



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT
ÁREA ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD
COORDINACIÓN DE LA MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA**

**ASOCIACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE Y SUS VARIABLES CLÍNICAS
E INMUNOLÓGICAS CON EL POLIMORFISMO**

-94 INS/DEL ATTG DEL *NF κ B*

**TRABAJO RECEPCIONAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
ÁREA GERENCIA EN SALUD**

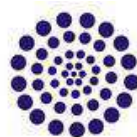
ASPIRANTE: JONATHAN JOSEPH TOPETE CORDOBA

DIRECTOR DE TRT: DR. EN C. JOSÉ FRANCISCO ZAMBRANO ZARAGOZA

CO-DIRECTOR: DR. EN C. JUAN MANUEL AGRAZ CIBRIÁN

ASESOR DE TRT: MSP JUAN FERNANDO LÓPEZ FLORES

**TRABAJO REALIZADO CON EL APOYO DE UNA BECA
NACIONAL DE CONACYT**



JUNIO 2020

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
MARCO TEÓRICO	2
DEFINICIÓN	2
EPIDEMIOLOGÍA	2
COSTO DE LA ENFERMEDAD EN MÉXICO.....	4
CALIDAD DE VIDA	6
ARTRITIS REUMATOIDE Y DESIGUALDAD EN LOS	
DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD	¡Error! Marcador no definido.
SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	10
DIAGNÓSTICO	11
ESTIMADORES DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	13
DISCAPACIDAD	15
FACTORES DE RIESGO.....	17
FISIOPATOLOGÍA.....	23
TRATAMIENTO	26
BIOMARCADORES GENÉTICOS Y SALUD PÚBLICA	30
ANTECEDENTES	38
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	41
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	42
JUSTIFICACIÓN.....	42
OBJETIVO GENERAL.....	44
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
HIPÓTESIS.....	45
ANÁLISIS DE DATOS	48
RESULTADOS.....	49
DISCUSIÓN.....	62
SESGOS Y LIMITACIONES.....	65
CONCLUSIONES	65
ANEXOS.....	66
BIBLIGRAFÍA	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No.1 Variables a considerar en el estudio.	48
Tabla No.2 Características clínicas y sociodemográfica de la población incluida en este estudio.....	49
Tabla No.3 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de NF- κ B con la AR.	50
Tabla No.4 Asociación del polimorfismos -94 Ins/Del de NF- κ B con la AR seropositiva.	51
Tabla No.5 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del de NF- κ B con la AR seronegativa.	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No.1 Comparación de los niveles de HAQ-DI en pacientes con AR agrupados de acuerdo con su genotipo -94 Ins/Del de NF- κ B. La comparación se realizó utilizando la prueba de U de Mann-Whitney	54
Figura No.2 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del NF- κ B con los niveles de HAQ-DI utilizando como covariable la edad	54
Figura No.3 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del NF- κ B con los niveles de DAS28 utilizando como covariable la edad	55
Figura No. 4 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del NF- κ B con los niveles de Anti-CCP utilizando como covariable la edad	56
Figura No.5 Comportamiento del HAQ-DI según tratamiento en pacientes con el genotipo Del/Del	58
Figura No.6 Comportamiento del HAQ-DI según tratamiento en pacientes con el genotipo In/Del	59
Figura No.7 Comportamiento de HAQ-DI y DAS28 con respecto al tratamiento en los pacientes con genotipo Del/Del	60
Figura No.8 Comportamiento de HAQ-DI y DAS28 con respecto al tratamiento en los pacientes con genotipo Ins/Del	61

LISTA DE ACRÓNIMOS

ACPAs. Anticuerpos anti-proteínas citrulinadas

ACR. American College of Rheumatology

AINES. Analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos

ANKRD55. Ankyrin Repeat Domain 55

Anti-CCP. Anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados

BLK. linfocitos B quinasa

CDAI. Clinic Disease Activity Index

CDC. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

CIE 10/2. Clasificación Internacional de Enfermedades 10/2

cSNP. Polimorfismo de nucleótido simple en la región exónica

CTLA4. Antígeno 4 del linfocito T citotóxico

CVRS. Calidad de vida relacionada con la salud

DAS28. Disease Activity Score

DKK1. Dickkopf WNT Signaling Pathway Inhibitor 1

EGA. valoración de determinantes globales en la actividad de la enfermedad

ELUAR. European League Against Rheumatism

FAMEb. Fármacos moduladores de la enfermedad biológicos

FAMEsc. Fármacos moduladores de la enfermedad sintéticos clásicos

FAMEsd. Fármacos moduladores de la enfermedad sintéticos dirigidos

FARME. Fármacos moduladores de la enfermedad

FLS. Fibroblastos similares a sinoviocitos

GM-CSF. Factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos

GRZB. Cells expressing granzyme B

gSNP. Polimorfismo de nucleótido simple en la región intergenómica

GWAS. Estudios a gran escala de asociación de genoma completo

HAQ-DI. Health Assesment Questionnaire

HLA. Antígeno leucocitario humano

IFN- γ . Interferón Gamma

IL6ST. Traductor de señal de la interleucina 6

INEGI. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática

iNOS. Óxido nítrico sintetasa

iSNP. Polimorfismo de nucleótido simple en la región intrónica

JAK-STAT. Jankus kinase-signal transducer and Activator of Transcription

MHC. Complejo principal de histocompatibilidad

MMP9. Matrix metallopeptidase 9

NAD. Recuento de dolor

NAT. Recuento de tumefacciones

NF κ B. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NFIA. Factor Nuclear I/A

nsSNP. Polimorfismos de nucleótido simple no sinónimos

OMS. Organización Mundial de la Salud

PAD. Peptidilyarginin-deiminase

PAF. Factor activador de plaquetas

PCR-RFLP. Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism

PGA. Valoración de determinantes globales en la actividad de la enfermedad por el paciente

PRL. Fosfatasa del hígado en regeneración

PTPN22. Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22, proteína tirosina fosfatasa 22

RANK. Receptor activador del factor nuclear kappa B

rSNP. Polimorfismo de nucleótido simple en la región reguladora

SDAI. Simple Disease Activity Index

SJC. Conteo de articulaciones inflamadas

SNPs. Polimorfismos de nucleótido simple

SPAG 16. Sperm-associated antigen 16

sSNP. Polimorfismos de nucleótido simple sinónimos

STAT. Traductor de señal y activador de transcripción 4

TJC. Conteo de articulaciones dolorosas

TNFAIP3. Factor de Necrosis Tumoral Alfa inducida a la proteína 3

TNF- α . Factor de necrosis tumoral alfa

VAS. Escala analógica visual

VEGF. Factor de crecimiento endotelial vascular

LISTA DE ABREVIATURAS

€. Euros

AR. Artritis reumatoide

Del. Delección

GH. Global Health

IMC. Índice de Masa Corporal

Ins. Inserción

MXN\$. Pesos mexicanos

OR. Odds ratio

US\$. Dólares americanos

RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune que afecta principalmente a las articulaciones periféricas, en la que se presenta una respuesta inflamatoria en la sinovia, deterioro progresivo y posterior destrucción ósea. Cursa con dolor, limitación de movimiento y discapacidad. Su prevalencia es del 1% de la población mundial (1.6% en México), se presenta más en mujeres (3:1) y en edad de máxima productividad laboral. Su manejo, la discapacidad, los altos costos directos e indirectos que estos representan, la falta de un diagnóstico oportuno y el inicio de tratamiento temprano lastiman el bolsillo del paciente, termina en su mayoría en empobrecimiento familiar, lo que conlleva a una desigualdad importante en la atención de los pacientes. Los factores de riesgo que se asocian con la enfermedad son los genéticos, ambientales y el fumar. Uno de los principales factores de transcripción involucrados en el fenómeno inflamatorio es el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas ($\text{NF}\kappa\text{B}$), que está involucrado en la producción de varias citocinas proinflamatorias. Tomando en cuenta lo anterior, la finalidad de este estudio fue evaluar la asociación de la AR con el polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del $\text{NF}\kappa\text{B}$. Para lograr esto, 140 pacientes con AR y 135 sujetos sanos fueron genotipificados para este polimorfismo y se estimó el riesgo, así como la influencia del polimorfismo sobre las variables clínicas. Si bien no se encontró asociación significativa como factor de riesgo para desarrollar AR, se encontró que este polimorfismo tiene influencia sobre los niveles de discapacidad. Con este tipo de estudios se espera, en el futuro, integrar un panel de biomarcadores para el diagnóstico más temprano y/o el manejo de la AR, con lo que se podría contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La AR, es una enfermedad crónica, de origen reumático y naturaleza autoinmune, que pertenece al grupo de enfermedades del sistema músculo esquelético. Afecta principalmente a las articulaciones periféricas y se caracteriza por una respuesta inflamatoria en la sinovia, con deterioro progresivo y destrucción de las articulaciones (1). Cursa con dolor, limitación de movimiento, incapacidad y en ocasiones se presentan manifestaciones extraarticulares. Se ha descrito que la presencia de factores genéticos y ambientales intervienen en el desarrollo de la enfermedad (2).

Existen registros de la probable presencia de AR desde tiempos remotos, por ejemplo, los estudios sobre los antiguos egipcios y vikingos proporcionan datos arqueológicos acerca del descubrimiento de esqueletos con características de AR. Además, descripciones y escritos de la antigua Grecia, hacen referencia a manifestaciones físicas características de la enfermedad, lo que sugiere que la AR ha estado presente desde la antigüedad (3). Sin embargo, la primera descripción clínica como tal en la medicina moderna fue en el siglo XIX, realizada por el patólogo Robert Adams en su Atlas Ilustración de los efectos de la gota reumática o AR crónica, publicado en 1857, en el que además de denominar a la enfermedad describió el concepto de cronicidad y simetría. No fue hasta 1951 cuando la Liga Internacional contra el Reumatismo se inclinó a favor del término artritis reumatoide, nombre que se ha mantenido hasta la actualidad (4).

