mayor grado radiológico (K/L4 > K/L3). Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas con el resto de articulaciones comprometidas y el grado de severidad radiológica con cada grupo de pacientes.

Discusión

La OA ha sido considerada durante mucho tiempo una enfermedad degenerativa del cartílago articular. En las últimas décadas este paradigma ha cambiado considerándosele como una enfermedad inflamatoria que compromete la totalidad del aparato articular y que termina con el daño progresivo del cartílago hialino, hueso subcondral, formación de osteofitos, y limitación de la función articular acompañada discapacidad física severa.

Es además, la enfermedad articular presente con más frecuencia en la población adulta mundial y la causa de mayor discapacidad en todo el mundo. En Colombia no tenemos datos de la prevalencia, la frecuencia de sus fenotipos clínicos y la discapacidad física que genera, como tampoco el impacto económico al sistema de salud.

Nuestros resultados muestran que la OA fue más frecuente en el sexo femenino (92,5%) con una edad promedio de 64,88 (32-79) años, y una evolución promedio de la enfermedad de 6,9 años. Sabemos que esta depende de variables específicas para cada población en estudio tales como su aumento con la edad, factores genéticos, factores socio culturales y ocupacionales que influyen directamente en la pronta aparición o retardo de los síntomas. Nuestros resultados se encuentran dentro de las características generales reportadas para la enfermedad en la literatura.

Nos llamó la atención que, en los pacientes de nuestro estudio, el compromiso de la mano (con participación de algunas de sus articulaciones IPP, IPD y CMC) estuvo presente en el 47,5%, cadera en el 10% y rodilla en el 7,5% de los pacientes (tabla 3). Estos datos de presentación clínica de la OA son importantes puesto que en Colombia y Latinoamérica no contamos con estudios que brinden esta información. La mayoría de estudios establecen la OA de rodilla como la forma más frecuente de presentación clínica⁶. También nuestros resultados contrastan con el estudio de Hunter et al.¹⁹ en el cual evidenció que el compromiso de las manos estuvo presente en el 6% de adultos alrededor de los 30 años y el 13% en mayores de 60 años. Nosotros no encontramos el compromiso de manos en adultos jóvenes quizás porque en la inclusión de nuestros pacientes no hubo sesgo de selección en este sentido. Otros estudios de OA en poblaciones étnicas similares a la nuestra como en población mexicana, informan que la prevalencia de OA primaria es del 10,5% (IC 95%: -10,1 a 10,9) siendo más frecuente en el sexo femenino (11,7%) y en varones (8,7%). El compromiso de mano fue también relevante en el 43,3%, en rodilla el 23,9%, y en cadera el 10,9%, respectivamente²⁰. Recientemente la quemerina²¹ ha sido identificada como una nueva adipocina que regula el desarrollo y funcionamiento del adipocito y de igual forma el metabolismo glucosídico en el hígado y en el músculo esquelético. Varias investigaciones han relacionado niveles altos de quemerina en sangre con obesidad y con algunos aspectos del síndrome metabólico. De esta forma se ha investigado cómo esta citosina secretada por adipocitos, células endoteliales, sinovio-

Tabla 3
Características clínicas de los pacientes con OA. Regiones articulares comprometidas y niveles de quemerina comparados con el grupo control sano

Osteoartritis	OA	t	Valor de p	IC 95% (control OA)	N.º	Porcentaje
Solo una articulación afectada	364,8621	-8,9812	1,383 x 10 ⁻¹¹	(-230,1237;-145,8110)	26	65
Solo 2 articulaciones afectadas	409,5000	-14,3940	1,523 x 10 ⁻¹³	(-265,9012;-199,3093)	10	25
Las 3 articulaciones afectadas	400,0000	-13,0210	2,532 x 10 ⁻⁷	(-261,6219;-184,5887)	4	10
Solo rodilla	348,0000	-5,4889	0,0155	(-276,72289;-65,48764)	3	7,5
Solo mano	345,1579	-6,2559	1,276 x 10 ⁻⁶	(-223,5499;-112,9764)	19	47,5
Solo cadera	411,0000	-12,3740	3,196 x 10 ⁻⁶	(-278,3286;-189,8819)	4	10
Solo rodilla y mano	407,7500	-16,4340	5,177 x 10 ⁻¹²	(-260,4479;-201,2626)	4	10
Solo rodilla y cadera	402,3333	-12,7720	1,434 x 10 ⁻⁵	(-268,6475;-182,2297)	3	7,5
Solo cadera y mano	419,0000	-6,0032	0,01727	(-391,41361;-92,79691)	3	7,5

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OA: osteoartritis; t: t de Student.