EPIDEMIOLOGÍA

La AR es una de las enfermedades reumáticas más importantes en el mundo, sobre todo por la edad en la que se manifiesta y la discapacidad que provoca. Se prevé que el número de enfermos de AR aumentará en el mundo, debido al incremento de población adulta (5). Su prevalencia en los diferentes países depende de la edad,

sexo y etnia. La prevalencia de enfermedades músculo esqueléticas en el mundo es de un 20% (6), y de la AR es del 1%. Su incidencia anual es de 40 casos /100,000 habitantes en el mundo. En adultos, el riesgo de desarrollar AR es del 3% en mujeres y 2% en hombres (7). Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, con una relación 3:1. En México se presenta en la edad de máxima productividad laboral (de 30 a 50 años) y produce discapacidad laboral si no se trata a tiempo en el 33-40% de los casos (5).

La prevalencia promedio de AR en nuestro país es del 1.6%, se presenta en el 2% de las mujeres y en el 0.8% de los hombres. El estado más afectado es Yucatán con 2.8% (8) , además, dentro de la población Maya existe una prevalencia del 1.1% (9). Los mexicanos desarrollan la enfermedad 12 años antes que los canadienses (8) . Datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) , dentro del sub apartado de Clasificación Internacional de Enfermedades 10/2 (CIE 10/2), indican que en el año 2016 en nuestro país fallecieron 4,747 personas por enfermedades osteomusculares y del tejido conectivo, de las cuales 23 fueron por AR. Ese mismo año se notificaron 6,102 nuevos casos de AR y otras poliartropatías inflamatorias. En nuestro estado 41 personas fallecieron por enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo, de los cuales 11 correspondieron a AR. Ese mismo año, en Nayarit se presentaron 401 casos de enfermedades osteomusculares y del tejido conjuntivo, de las cuales 24 correspondieron a AR (10).

La tasa de mortalidad estandarizada para estos pacientes es de 1.47/100 personas-año (11). Las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte prematura, representan el 50% de los casos (12). Los pacientes con AR presentan una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, entre los cuales se encuentran la hipertensión con una tasa del 18.6%, diabetes mellitus 6%, hiperlipidemia 9.9% y obesidad 4.4%. La enfermedad renal terminal presenta una prevalencia del 1.1% en los pacientes con AR, principalmente debida a la diabetes mellitus, que contribuye con el 33.5% y la hipertensión arterial con el 30.6% de los casos. La nefropatía por analgésicos, amiloidosis y vasculitis combinadas

conforman el 10% de los casos de enfermedad renal terminal en estos pacientes (13).

Las mujeres con AR presentan 1.4 veces más riesgo de mortalidad independiente del factor de riesgo, en comparación a las que no tienen la enfermedad. El tabaquismo se asocia también con la mortalidad, una historia de fumar de más de 5 paquetes-año después del diagnóstico, tiene 2.69 momios más de fallecer en comparación con los que no fumaron después del diagnóstico (11).

COSTO DE LA ENFERMEDAD EN MÉXICO

Del costo médico directo total anual en dólares para las enfermedades reumáticas en nuestro país, la AR es la que representa mayor cantidad con US\$2,334 por paciente, con un gasto de bolsillo de US\$610.00 que corresponde al 25% del costo medico directo total, mayor que en Estados Unidos Americanos (EUA), donde representa el 20% y Alemania el 15.3%. Del gasto de bolsillo el 55% va destinado a medicamentos, que junto con la atención ambulatoria representan el 68% del gasto total. El costo promedio de hospitalización, que suma el 11% de los casos, representa US\$246.60 por día. Del total de pacientes con AR, el 47% se beneficia de algún sistema de salud de cobertura "total" y un 49.8% con sistema de cobertura parcial o privada los cuales solo un 39% tiene acceso a medicamentos por subvención de las instituciones a las que están afiliados(14).

Por otra parte, se ha reportado que en el caso de pacientes con AR, el 15% del ingreso familiar se destina para esta enfermedad (14), lo que en ocasiones puede llegar a manifestarse como gastos catastróficos por sobrepasar el 30% del ingreso familiar, ya sea por complicación o escasas de medicamentos, que pueden llegar a presentarse hasta en el 46.9% de los pacientes, lo que resulta en un empobrecimiento en el 66.8% de los hogares (15). En términos de producto interno bruto la AR le cuesta a México el 0.71% y se estima que para el 2022 ascenderá a 18 mil millones de pesos (16).

Para los pacientes que no reciben el tratamiento de primera línea, el gasto aumenta de manera considerable, ya que se agregan los medicamentos biológicos o biocomparables. En este sentido, Román Ivorra, *et al*, determinaron el costo en España de los medicamentos utilizados en pacientes con AR y el precio total de dos años de tratamiento. Ellos encontraron que el gasto en los primeros dos años en un paciente de 69 kilos sería de € 20 779.29 para Infliximab, € 23 691.87 para Etanercept, € 25 719.59 Adalimumab (17). Por otra parte, Salinas Escudero, *et al*, realizaron un metaanálisis en donde se comparó el Etanercept vs las demás terapias biológicas utilizadas en México con respecto a su costo-beneficio en pesos mexicanos. Ellos encontraron que Etanercept tuvo la mayor efectividad terapéutica en 79.7% de los pacientes. También fue mejor el costo-efectividad comparado con las otras terapias biológicas, lo que representa un costo de MXN\$187,740.40 por éxito clínico para obtener una mejoría igual al 20 % según los criterios de la *American College of Rheumatology* (ACR 20) y MXN\$476,525.80 por éxito clínico para obtener ACR 70 (18). Todos estos datos nos ayudan a comprender que el mantenimiento de estos medicamentos en un cuadro básico es complicado, sin embargo, si no se absorbieran por las instituciones el gasto de bolsillo del paciente fuese descomunal (19).

Con el advenimiento de los fármacos biocomparables, y la aprobación de uno de ellos en México (Remsima), se obtiene una reducción del costo del medicamento, ya que, el costo de este último es de \$7,370/100mg a diferencia de su innovador (Remicade), que tiene un costo de \$10,405/100 mg, sin embargo, el biocomparable no cuenta con ningún programa de apoyo para pacientes y el innovador sí. Esta diferencia de precio presenta una ventana enorme de acción hacia la salud pública, además de un campo amplio de investigación clínica, no solo para la AR sino también para enfermedades con mayor índice de mortalidad como es el cáncer. Para la introducción de medicamentos biocomparables se requiere una revisión detallada de la normatividad que tiene nuestro país, además de organizar políticas de salud que puedan beneficiar a los pacientes, instituciones con el uso de estos medicamentos, con las debidas precauciones y con el mayor sustento científico para

su aplicabilidad en el humano. Se prevé que los medicamentos biocomparables van a tomar mayor fuerza en el futuro cercano, por lo que debemos de estar preparados, como país, para obtener el mayor beneficio de ellos en pro de la salud pública(20).

México necesita de un estricto control de farmacovigilancia, ya que si bien son biocomparables sus excipientes o productos inactivos agregados son diferentes al innovador y deben de pasar por un proceso de vigilancia en cuanto a seguridad e inocuidad (20).

Si bien los medicamentos mencionados en el capítulo de tratamiento comercializados en México los absorben las instituciones de salud estos representan un gasto estratosférico (19), incluso para el paciente en épocas de escases de medicamentos, por lo que afinar las políticas en beneficio del diagnóstico temprano de esta enfermedad sería de gran ayuda para la salud pública en nuestro país (21).

CALIDAD DE VIDA

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se refiere al impacto individual de la enfermedad de acuerdo con su tratamiento y a cómo este influye en la capacidad funcional percibida por el paciente en los roles sociales, físicos y mentales. El nivel de actividad de las enfermedades reumáticas correlaciona de manera inversa con la CVRS. La percepción del dolor, la discapacidad funcional y la CVRS en los pacientes con AR es más grave que en la diabetes mellitus y casi equiparable con la insuficiencia renal crónica (21). La depresión es muy frecuente en estos pacientes y se asocia con los resultados más severos de la enfermedad (la depresión se presenta en un 38.8% de los pacientes y el 16.8% presenta trastorno depresivo mayor). Esto sugiere que el cuidado óptimo de los pacientes tiene que incluir la detección y el manejo de la depresión (22). En México, debido a que afecta al grupo etario en edad laboral y productiva, se ve reflejado con altos índices de discapacidad en este grupo de pacientes, y junto a ello a la pensión por invalidez genera un alto impacto en la economía (23).

ARTRITIS REUMATOIDE Y DESIGUALDAD EN LOS DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD

Las funciones esenciales en Salud Pública son procesos y movimientos de la sociedad junto con el estado, constituyen condiciones para el desarrollo integral de la salud y el logro del bienestar, modulan la organización y comportamiento de los sectores de una sociedad, lo que permite a su vez un mejor desempeño en la práctica de la salud pública, a fin de fortalecer las capacidades de las instituciones necesarias. El Comité Directivo de Funciones de la Salud Pública (*Public Health Functions Steering Committee*) adoptó 11 funciones como las esenciales en salud pública, las cuales son:

1. Monitoreo del estado de salud para identificar enfermedades transmisibles.
2. Monitoreo del estado de salud para identificar enfermedades no transmisibles.
3. Diagnóstico e investigación de los problemas de salud y de los riesgos de la comunidad.
4. Información, educación y empoderamiento de las personas en temas de salud.
5. Movilización de asociaciones comunitarias para identificar y resolver problemas de salud.
6. Desarrollo de políticas y planes que apoyen la salud individual y colectiva,
7. Cumplimiento de las leyes y regulaciones que protejan la salud.
8. Vinculación de las personas con servicios de atención de salud garantizando la provisión de servicios donde no estén disponibles.
9. Garantía de recursos humanos competentes para la salud pública.
10. Evaluación de la eficacia, accesibilidad y calidad de los servicios de salud individual y colectiva.
11. Investigación sobre nuevos enfoques y soluciones innovadoras para los problemas de salud (24).

En un diagnóstico de la capacidad para el ejercicio de las funciones esenciales de la salud pública realizado por González, *et al.*, en el 2012 se determinó que existe

una deficiencia en investigación e información sobre enfermedades no infecciosas y promoción de la salud. Esta deficiencia de información, en el caso de la AR, conlleva a que el número de pacientes siga aumentando considerablemente, hasta que se vuelven un problema complicado. Aunado al incremento en el número de pacientes, existe un aumento en los gastos de su atención, tanto el gasto total en salud como en el gasto de bolsillo, lo que lo convierte en un problema de interés para la salud pública (25).

Bajo estas circunstancias y basado en la forma en que un país se desenvuelve en sus funciones esenciales en salud, existen determinantes sociales en salud que nos dicen si la población está cumpliendo o no con sus funciones esenciales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los determinantes sociales como “las circunstancias en que las personas nacen, crecen, trabajan, viven, envejecen y mueren, incluido el conjunto más amplio de fuerzas y sistemas que influyen sobre las condiciones de la vida cotidiana, incluyendo las políticas, sistemas políticos, sistemas de salud, sistemas económicos y programas de desarrollo”. Estos determinantes reflejan cómo se encuentra el estado de salud de una población a consecuencia de comportamientos individuales, sociales, distribución del dinero, características genético-biológicas y el impacto de los servicios de salud. Un aumento de la población longeva a nivel mundial, se traduce en incremento en los diferentes estados patológicos que caracterizan a esta edad (incluyendo a la AR), por lo que todas las enfermedades no transmisibles van en aumento. Bajo estas circunstancias se ha planteado la posibilidad de que, de manera prospectiva, se planteen nuevas estrategias de actuación sobre este panorama que se avecina, incluyendo las funciones esenciales y los determinantes sociales en salud (26).

La discapacidad en edad productiva, en la que se incluyen las ocasionadas por AR, forma parte de uno de los determinantes sociales de salud (27). La discapacidad cuesta al país tanto monetaria como en calidad de vida y su aumento va de la mano con incremento de gastos de atención de la enfermedad y de manutención. De igual manera los afectados con discapacidad laboral por AR presentan desigualdades económicas, políticas y normativas ocasionando una deficiencia en la atención

oportuna, promoción y prevención. A pesar de las opciones terapéuticas que hasta la actualidad tienen los pacientes con AR, se puede inferir que aunque todo debiera ir en pro de aumentar el tiempo de remisión y disminuir las comorbilidades y la discapacidad, existen factores que lastiman duramente el manejo al paciente, los cuales se deben principalmente a la desigualdad del acceso a la salud que tienen los que padecen esta enfermedad, sobre todo la población vulnerable conformada por los pacientes mayores de 65 años que presentan menor conocimiento de la enfermedad, así como las personas de ingresos bajos que están asociados con la no adherencia al tratamiento, lo que culmina en la presentación avanzada de la enfermedad que evoluciona a la discapacidad laboral total. Estas desigualdades se presentan más en AR que en otras enfermedades crónicas (28).

Por otra parte, los pacientes con bajo nivel educativo se asocian con un aumento de la actividad de la enfermedad, principalmente por el desconocimiento del manejo y sus consecuencias. En este sentido, un número significativo de personas con bajo nivel educativo que tienen además bajos ingresos, ponderan más la alimentación más que el tratamiento de sus padecimientos. En Latinoamérica el 60% de los pacientes con AR son de niveles socioeconómicos bajo y medio-bajo. Con respecto a la utilización de servicios de salud los médicos especialistas son más solicitados por los pacientes jóvenes, aquellos con duración de la enfermedad más prolongada, pacientes complicados y con alto número de comorbilidades (28).

La deficiencia en la atención primaria de estos pacientes forma parte de las desigualdades sociales en salud. Esta es considerada por la declaración de Alma Ata como “la asistencia sanitaria esencial basada en métodos y tecnologías prácticas, científicamente fundadas, socialmente aceptables, puesta al alcance de todos los individuos y familias de la comunidad mediante su plena participación, a un costo que la comunidad y el país puedan soportar, en todas y cada una de las etapas de su desarrollo con un espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación”. La atención primaria forma parte tanto del sistema nacional de salud como del desarrollo social y económico global de la comunidad. Representa el primer nivel de contacto de la comunidad con el sistema nacional de salud, lo que

lleva la atención lo más cerca posible del lugar donde residen y trabajan. La atención primaria comprende las siguientes actividades: 1.- educación sobre los principales problemas de salud, sobre los métodos de prevención y de lucha correspondientes; 2.- promoción del suministro de alimentos y de una nutrición apropiada, un abastecimiento adecuado de agua potable y saneamiento básico; 3.- asistencia materno-infantil, con inclusión de la planificación de la familia; 4.- inmunización contra las principales enfermedades infecciosas; 5.- prevención y lucha contra las enfermedades endémicas; 6.- el tratamiento apropiado de las enfermedades y traumatismos comunes; 7.- el suministro de medicamentos esenciales (29).

El 60% de los médicos de atención primaria consideran que los fármacos moduladores de la enfermedad (FARME) deberían utilizarse dentro de los primeros 6 meses de diagnóstico. El 71% de los pacientes remite al especialista, principalmente por presentar una enfermedad avanzada (80%). Entre las razones para no remitirse con el especialista la más común fue por problemas de seguro (40%), ya que el 27% considera que este es un proceso complicado y el 24% cree que no necesita al especialista (28). Estos son obstáculos para la iniciación de tratamiento modificador de la enfermedad. En nuestro país, la secretaria de salud no lleva a cabo ningún programa o iniciativa para el control de las enfermedades reumáticas, su acción hacia ellas se limita en “garantizar” el acceso a su tratamiento, ya que no hay programas educativos ni preventivos para esta enfermedad (30).

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La AR generalmente se manifiesta de manera paulatina, presenta síntomas articulares o extra articulares dependiendo del caso. En cuanto a los síntomas articulares, la mayoría sigue un patrón característico, que está conformado por dolor e inflamación que llegan a provocar rigidez, sobre todo matutina, y deformidad, llevando al paciente a limitar el movimiento articular conforme progresa la enfermedad. La afectación suele ser simétrica, principalmente en los nudillos,

muñecas y pies. Sin embargo, también se puede presentar en rodillas, codos, hombros, tobillos y en raras ocasiones en columna cervical (31).

Las manifestaciones extra articulares incluyen febrícula (37° - 37.2°C), en una de cada 3-5 personas se pueden presentar nódulos subcutáneos denominados nódulos reumatoides, localizados en las zonas de mayor presión (tendón de Aquiles, dedos de las manos, codos y antebrazo), muy rara vez se manifiesta en pulmón, corazón y ojos (31). Otra de las afectaciones extra articulares frecuentes es la presencia del síndrome de Sjögren secundario, el cual se caracteriza por inflamación de las glándulas encargadas de lubricar ojos, vagina y disminución de la secreción de saliva, lo que se manifiesta como resequedad vaginal, irritación conjuntival y resequedad bucal (32). Existen manifestaciones pulmonares tipo derrame pleural, aunque por la mínima cantidad que se produce en ocasiones pasa desapercibida. En cambio, la neumonitis (inflamación de los pulmones) puede ser una manifestación clínica más llamativa cuyas complicaciones suelen ser graves principalmente en los que fuman. Otras manifestaciones como pericarditis (inflamación del tejido fibroso que recubre el corazón llamado pericardio), arritmias, epiesclerítis (inflamación de una delgada capa que recubre la esclera o porción blanca del ojo), mononeurítis múltiple (trastorno en el sistema nervioso que implica daño en al menos nervios en zonas diferentes del cuerpo) o renales ocurren por lo general en pacientes mal controlados y su presentación es más rara. Dentro de las enfermedades asociadas con la AR se encuentra la osteoporosis y aterosclerosis (placa de ateroma formada de lipoproteínas de baja densidad que se colonizan en el endotelio ocluyendo el calibre del vaso sanguíneo) (32).

DIAGNÓSTICO

En septiembre del 2010 fueron publicados los criterios diagnósticos que hasta la fecha se siguen utilizando. Gracias a una colaboración entre la *European League Against Rheumatism* (ELUAR) y la *American College of Rheumatology* (ACR) se realizaron estos cambios de su predecesor de 1987, con el fin de prevenir mayor

destrucción articular y tener un diagnóstico más temprano. En estos nuevos criterios, además de los datos clínicos se incluyen pruebas serológicas y reactantes de fase aguda. No considera ningún estudio imagenológico para su aplicabilidad, debido a que el daño presentado en estos estudios ya indica la presentación de la enfermedad, lo que se contrapone con el propósito principal de la introducción de esta nueva herramienta diagnóstica (33).

La siguiente tabla muestra los nuevos criterios, cabe mencionar que para establecer este diagnóstico:

Tabla No. 1 criterios ELUAR y ACR para diagnóstico de AR

CRITERIOS	PUNTAJE
Afectación articular	
1 articulación afectada	0
2–10 articulaciones grandes afectadas	1
1–3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4–10 articulaciones afectadas	3
>10 articulaciones afectadas	5
Serología	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos altos (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y /o PCR elevadas	1
Duración	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular. La sumatoria debe ser igual o mayor a 6 puntos para establecer el diagnóstico de AR (33).