citos y condrocitos puede establecer una relación entre la obesidad, IMC, inflamación articular y la degradación del cartílago¹⁰ independiente del factor mecánico considerado causante del compromiso articular. Los estudios clínicos que relacionan niveles de quemerina con OA han sido escasos y existe bastante heterogeneidad en sus resultados. Se han encontrado niveles de quemerina aumentados en aquellos pacientes con OA de rodilla relacionados con los niveles de proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α ^{13,14} lo que sugiere una relación con el componente inflamatorio en la OA. No obstante, algunos otros estudios clínicos en este sentido, han mostrado heterogeneidad en los resultados¹²⁻¹⁵. Huang et al.¹² encontraron asociación significativa en los pacientes con OA de rodilla y niveles de quemerina en suero y en líquido sinovial relacionado con mayor grado de severidad articular de la enfermedad. Igualmente Ma et al.¹⁵ encontraron aumento de la quemerina sérica en pacientes con OA de rodilla en líquido y membrana sinovial comparados con sujetos sanos, estableciendo la posible relación de esta citocina en la patogénesis de la OA. Estos estudios contrastan con el trabajo realizado por Valcamonica et al.¹³ en donde comparan niveles de quemerina sérica sin encontrar asociaciones significativas en un total de 37 pacientes, de los cuales 18 cursaban con artritis reumatoidea, 8 con artritis psoriásica y 11 con OA. Otros estudios como el de Bozaoglu et al.²², relacionan los niveles de quemerina en suero con componentes del síndrome metabólico como la trigliceridemia, la presión arterial, la resistencia a la insulina y la grasa corporal. Incluso establecen una concentración de quemerina plasmática de 240 ng/ml como punto de corte para establecer la asociación con el síndrome metabólico con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 67%. Este resultado es valioso en el sentido de que no hay informes de punto de corte de niveles plasmáticos de quemerina relacionados con patología articular. Nosotros encontramos niveles de 373,525 ng/ml como valor promedio en los pacientes con OA, con una asociación significativa ($p < 2,2 \times 10^{-16}$) comparada con los controles sanos donde el valor promedio fue de 175,55 ng/ml (tabla 2 y fig. 1). Nuestro propósito en este estudio fue también conocer la relación de los pacientes con OA, obesidad y niveles de quemerina sérica. La mayoría de nuestros pacientes comparados con los controles, se encontraron en rango de sobre peso con niveles promedio de IMC (26,509) y (25,23), respectivamente. No encontramos pacientes en el rango de obesidad. Estos datos están de acuerdo con los informes de estudios previos considerados anteriormente donde nos permite pensar que estos niveles altos de quemerina pueden estar participando en la etiopatogenia de la OA, y que, a pesar de su secreción por parte del tejido adiposo, ésta se encuentra elevada en la OA aún si no existe obesidad, por las características de la población estudiada. Por esta razón, es muy probable que no se haya encontrado asociación significativa entre los rangos de niveles de quemerina y obesidad como se observa en la tabla 1. Dentro de los objetivos que también quisimos valorar en este estudio, fueron la relación existente entre los niveles de quemerina sérica, IMC y la

severidad radiológica con los diferentes fenotipos clínicos encontrados en nuestros pacientes. La información encontrada en los diferentes estudios en este aspecto también es contradictoria^{13,14}. Nosotros no encontramos correlación entre los niveles de quemerina con el número de regiones articulares comprometidas y la severidad de la enfermedad medida por la escala radiológica de K/L, como tampoco su relación con IMC a diferencia de los datos reportados por Duan et al.¹⁴ que encuentran una asociación significativa entre estas variables específicamente en OA de rodilla. No obstante y en concordancia con lo anterior, es importante mencionar que pudimos observar una mayor secreción de quemerina en pacientes con OA de mano clasificados como KL/4 comparado con KL/3 con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,00172$).

La mayoría de los estudios previos han evaluado los valores de quemerina solo en relación a OA de rodilla con el aumento del IMC^{12,14} sin embargo en nuestro estudio se incluyeron pacientes con OA con compromiso en mano, cadera y rodilla, permitiéndonos de esta forma evitar el factor biomecánico asociado a obesidad lo cual podría causar confusión al evaluar los niveles de quemerina. Queremos resaltar con este trabajo que es el primer estudio en población de pacientes colombianos y latinoamericanos que incluyen pacientes que padecen OA primaria, y que evalúa de forma transversal los niveles séricos de quemerina sérica y su posible asociación con la enfermedad con algunas asociaciones clínicas como IMC y severidad de la enfermedad medida por una escala radiológica. De igual forma, nos llama la atención como a otros investigadores que la OA no es únicamente debida a factores mecánicos, sino que factores metabólicos estarían involucrados en la patogénesis de la enfermedad como ha sido suficiente demostrado en OA de articulaciones de rodilla, cadera y manos. Somos conscientes en reconocer las limitaciones de este estudio el cual incluyen el bajo número de pacientes, situación que puede influir en la detección de algunas otras variables epidemiológicas con diferencias significativas entre pacientes y controles. Al tratarse de un estudio de diseño con corte transversal, solo se pueden establecer asociaciones, más no una relación de causalidad. Lo que sí nos permite a grandes rasgos, es observar el comportamiento de la OA en nuestro medio con otras cohortes de pacientes en otras latitudes.