La AR se divide típicamente en dos subtipos señalados como "seropositivos" y "seronegativos". La seropositividad se define como la elevación en suero del factor reumatoide (FR) y de los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (ACPAs) (34), estos últimos están presentes en el 80-90% de los pacientes con AR establecida (35), los cuales son determinados en laboratorio como anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (Anti-CCP). Existen otros autoanticuerpos como los anticuerpos contra proteínas carbamiladas, que pueden o no estar presentes. Por otro lado, el subtipo seronegativo se define como la presencia de la clínica de la enfermedad sin la elevación de los laboratoriales antes mencionados (34). La escala diagnóstica posee una sensibilidad del 72% y especificidad del 96% para artritis de corta evolución, lo que da pie a falsos positivos. Esto es posible ya que no existe en la actualidad una prueba específica para AR, la clínica junto con estudios de laboratorio que conforman esta escala nos acerca un poco más al diagnóstico y nos ayuda sobre todo a diferenciarla de las otras patologías osteoarticulares (36).

ESTIMADORES DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

Aunque de manera tradicional la evaluación del paciente es de manera subjetiva por el médico que lo atiende, en las últimas décadas se han validado instrumentos que han resultado exitosos en la vigilancia de la enfermedad. Los más utilizados en la actualidad son DAS28 (*disease activity score*), SDAI (*simple disease activity index*), CDAI (*clinic disease activity index*) y HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire*) (37).

El DAS28 es el más utilizado en la práctica diaria. Se caracteriza por integrar 28 articulaciones conformadas por muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, codos, hombros y rodillas, con el fin de localizar el número de articulaciones inflamadas y dolorosas. Este estimador incluye pruebas de laboratorio como la sedimentación eritrocitaria o la proteína C reactiva (DAS28-pCr), además evalúa la actividad general de la enfermedad con ayuda del paciente mediante la escala analógica visual (VAS 0-100) (38), en donde el 0 es la no

percepción de dolor y 100 el dolor más fuerte que ha manifestado en su vida (39). Los rangos que proporciona el DAS28 van del 0-9.4, y puede subdividirse en $DAS28 < 2.6$ que significa remisión, $DAS28 \geq 2.6$ y ≤ 3.2 actividad baja, $DAS28 > 3.2$ y ≤ 5.1 actividad moderada, $DAS28 \geq 5.1$ actividad alta (38). La fórmula está representada de la siguiente manera: $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{NAD} + 0,28 \times \sqrt{NAT} + 0,7 \times \ln(VSG) + 0,014 \times GH$ donde NAD es el recuento de dolor en 28 articulaciones, NAT es el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones, $\ln(VSG)$ es el algoritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular y GH (*global health*) es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en la escala visual (40).

Por otra parte, Smolen y cols. desarrollaron el índice SDAI como una herramienta más sencilla (41). SDAI contiene las mismas articulaciones a evaluar que el DAS28, toma en cuenta también el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, la valoración global de la actividad de la enfermedad realizada por el paciente según la escala VAS pero con intervalo de 0 -10, valoración global de actividad de la enfermedad realizada por el médico según la escala VAS con intervalo de 0 - 10 y proteína C-reactiva (0,1-10 mg/dl). La interpretación de resultados es la siguiente: ≤ 3.3 remisión, ≤ 11 actividad baja, > 11 y < 26 actividad moderada, ≥ 26 actividad alta (42). Su fórmula es $TJC + SJC + PGA + EGA + CRP$, donde TJC (*Tender joint counts*) es el conteo de articulaciones dolorosas, SJC (*swollen joint counts*) conteo de articulaciones inflamadas, EGA (*evaluator determined global disease activity*) valoración de determinantes globales en la actividad de la enfermedad por el medico según la escala análoga visual, PGA (*patient determined global disease activity*) valoración de determinantes globales en la actividad de la enfermedad por el paciente según la escala análoga visual y PCR (42).

Aletaha y cols. CDAI como una versión simplificada del índice SDAI (43), en el cual se toman en cuenta los mismos puntos que SDAI solo eliminando la pCr, como justificación de que no siempre es posible que todos los pacientes al momento de la consulta cuentan con estudios de laboratorio para ser valorados, desde un punto de vista práctico viendo la realidad económica de muchas de las instituciones la

hace una medida sencilla de poder valorar la actividad de la enfermedad en el paciente con AR. Su fórmula es TJC+SJC+PGA+EGA (37), donde los resultados son clasificados como ≤ 2.8 remisión, ≤ 10 actividad baja, > 10 y < 22 actividad moderada, ≥ 22 actividad alta. Su fórmula es la misma que SDAI, pero sin sumar la proteína C reactiva (42).

El HAQ-DI fue desarrollado inicialmente en 1978 por Fries y cols. en la Universidad de Stanford (44). Fue una de las primeras mediciones reportadas por el paciente sobre su capacidad funcional. Se convirtió en un instrumento habitual en muchas áreas, incluida la AR. La versión española del *Health Assessment Questionnaire* fue traducida y adaptada en 1993 por Esteve Vives y cols. (45). Cuenta con 9 categorías (vestirse, asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, presión y otras) que agrupan 20 caracteres, los cuales tienen como objetivo integrar diferentes actividades donde intervienen todas las articulaciones principales del cuerpo. Para cada actividad se le pide que califique del 0 al 3, donde 0 significa sin ninguna dificultad, 1 con alguna dificultad, 2 con mucha dificultad, apoyándose de un dispositivo especial o con ayuda de otra persona, 3 incapaz de hacer alguna actividad. Su resultado final es el promedio de la puntuación más alta de cada categoría, por lo tanto, el resultado varía de 0 (no incapacidad) a 3 (máxima incapacidad) (46).

DISCAPACIDAD

En la AR el 30% de los pacientes tienen evidencia radiográfica de erosiones óseas en el momento del diagnóstico y esta proporción aumenta a 60% si fuese a 2 años del diagnóstico (47). De aquellos que tienen trabajo remunerado, el 10% deja de trabajar dentro del primer año de inicio de la enfermedad y 50% está discapacitado después de 10 años (48). De las enfermedades músculo esqueléticas que son causa de pensiones, las inflamatorias representan el 18% incluyendo AR siendo la segunda causa, solo por detrás de la osteoartritis con un 22%. La población con AR tienen un 30% más de necesidad de ayuda en sus cuidados personales y el doble

de estar en limitación a realizar sus actividades diarias que las personas libres de enfermedad (49). Dentro de los 10 primeros años de evolución, al menos el 50% de los pacientes en los países desarrollados no pueden mantener un empleo a tiempo completo (50).

Aproximadamente el 20 % de los pacientes con AR temprana (antes de los 30 años) queda incapacitado permanentemente en los primeros 3 años de enfermedad. De los que sobrellevan la enfermedad con una calidad de vida deseable y activos laboralmente, el 60% a utilizado su licencia por enfermedad para faltar al trabajo desde el inicio de su diagnóstico, el 23.7% requiere que se modifique el trabajo después del inicio de la enfermedad, todo esto afecta al paciente en su economía, calidad de vida y estado de ánimo (51). Los seropositivos presentan 2.72 veces más probabilidades de erosión ósea que los negativos, 36% más que los que presentan factor reumatoide y por ende manifiestan mayor puntaje en el DAS28, más número de hospitalizaciones y de discapacidad (52).

Un diagnóstico oportuno, y un tratamiento temprano es de gran importancia para la limitación de la discapacidad en el paciente con AR. Espinosa Balderas, *et al.* demostraron que la capacidad funcional del paciente con esta enfermedad se disminuía a leve con el tratamiento modificador de la enfermedad y con ello, paralelamente, la depresión lo que mejora su calidad de vida (48). En nuestro país, datos obtenidos por INEGI en el 2014, reportan que el 6% de la población padecía algún grado de discapacidad, y el 47.3% de dichas personas son mayores de 60 años, el 34.8% se encuentran entre los 30 y 59 años, las mujeres con discapacidad superaban al género masculino (3.8 millones vs 3.3 millones) (53). En el 2014, 54.1% de las personas con discapacidad vivían en situación de pobreza, superior a la tasa de prevalencia de pobreza a nivel nacional la cual es de 46.2%, la tasa de pobreza extrema en pacientes con discapacidad fue del 12.7% comparado con la media nacional del 9.6%, 51.1% de las personas con discapacidad tuvieron rezago educativo comparado con 18.7% que representa el rezago educativo a nivel

nacional, presentaron carencia de servicios básico de vivienda en un 24.6% y carencia por acceso a la alimentación en un 31.1% (54).

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo asociados con la AR se dividen en ambientales, genéticos y epigenéticos, los cuales tienen efecto tanto en el desarrollo como en la actividad de la enfermedad (55):

GENÉTICOS

La heredabilidad en AR oscila entre el 40% - 50% para seropositivos y un 20% para seronegativos, principalmente entre familiares de primer grado (56). Los gemelos idénticos tienen una concordancia entre el 12% - 15%, lo que explica que pudieran existir factores familiares no genéticos que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (55). El proyecto genoma humano tuvo un avance importante en el 2003, cuando se secuenció el 99% de nuestro material genético, proyecto en el que estuvieron involucrados múltiples países. De este proyecto se obtuvo que el ADN poseía pequeñas variaciones que incluyen inserciones (adición de material genético), deleciones (pérdida de material genético) de una sola base, de pequeños fragmentos de ADN o de secuencias de repetición, que al principio fueron determinadas como mutaciones y que posteriormente, al detectar que estas variaciones se presentaban en más del 1% de la población, se acuñó el término de polimorfismo. Estas variaciones son las que otorgan la variabilidad fenotípica, así como la susceptibilidad o resistencia a distintas enfermedades, entre otras cosas. Existen varios tipos de polimorfismos, sin embargo, los más comunes son los de nucleótido simple (SNPs). Los SNPs pueden presentarse de manera “no sinónima” cuando el polimorfismo recae en una zona codificante y el cambio de base provoca un cambio de aminoácido en la proteína o “sinónima” cuando el polimorfismo no provoca la sustitución de un aminoácido, aunque puede afectar a la proteína por algún otro mecanismo, principalmente en el control de la expresión génica con consecuencias funcionales (57).

Se estima que hay un SNP por cada 200 pares de bases en el genoma humano, por lo que en él pudieran existir un poco más de 6 millones de polimorfismos (57), muchos de los cuales se encuentran en la base de datos de SNPs (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). En la actualidad se reportan 666'773,127 tipos de polimorfismos en el humano de los cuales 113'862,023 están validados (58) . Según su localización en el genoma, los SNPs se clasifican en: iSNP si están localizados en regiones intrónicas; cSNP en regiones codificantes (exones); rSNP en regiones reguladoras y gSNP en regiones intergenómicas. Los cSNP pueden estar representados por SNPs sinónimos (sSNP) o no sinónimos (nsSNP). Los polimorfismos pueden heredarse grupalmente (haplotipos), por lo tanto, vamos a obtener uno por cromosoma (57).

Dentro de los factores genéticos el más estudiado es el que se refiere a los alelos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Esta es una familia de genes ubicados en el brazo corto del cromosoma 6 en humanos, cuya función principal es la codificación de moléculas denominadas “antígeno leucocitario humano” (HLA) y son los responsables de presentar antígenos a los linfocitos T para la inducción de la respuesta inmunitaria (59) . En el caso de la AR, el HLA-DRB1, específicamente el alelo HLADRB1*04 y HLADRB1*01 está asociado como factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. Por otra parte, se han descrito una serie de polimorfismos en diferentes proteínas que están involucradas en la inmunopatogénia de la AR (55), por ejemplo, el polimorfismo C1858T del gen *Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22* (PTPN22) se cree que disminuye el umbral de activación de los linfocitos T y altera la función de la enzima *peptidylarginin-deiminase* (PAD), esto provoca una baja tolerancia hacia la citrulina, además de generar una conversión acelerada de aminoácidos hacia esta desencadenando una respuesta inmune (60).

Otros polimorfismos de genes asociados con la enfermedad incluyen a CTLA4 (rs3087243), STAT4 (rs7574865) y el gen del receptor de IL-6 (Asp358Ala y rs2228145) (34). También existen asociaciones específicas entre las variantes genéticas y la presentación clínica de la AR, por ejemplo: PTPN22 (C1858T), BLK (rs2736340), ANKRD55/IL6ST (rs6859219) se han asociación con la AR

independientemente del estado serológico, mientras que AFF3 locus 1 (rs116054), CD28 (rs1980422) y TNFAIP3 locus 3 (rs5029937 y rs5029939) se encuentran asociados solo con AR seropositiva, PRL (rs10440835) y NFIA (rs10489912) se asocia con AR seronegativa. Por otro lado, se han estudiado variantes genéticas que además de ser factores de susceptibilidad para desarrollar AR, también están ligadas a severidad de la enfermedad como lo son HLA-DRB1*0404, IL2AR (rs2104286) , DKK1 (rs1528873 y rs1896368), GRZB (rs8192916), MMP9 (rs11908352) y SPAG 16 (rs7607479), por el contrario, existen otros polimorfismos asociados solo a la severidad de la enfermedad, siendo el más común rs12212067 del gen FOXO3A (55). Asimismo, se encuentran genes que disminuyen el riesgo y formación de ACPAs, el más común es el alelo HLA DRB*1301 que parece ser un factor protector para la enfermedad en su variante seropositiva (34). Existen secuencias de aminoácidos que son reconocidas por el sistema inmune comportándose como sitios de unión a anticuerpos, a estos sitios se les conoce como epítomos compartidos, los cuales al interactuar con algún factor ambiental como el tabaco o la contaminación ambiental, se puede generar un ambiente de baja tolerancia a la citrulina, provocando una producción de autoanticuerpos en contra de este aminoácido culminando en una respuesta autoinmune (61).

EPIGENÉTICOS

La epigenética es considerada como un puente entre el genotipo y fenotipo. Russo *et al*, la definen como: "el estudio de cambios en la función génica heredables mitótica o meióticamente que no pueden ser explicados por cambios en la secuencia de ADN", en cambio King *et al* lo resumen de la siguiente forma: "la epigenética es el estudio de los mecanismos por medio de los cuales los genes ejercen sus efectos fenotípicos". En otro sentido, la epigenética se refiere al estudio de los procesos que regulan la actividad génica por medio de modificaciones postraduccionales, la metilación del ADN o cambios cromatínicos, como las modificaciones de histonas. Los factores epigenéticos modifican la expresión de genes sin alterar la secuencia del ADN (62).

Los factores epigenéticos asociados con la actividad de la AR, por ejemplo la asociación de una presentación más agresiva de AR y cambios en la acetilación de

la histona o en la metilación en regiones del genoma de los fibroblastos similares a sinoviocitos (FLS), estas últimas son células que se encuentran en contacto íntimo con algunas articulaciones de los pacientes con una presentación agresiva de la enfermedad (55) . En AR estas células hipermetilan y esto está asociado con una inflamación más acelerada de la articulación, se dice que esta acción es única para AR, ya que un estudio comparativo con osteoartritis reflejó que estos últimos no presentaban hipermetilación(35). Los factores epigenéticos pueden servir como apoyo para que el factor ambiental ejerza efecto en la actividad celular, un ejemplo de ello es en los fumadores, los niveles de metilación de la cromatina en este tipo de personas están más altos en pacientes con ACPA positivos y que portan el alelo HLA-DRB1, en contraste con los que no cuentan con este alelo. Esta diferencia en la metilación no se observa en los pacientes con AR que no fuman (55).

SEXO

En general, las mujeres tienen de dos a tres veces más riesgo de padecer AR que los hombres. Una de las razones atribuidas a este hecho es por la estimulación que ejercen los estrógenos en el sistema inmune. En mujeres nulíparas, con síndrome de ovario poliquístico, menopausia temprana y preeclampsia tienen un riesgo aumentado para desarrollar AR. Algunos estudios indican que los índices de AR parecen aumentarse en los primeros 2 años posteriores al parto, aunque no se sabe si este fenotipo está relacionado con cambios en los niveles hormonales como la prolactina u otros factores como transmisión de células/DNA del feto a la madre (microquimerismo). Por otro lado, existen factores protectores femeninos como el embarazo, la lactancia, el uso de remplazamiento hormonal y la anticoncepción hormonal a largo plazo (>7 años) (34).

MICROBIOTA

Las enfermedades periodontales también están asociadas con el incremento de riesgo para desarrollar AR. En este sentido, Schmikler *et al.* reportaron la asociación entre el desarrollo de AR y condiciones de higiene oral. Se ha establecido que lo que influye en esta asociación es la presencia de determinadas bacterias, por ejemplo, *Porphyromonas gingivalis*, que es la más común en este tipo de afecciones. Se ha reportado que esta bacteria expresa la PAD, por lo que puede

citrulinar proteínas del hospedero y como consecuencia inducir la producción de anticuerpos anti-CCP (63). Por otra parte, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, produce una toxina que aumenta el calcio en los neutrófilos, lo que se ha asociado con una baja tolerancia a la citrulina por lo que también influye en la etiología de la enfermedad (64). Se ha hipotetizado que el tabaco podría ser un factor coadyuvante para el aumento de dichas bacterias en la mucosa oral de los pacientes con AR (64).

Además de la microbiota oral, la intestinal también presenta cambios en los pacientes con AR, la cual está reducida en cantidad y variedad respecto a la población que no presenta AR. Se ha postulado que esta reducción contribuye a que se colonice principalmente por *Actinobacteria*, la cual se ha asociado con el desarrollo de la AR. Por otra parte, *Prevotella copri* parece también estar asociada con la presencia de enfermedad temprana, ya que los niveles intestinales de esta bacteria están elevados en pacientes con AR de reciente inicio comparados con pacientes con AR establecida o los que no tienen la enfermedad. Asimismo, los virus juegan un papel interesante en la enfermedad, ya que por ejemplo, la infección por *parvovirus B19* o por el virus de Epstein Barr se han asociado con el desarrollo de AR (55).

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

FUMAR TABACO

El fumar tabaco aumenta el riesgo de padecer AR e incrementar la actividad de la enfermedad. De manera más específica el fumar se relaciona con la presentación seropositiva de la AR. En fumadores que consumen 20 cajetillas por año se duplica el riesgo a desarrollar AR comparados con los que no fuman. De esta manera, fumar tabaco representa del 20% al 30% de los factores de riesgo ambiental para AR (34). Lo anterior es debido a que el humo de tabaco estimula la actividad de la PAD tipo IV, una enzima que se encarga de las modificaciones post-traduccionales, la cual genera nuevos epítomos citrulinados, lo que estimula la producción de autoanticuerpos contra este aminoácido (7).

AGENTES OCUPACIONALES

La exposición al polvo de sílice y la contaminación del aire producida por las industrias se ha asociado con la presentación de AR seropositiva. También se encontró asociación en agricultores que tenían contacto con pesticidas organoclorados, personal que tiene contacto con concreto, polvo de cemento y trabajadores de electrodomésticos (63). En un estudio realizado con bomberos y personal de emergencias que se expusieron al polvo ocasionado por el derrumbe del *World Trade Center* en *New York* en el 2001, que contenía cemento, sílice, asbesto, fibra de vidrio, se encontró un aumento en la presentación de enfermedades autoinmunes, principalmente AR (65).

OTROS

Se ha sugerido que un índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m² y la obesidad a expensas de grasa mesentérica está asociado con la AR (55), sin embargo, el nivel de evidencia es baja, por lo que se necesitan más estudios para sustentar o rechazar esta asociación (34). Por otra parte, en nuestro país, se detectó un aumento en la prevalencia de la enfermedad en poblaciones de bajo nivel socioeconómico y educacional considerando que esta asociación pudiera deberse a una baja accesibilidad a los servicios de salud y de tratamiento (8). El consumo alto de proteínas, hierro, azúcar, sal, carnes rojas, una disminución en el consumo de vitamina D y antioxidantes está asociado a un aumento del riesgo de padecer AR. El consumo de alcohol moderado de manera crónica, considerado en algunos estudios la cantidad de 1 a 2 tragos al día, disminuye el riesgo a presentar AR principalmente la variante seropositiva. En general una dieta saludable disminuye el riesgo a presentar la enfermedad, la inclusión de omega 3 ha presentado una disminución del riesgo para desarrollar la enfermedad. A partir del 2015 se está llevando a cabo un ensayo preventivo para AR utilizando atorvastatina, debido a las acciones inmunomoduladoras benéficas que esta presenta (34).