El hallazgo más importante de nuestra investigación fue encontrar que los niveles de quemerina sérica fueron un poco más del doble en los pacientes con OA (373,525 ng/ml) respecto a los controles sanos con una asociación significativa de ($p < 2,2 \times 10^{-16}$) (tabla 2 y fig. 1), pero sin una asociación significativa con los fenotipos clínicos lo cual se atribuye al tamaño de la muestra incluida en el estudio. De acuerdo con nuestros hallazgos, nos permitirán en prospectiva la realización de futuros estudios con un mayor y más variado número de pacientes contemplando variables clínicas adicionales, relacionadas con síndrome metabólico y otros aspectos clínicos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, incluyendo el compromiso de varias regiones articulares.

Conclusiones

Podemos concluir este trabajo, que en un grupo de pacientes colombianos con OA primaria que presentan compromiso de cadera, rodilla y mano los valores de quemerina son superiores a los controles sanos sin que exista una asociación significativa con los grados de severidad de la enfermedad establecida por la escala radiológica K/L, IMC, el número de regiones articulares comprometidas y el fenotipo clínico.

Financiación

Entidades financiadoras: Universidad Nacional de Colombia. Código Hermes: 28088. Asociación colombiana de Reumatología. Acta 9 de premiación. Mejor trabajo de Investigación 2016.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Hospital Simón Bolívar y la Clínica Fray Bartolomé de las Casas por permitir la realización de la investigación. A la Asociación Colombiana de Reumatología por la financiación del proyecto.

Bibliografía

- Conde J, Scotece M, Rodolfo G, Lopez VG, Gualillo JJO. Adipokines and Osteoarthritis: Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease. 2011, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/2039012011>.
- Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. 2009;9, <http://dx.doi.org/10.1186/ar2655>.
- Salmon JH, Rat AC, Sellam J, Michel M, Eschard JP, Guillemin F, et al. Economic impact of lower-limb osteoarthritis worldwide: A systematic review of cost-of-illness studies. *Osteoarthritis Cartil.* 2016;24:1500–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2016.03.012>.
- Cuervo FM, Santos AM, Saldarriaga EL, Angarita I, Pelaez I. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en Colombia. *Medicina.* 2018;40:94–5.
- Silverwood V, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartil.* 2015;23:507–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.019>.
- Mobasheri A, Batt M. ScienceDirect An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59:333–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2016.07.004>.
- Bondue B, Wittamer V, Parmentier M. Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine Growth Factors Rev.* 2011;22:331–8.
- 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.
- 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.
- Abou-Raya S, Abou-Raya A, Khadrawi T. Chemerin and knee osteoarthritis: Effects on inflammation and cartilage destruction. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.359>.
- Eisinger K, Bauer S, Schäffler A, Walter R, Neumann E, Buechler C, et al. Chemerin induces CCL2 and TLR4 in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Exp Mol Pathol.* 2012;92:90–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2011.10.006>.
- Huang K, Du G, Li L, Liang H, Zhang B. Association of chemerin levels in synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. 2012;17:16–20, <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2011.63402>.
- Valcamonica E, Chighizola CB, Comi D, de Lucia O, Pisoni L, Murgio A, et al. Levels of chemerin and interleukin 8 in the synovial fluid of patients with inflammatory arthritides and osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:243–50.
- Duan G, Ren C. Correlation between the severity of knee osteoarthritis and levels of chemerin in serum and synovia. *Chinese J Tissue Eng Res.* 2015;19:177–81.
- Ma J, Niu D, Wan N, Qin Y, Guo C. Elevated chemerin levels in synovial fluid and synovial membrane from patients with knee osteoarthritis. 2015;8:13393–8.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole D, Borenstein K, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. *Classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum.* 1986;29:1039–49.
- 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.
- Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474:1886–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-016-4732-4>.
- Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:437–41, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.44>.
- Espinosa-Morales R, Alcántar-Ramírez J, Arce-Salinas CA, Chávez-Espina LM. y col Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias. *Med Int Méx.* 2018;34:443–76, <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v34i3.1433>.
- Flores JA, Le Roux, et al. Quemerina: una nueva adipoquina. *Clin Invest Arterioscl. Q12* 2011;23:175–218.
- Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2007;148:4687–94.