FISIOPATOLOGÍA

La AR es una enfermedad sistémica y varios de sus procesos ocurren fuera de la articulación, aunque la sinovia juega un papel importante. Se considera que la patogénesis de la enfermedad inicia años antes de que sea clínicamente observable o perceptible por el paciente, ya que la presencia de anticuerpos anti-CCP, FR y citocinas proinflamatorias pueden detectarse en la circulación hasta 10 años antes de que aparezca la sintomatología, sin embargo, existe la presentación aguda de la enfermedad, que involucra una respuesta más rápida y agresiva. Se ha aceptado que el punto inicial de la patogénesis es la respuesta autoinmune contra proteínas citrulinadas presentes en ciertas articulaciones, desencadenada por la conjunción de los factores de riesgo, los cuales generan un estado de pérdida de tolerancia a la citrulina. Por lo tanto, la presencia de anticuerpos anti-CCP, FR y la clínica son tomados en cuenta como elementos para el diagnóstico temprano (55).

La citrulina, detectada como autoantígeno, es presentado por las células dendríticas y macrófagos en el MHC a los linfocitos T, que son estimulados por una señalización de estas células a través de CD80/86, lo que lleva a la producción de IL-12 e IL-23, involucradas en la diferenciación de los linfocitos TH0 a TH17 (principal subpoblación observada en la AR) y a TH1. Este último produce citocinas como IL-2, IL-12, IL-18, IL-27 e interferón gamma (IFN- γ) que estimulan a las células dendríticas, macrófagos, células NK y linfocitos T citotóxicos para seguir generando señales que promuevan y mantengan el proceso inflamatorio. Los linfocitos B, que son estimulados por el antígeno y por señales proporcionadas por los linfocitos T, maduran a células plasmáticas que migran al exterior de la agrupación linfocítica y son los responsables de la producción de FR y anticuerpos anti-CCP. Los linfocitos TH17 generan daño articular mediante dos vías: 1) produciendo IL-17, que interviene en la diferenciación de osteoblasto a osteoclasto mediante la estimulación a través del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK), lo que promueve la resorción del cartílago y ósea y 2) mediante la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que representa la molécula central en la inmunopatología de

la AR y ha sido objetivo principal de muchos fármacos para tratar la enfermedad (66)

El TNF- α es una citocina proinflamatoria secretada principalmente por monocitos y macrófagos, aunque otras células son capaces de producirla como los linfocitos, basófilos, eosinófilos, NK, células T, células de Kuppfer células B, astrocitos, queratinocitos y células tumorales del colon, cerebro y mama (67). La síntesis de TNF- α puede ser inducida por virus, parásitos, bacterias, células tumorales, isquemia, trauma e irradiación, así como por citocinas como el interferón (IFN)- γ , IL-1, IL-2, Factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos (GM-CSF), factor activador de plaquetas (PAF) y el propio TNF- α (68). Las funciones de TNF- α dependen de la unión a sus receptores TNFR1 (55 kDa) y TNFR2 (75 kDa). La excesiva o inapropiada señalización a través de éstos puede provocar reacciones inflamatorias graves y lesión tisular (69). Después de la interacción con sus receptores, se induce la producción de IL-6, IL-8, IL-1, IL-18, entre otras, por fibroblastos sinoviales; que ejercen un papel destructor a nivel del cartílago y hueso (70).

El TNF- α también estimula a los fibroblastos sinoviales para que produzcan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) quien activa a las células endoteliales y provoca la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) sin drenaje linfático, lo que provoca acumulación de líquido favoreciendo la exacerbación del edema (7). Por otra parte, el TNF- α y la IL-6 promueven también a la producción de MMP, óxido nítrico y prostaglandina E2 los cuales se encargan de la destrucción del cartílago (66). Dentro de los productores de MMP, los sinoviocitos tipo fibroblasto caderina-11+ FLS se consideran como el principal tipo celular que promueve la producción de MMPs y de citocinas al igual que la mayoría de las vías antes descritas. Estas enzimas y el infiltrado celular se encuentran elevados en pacientes con AR en comparación con los que tienen osteoartritis (OA). Por otra parte, muchos de los inhibidores de las MMPs también se encuentran presentes en la sinovia, pero su cantidad es insuficiente para impedir el daño articular y óseo (55).

Las erosiones óseas se deben en gran parte a la maduración y activación de los osteoclastos, estimulados tanto por células T y por el TNF- α . La respuesta hormonal encargada de la osteoclastogénesis : la hormona paratiroidea , péptido relacionado de la hormona paratiroidea , 1, 25-dihidroxi vitamina D3, prostaglandina E2, IL-1, IL-6, el factor inhibidor de la leucemia, Oncostatina M, la prolactina y los corticosteroides conducen a la interacción entre RANKL y RANK, lo que culmina con resorción ósea a través de la diferenciación a osteoclastos (7), estos últimos producen proteasas como la catepsina K que degradan la matriz ósea mineralizada (55). Toda la señalización involucrada en la osteoclastogénesis y consecuentemente en el daño óseo-articular, necesita la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) (7).

La familia del NF- κ B constituye una clase de factores de transcripción pleiotrópicos que actúan como reguladores centrales para muchos genes. Estos participan en el desarrollo, formación, progresión y apoptosis de tumores. El NF- κ B tiene además un papel en la respuesta inmune e inflamatoria debido a que es un factor transcripcional, del que se ha descrito que presenta una actividad elevada en sitios de inflamación en diversas enfermedades. Este factor puede inducir la transcripción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, moléculas de adhesión, MMP, Cox-2 y óxido nítrico sintetasa (iNOS) (71). La familia *NF κ B* / Rel incluye *NF- κ B1* (p50 / p105), *NF- κ B2* (p52 / p100), p65 (RelA), RelB y c-Rel, la mayoría de estos tienen la capacidad de heterodimerizarse u homodimerizarse, a excepción de RelB, siendo la forma activa más frecuente el heterodímero conformado por las subunidades p50 o p52 y p65 la cual posee los dominios de transactivación que le confiere la capacidad de inducir la expresión génica (72).

La expresión de NF- κ B puede otorgar especificidad de sitio y evento dando un estímulo particular, por ejemplo, la expresión de colagenasa inducida por IL-1 en sinoviocitos se activa principalmente por homodímeros p50 que se adhieren a un sitio de unión de tipo *NF κ B* crítico (73), asimismo las subunidades p50 y p65 forman parte de la producción de IL-6 en la AR (74), además la activación de p65 por

trombina regula la expresión de ICAM-1 en células endotelial (75), por lo anterior es que los heterodímeros p50 y p65 están íntimamente implicados en la activación de genes inflamatorios como IL-1 o TNF- α en monocitos humanos (74).

Debido a la importancia del *NF-kB* en esta fisiopatología, en esta investigación se busca la asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-KB* con la AR. Diversos estudios se han realizado para encontrar la relación de esta variante genética sobre todo con diversos tipos de cáncer, tomando en cuenta de que es un modulador protagonista en las cascadas de la inflamación, angiogénesis tumoral, anti-apoptosis y proliferación celular. Por lo cual despierta gran interés para poderlo estudiar en conjunto con la enfermedad (76).

TRATAMIENTO

En la búsqueda de que el paciente tenga la menor destrucción articular posible, el tratamiento debe implementarse de manera temprana. Este consiste no solo de tratamiento farmacológico, sino también de educación al paciente con respecto a su enfermedad, terapia física y ocupacional para llevarlo a una total incorporación laboral y a la vida cotidiana. Su manejo se divide en tratamiento farmacológico (modificadores de la enfermedad y no modificadores de la enfermedad) y no farmacológico (rehabilitación y educación) (77).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

Durante las últimas 2 décadas, el manejo de pacientes con AR ha cambiado considerablemente. Puesto que ningún tratamiento cura la enfermedad, su objetivo se basa en el alivio de los síntomas, prevención del daño estructural, limitación de la discapacidad y mantenimiento de la remisión. Una vez instaurado el tratamiento se lleva un control de la actividad de la enfermedad con alguna de las herramientas estandarizadas, mencionadas anteriormente, durante 1-3 meses. Esto para ajustar la dosis en la que se logre la remisión o por lo menos una baja actividad inflamatoria (47). Con la llegada de la farmacología biotecnológica se dio un gran salto en el manejo de enfermedades crónicas incapacitantes. De esta biotecnología se

desarrollaron los fármacos biológicos que ofrecen en casos particulares menos toxicidad y mejores resultados que los tratamientos convencionales en AR (20).

El tratamiento farmacológico para AR se puede dividir en tres familias: fármacos de acción lenta moduladores de la enfermedad sintéticos clásicos (FAMEsc), FAME biológicos (FAMEb) y FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd o *targeted*). Como ejemplo en la primera familia se puede integrar el Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina y sales de oro. En la segunda se incluyen 5 agentes antagonistas del TNF, un bloqueador de la co-estimulación del linfocito T, un agente deplecionante de linfocitos B y un antagonista del receptor del IL-6. En la última familia se integran moléculas capaces de inhibir la vía de señalización a través de *Jankus kinase-signal transducer and Activator of Transcription* (JAK-STAT) (78).

Por otra parte, en nuestro país se le denomina biocomparable aquel fármaco biotecnológico no innovador que ha demostrado ser biocomparable, en términos de seguridad, calidad y eficacia, al medicamento biotecnológico de referencia a través de las pruebas establecidas en el marco regulatorio nacional, en el resto del mundo se les conoce como biosimilares. Cabe mencionar que estos medicamentos son también biológicos, con la única diferencia de que los biológicos se crean primero y con la pérdida de la patente se forman réplicas. El descubrimiento de nuevos medicamentos otorga un panorama más claro sobre el tratamiento, sin embargo, algunos de los utilizados aún están a prueba por lo que su verdadera eficacia y eficiencia se reflejará en unos años más (20).

Según el Colegio Mexicano de Reumatología y la actualización de la Guía Mexicana debe de utilizarse un FAME tan pronto como se diagnostique la enfermedad, de todos el de primera línea es el Metotrexato (23). Sin embargo, la combinación de un FAMEb y metotrexato ha tenido mejores resultados tanto en sintomatología como radiográficos, en la cual demuestra una disminución del avance en el daño articular en comparación con metotrexato solo o FAMEb solo. Existe evidencia de una ligera mejoría en la evolución de los pacientes con actividad temprana de la enfermedad en los que se utiliza un biológico como monoterapia comparado con metotrexato

(79). En México se dispone actualmente de tres biocomparables de Infliximab y uno de Etanercept, aunque se estima que en el próximo año se podrá disponer de biocomparables de Adalimumab y Rituximab, lo que quiere decir que se tendrán en disponibilidad terapéutica 13-14 FAMEb y 2 FAMEsd (78). Una de las metas a mediano plazo es lograr que, en los primeros 3 meses de iniciado los síntomas sugestivos de la enfermedad, todos los pacientes sean evaluados por un reumatólogo, de modo que en este periodo se logre iniciar con los FARME. La ELUAR conceptualiza a este periodo como “ventana de oportunidad” otorgando mejor calidad de vida a los pacientes y la prevención de mayor daño articular (78).

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO NO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

Son aquellos grupos de medicamentos que su única función es mejorar la sintomatología, sin embargo, no intervienen en ninguna vía del proceso de la enfermedad. Este grupo lo conforman los analgésicos-antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los esteroideos. Estos medicamentos si bien en un principio apoyan a disminuir la sintomatología, nunca sustituirán a los FAME, por lo que usarlos como monoterapia es un gran error para cuidar la calidad de vida del paciente. Dentro de los AINES se encuentran una gran variedad de fármacos, sin embargo, su administración debe de ser individualizada para cada paciente, cuidando siempre su seguridad y además gastro protección. Dentro de los esteroideos los más utilizados son la prednisona y prednisolona. La ELUAR recomienda la utilización de estos medicamentos junto con los FAME siempre que sea posible, sin embargo, deben limitarse a máximo 6 meses y posteriormente disminuir la dosis, siempre que sea clínicamente posible, para evitar efectos adversos. El uso de los antiinflamatorios esteroideos está justificado al comienzo del diagnóstico para prevenir el progreso del daño estructural en lo que da tiempo a que los FAME ejerzan su acción. Su administración conjunta logra una disminución del daño de un 50% corroborado radiológicamente (77).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Además del buen diagnóstico y del apego al tratamiento, el paciente con AR se debe manejar de manera integral en el que se incluya a la educación del paciente y familiares, reposo, ejercicio físico y rehabilitación (77).

EDUCACIÓN

Para esto se necesita la colaboración y disposición conjunta entre el médico y el paciente. Como inicio se necesita la aceptación de la enfermedad, a lo que se suma la disponibilidad de la familia para colaborar, con lo que se la capacitación del paciente, para que aprenda a vivir con la enfermedad, lo que lo transforma en un colaborador activo en su tratamiento y toma de decisiones (77).

REPOSO Y EJERCICIO

No se recomienda el desuso de la articulación afectada debido a que la falta de uso puede provocar pérdida de movilidad y atrofia muscular. El ejercicio aeróbico, isotónico, isométrico y de fortalecimiento realizados 1 o 2 veces por semana apoyan previniendo el deterioro muscular, aumentando la función y flexibilidad, dándonos un arco de movimiento articular más amplio por disminución del dolor (77).

REHABILITACIÓN

Esta consiste en la evaluación, prevención y tratamiento de la discapacidad. Todo esto para mantener o devolver el mayor grado de funcionalidad articular, lo que logra que el paciente sea lo más independiente posible en sus actividades. Las funciones principales en la rehabilitación es manejar las consecuencias mecánicas de la enfermedad y prevenir que se siga deteriorando. Todas estas medidas son con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente y pueden ser tanto invasivas (prótesis) como no invasivas (técnicas terapéuticas, ortesis y ejercicios). Como técnicas terapéuticas se puede incluir la termoterapia entendida como el uso de calor o frío de manera seca o húmeda con fines terapéuticos, la estimulación eléctrica transcutánea aplicando una onda eléctrica por medio de un dispositivo en una articulación sobre todo cuando se acompaña de una neuropatía, prótesis o

férulas para inmovilizar de manera parcial disminuyendo el dolor de la articulación (77).

La necesidad de aumentar la investigación sobre biomarcadores de actividad de la enfermedad, pronósticos, de respuesta a algún manejo en específico, es alta. De esta se podrá identificar grupos de riesgo y genotipos de pacientes que puedan verse beneficiados con algún tratamiento en particular, para en conjunto sumar esfuerzos y mejorar las condiciones de vida de los pacientes sobre todo colaborar con la disminución de la discapacidad y el costo de la enfermedad (78).

BIOMARCADORES GENÉTICOS Y SALUD PÚBLICA

Los biomarcadores miden la interacción entre un ser vivo (en este caso humanos) y un agente, químico, físico o biológico, por medio del cual se pretende evaluar la respuesta del organismo hacia dicho agente a nivel celular o molecular. La respuesta va a depender de la carga genética y de las características biológicas adquiridas por la persona, lo que da como resultado una respuesta del organismo o puede no tener ningún efecto.

Los biomarcadores podemos clasificar en tres tipos: Biomarcador de exposición: evalúa la presencia de una sustancia exógena o un metabolito en el organismo debido a una exposición; Biomarcador de efecto: evalúa el resultado de una interacción con un agente externo, ya sea a nivel bioquímico o fisiológico; y Biomarcador de susceptibilidad: indica la capacidad heredada de un organismo a otro para responder a un agente externo, donde los polimorfismos forman parte importante en esta clasificación. Con la información obtenida por parte de los biomarcadores de susceptibilidad se puede llegar a obtener un diagnóstico adecuado, la prevención efectiva, crear y evaluar nuevos tratamientos e identificar grupos especiales que no responden a manejos habituales. Gracias al desarrollo tecnológico y científico, los biomarcadores genéticos son cada vez más específicos, lo que permite generar estrategias y políticas para mejorar las condiciones de vida

de los pacientes disminuyendo su morbi-mortalidad (80). La genómica como disciplina encargada del mapeo, secuenciación y análisis de los genomas permite visualizar a fondo desde su rama estructural y funcional la relación entre los procesos biológicos de salud enfermedad y las variaciones de genes (en los que se incluyen mutaciones y polimorfismos), que son clave importante para comprender, diagnosticar, manejar y prevenir enfermedades. Uno de los grandes retos de la genómica es establecer la relación entre los cambios genéticos y el comportamiento de la enfermedad desde la clínica hasta su respuesta terapéutica, a través de la generación de diversos marcadores que pueden llegar a ser incluso pronósticos o dar pie a nuevos blancos de tratamiento (81).

Con el Proyecto Genoma Humano se atrajo la atención hacia la investigación genómica para beneficio de la salud. En primer lugar se potencializó la vigilancia en defectos del nacimiento, posteriormente tras la evidencia proporcionada por los programas piloto facilitados por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) efectuados en los estados de Michigan, Minnesota, Oregon y Utah se produjo evidencia sólida de la viabilidad de programas de genómica en Salud Pública, a tal grado que ya existe una Oficina de Genómica de Salud Pública en el CDC que proporciona materiales para implementar intervenciones basadas en evidencia, que muestran cómo construir mejoras en el registro de información, estrategias para desarrollar coberturas de servicios clínicos, diseñar indicadores de vigilancia para observar su impacto en la salud y como difundir dicha información a profesionales de salud, responsables políticos y público en general (82)

En México, a partir del desarrollo genómico, se realizó un consorcio entre instituciones para impulsar la investigación en este rubro, lo que ha dado como resultado la creación del Instituto de Medicina Genómica en el 2004, con el propósito de poder prevenir patologías que aquejan al país e implementar tratamiento oportuno y más efectivo para poderlas combatir, y disminuir el gasto de manejo de las enfermedades. A través de un nuevo enfoque de genómica poblacional se pretende predecir la susceptibilidad de las personas a diversas patologías, con el

fin de implementar estrategias preventivas y terapéutica adecuada a nuestro contexto genético mexicano. Sin duda es un área que en México hace falta explotar y que, a medida que exista financiamiento adecuado y apoyo en recursos humanos, las investigaciones generadas ayudarán a fortalecer el conocimiento del genoma mexicano y poderlo llevar al bien social, poder justificar su manejo a través de estudios costo-beneficio que proporcionen evidencia para aceptar su implementación, con el propósito de poderlo traducir en mejoras en salud y ahorro económico (83).

El termino Genómica en Salud Pública fue acuñado por la CDC después de detectarse variantes genéticas que impactan en la salud pública. Estos hallazgos han permitido la creación de numerosas pruebas para detección de diversas patologías, con el propósito de poder llegar al componente genético significativo de las enfermedades crónicas que más aquejan al planeta, con el fin de disminuir tanto la morbilidad y en consecuencia la mortalidad derivada de dichas enfermedades, traduciéndose en un menor costo para su control (84). La genómica en salud pública evalúa el efecto y la interacción de los genes y el ambiente sobre la salud de la población, trabaja en conjunto con la epidemiología para establecer la relación entre el ambiente y la aparición de enfermedades en el ser humano. Forma así una disciplina denominada epidemiología genética, la cual combina las funciones de estas dos disciplinas para analizar la variación genética de las poblaciones humanas y su interacción con factores ambientales como producto de enfermedades. Este nuevo abordaje de la epidemiología permite detectar poblaciones en riesgo que son susceptibles a determinados factores y que tienen un porcentaje mayor de presentar alguna enfermedad o varias (81).

El departamento de genómica en Salud Pública de la CDC, además, tiene identificadas recomendaciones para la aplicaciones genéticas y genómicas en las funciones esenciales de salud pública, por ejemplo, en la función número 1, se tiene identificada la colaboración con utilizar una base de datos para controlar la salud de la población, en donde también se estudie la interacción gen medio ambiente. La función número 2, identifica la aportación en el estudio de la historia familiar para

identificar el riesgo de las personas, además de integrar registros electrónicos para mejorar la coordinación de la atención. En su función 3, contribuye a poder otorgar una mejor educación genómica a la población, desarrollar planes de estudio en bachillerato para genómica, utilizar medidas de comunicación que puedan enseñar genómica a las comunidades en un lenguaje que les sea comprensible. En su función 5, identifica la aportación de poder promover la implementación de políticas que tengan como finalidad incrementar la accesibilidad de tecnología genómica, además, implementar políticas en donde la educación comunitaria pueda integrar los conocimientos de genética y genómica. En su función número 6, apoya a la implementación de políticas y directrices que regulen las aplicaciones genómicas, en donde se pueda asegurar la cobertura para las personas de alto riesgo. En su función número 7, identifica la aportación de poder garantizar la accesibilidad a los servicios genómicos. En su función número 8, en esta función la aportación que se hace es incorporar la genómica en los planes de estudio de las escuelas de medicina, enfermería y salud pública, además, poder ofrecer oportunidades para continuar con el estudio de la genómica en todos los niveles. En su función número 9, la genómica en salud pública aporta el incorporar y evaluar el test genómico, garantizando su eficacia, seguridad y ética. En sus funciones 10 y 11 la genómica en salud pública aporta recomendaciones para la aplicación de genética y genómica, centralizando los esfuerzos de la investigación traslacional, además, desarrolla agendas de investigación transdisciplinaria involucrando también a los miembros de la comunidad, coordinar a todos los sectores del sistema de salud para poder llevarles lo mejor de la relación entre las ciencias sociales de la salud pública y las ciencias duras como la genómica(85).

La genética de Salud Pública se apoya de la epidemiología genética, que de manera conjunta ayudan a mejorar la predicción de individuos en riesgo, diseñan e implementan intervenciones dirigidas, conocimiento más profundo sobre las diversas patologías que mejoran las estrategias de prevención, diagnóstico e intervención oportuna. Es decir, la Epidemiología Genética guía a la Salud Pública para crear recomendaciones y políticas en donde la prevención colonice como primera función. También, apoya por medio de las investigaciones de terapias

farmacológicas que ejerzan mayor efectividad en función a la composición genética (86). Por lo tanto, una enfermedad progresiva que desarrolla resistencia a los tratamientos podrá tratarse con terapias alternativas dirigidas a blancos específicos participantes en los mecanismos de resistencia (81).

Gracias a los estudios a gran escala de asociación de genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés), ha permitido la identificación de factores de riesgo genético para distintas enfermedades, ya que toma en cuenta marcadores del ADN, que determinan que genes están asociados de manera significativa con el riesgo de padecer una enfermedad (86). Los estudios de casos y controles son los más usados para estudiar la asociación de mutaciones con diversas enfermedades, así como para evaluar el papel que desempeñan estos marcadores genéticos con el origen de las enfermedades y determinar la función etiológica. Un estudio de asociación genética se diseña para determinar la relación que existe entre uno o más marcadores genéticos y la frecuencia o gravedad de un suceso en particular (81).

Todas estas disciplinas permiten que la genómica genere biomarcadores genéticos que también puedan funcionar como pruebas diagnósticas de enfermedades, proporcionar información pronóstica del curso de alguna enfermedad o predecir el riesgo de futuras anomalías en sujetos sanos. La misión y los objetivos de la genómica a través de los biomarcadores genéticos es la incorporación de los hallazgos y descubrimientos de la ciencia genómica a la práctica de la salud pública, lo que favorece una de las funciones que debe de cumplir esta última que es la mejora de las intervenciones diseñadas, diagnosticar, prevenir y controlar enfermedades que aquejen a la población y como efecto disminuir las inequidades sociales (81).

Debido a todo lo anterior, dentro de las investigaciones actuales sobre el uso de biomarcadores, además de su uso diagnóstico y de predictor de gravedad de enfermedad, también nos hemos encontrado con una adecuación del tratamiento acorde con su perfil genético, incluso la dosis adecuada vinculada a este. Con esto

se podría llegar a un punto tan importante, sobre todo en enfermedades complejas como la AR, en el que se podría reducir el riesgo de toxicidad, reacciones adversas que por lo común terminan en un fracaso terapéutico. Debido a los avances cada vez más notorios en las investigaciones genéticas, las nuevas tecnologías que han facilitado el estudio de los factores genéticos, han permitido que el precio de los análisis completos del genoma (incluyendo regiones exónicas, intrónicas, reguladoras) en la actualidad reflejen una disminución de precio, por lo que se las puede encontrar en un costo que ronda entre los US\$ 600-1000. Este tipo de estudios cada vez más accesibles, permitirá que el análisis completo del genoma pueda incorporarse a la historia clínica de los pacientes a un precio que pueda ser soportado por el sistema de salud (87).

Todo lo anterior se ve reflejado en un claro fenómeno que ha padecido la industria farmacéutica. En los últimos 12 años, si bien la inversión en investigación y desarrollo (I+D) aumentó al triple, en aprobación de nuevos medicamentos solo se manifiesta solo una tercera parte de lo que antes se aprobaba, todo esto porque la industria farmacéutica todavía le apuesta de manera mayoritaria en su modelo *blockbuster* de descubrimiento de medicamentos, en el que un mismo medicamento se les otorga a los pacientes de una patología. En este sentido existe la necesidad de desarrollar medicamentos que contribuyan al mejoramiento del paciente, considerando que no todos responden de la misma manera al tratamiento, de modo que el acompañamiento del estudio genético pueda llegar a formar parte del actuar clínico-terapéutico logrando un uso adecuado de los recursos en salud y a la mejora de la salud integral de las personas (87).

A pesar de la disponibilidad de muchos medicamentos y estrategias terapéuticas, una proporción considerable de pacientes con AR no responde a los agentes de tratamiento actualmente disponibles. Por ello, se deben abordar los desafíos en el manejo de pacientes con AR, y se deben identificar genes asociados a la enfermedad, que permitan una mejor individualización del tratamiento para obtener una mejor respuesta terapéutica, con ello disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (88). Este tipo de individualización de tratamiento

otorga una ventaja enorme en el combate contra la enfermedad, gracias esto se puede establecer una terapia específica a los pacientes sin tomar en cuenta una dinámica terapéutica estandarizada para la enfermedad en sí, un ejemplo específico de ello es la asociación de los pacientes que contaba con el marcador genético HLA-DRB1 y su superioridad en la respuesta clínica al manejarlos con adalimumab + metrotexato vs monoterapia con metrotexato, con el que se obtiene un ACR 70, este tipo de hallazgos le permiten al paciente iniciar un con tratamiento adecuado, un menor grado de lesión o discapacidad, que le permitirá desde el inicio de la terapia tener una mejora superior a cualquier otro tratamiento (89).

Conocer los marcadores genéticos vinculados con la gravedad de la enfermedad, otorgan una predicción del panorama clínico con el que puede cursar el paciente, bajo este punto de vista, estas investigaciones sirven como punto de partida para dianas terapéuticas, ya que funcionan como investigaciones iniciales cuyo fin es complementarse con otras investigaciones que tengan como objetivo encontrar el mejor tratamiento para los pacientes de acuerdo con los polimorfismos asociados. Existen estudios que engloban los hallazgos radiográficos encontrados con los pacientes que poseen un polimorfismo en común, en donde los resultados estadísticamente significativos han podido relacionar cuales variables polimórficas son las que presentan cuadros más graves de la enfermedad (90).

Como se mencionó anteriormente, el sexo femenino y una historia de AR en la familia incrementan notablemente el riesgo a padecer la enfermedad. La búsqueda de biomarcadores de susceptibilidad a la enfermedad tiene ventajas enormes sobre la calidad de vida de las personas, en primera instancia permite que los familiares con estos biomarcadores puedan mejorar sus estilos de vida disminuyendo los factores de riesgo que rodean a la AR, además, de se podría realizar un diagnóstico temprano de los pacientes, incluso antes de observarse un daño radiológico (91).

En las últimas dos décadas, costo de la atención médica directa del paciente con AR se ha elevado a US\$ 12,509 anuales, sin embargo, en los pacientes que recibieron biológicos el costo directo total fue de US\$36,053, esto lo debe tener en

cuenta la gerencia en salud, ya que si lo comparamos con el costo anual directo de los pacientes con diabetes mellitus, este último se queda corto con US\$14,732, incluso pacientes con esclerosis múltiple con US\$23,195, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de US\$1,681 a US\$ 10,812, esto considerando dólares del 2015 (92). Los principales predictores de costos directos más altos fueron el uso biológico y mayores puntuaciones de HAQ-DI al inicio (93).

En lo que compete a gastos indirectos, estos se miden en mayor cantidad por la pérdida laboral que ocasiona la discapacidad de la enfermedad, que se caracteriza por una tasa de discapacidad varias veces por encima de la población en general. Si bien el uso de biológicos aumenta el costo directo de la enfermedad atribuible al medicamento, estos pacientes presentan una disminución de la gravedad de la enfermedad y un aumento en su productividad laboral, lo que conlleva a una retribución económica en el sistema sanitario que pudiera ser considerada en un futuro para aumentar el acceso a estos medicamentos aun siendo de un costo elevado, siendo esta una estrategia gerencial en salud que pudiera ser utilizada como política de medicamentos para este tipo de pacientes (94).

ANTECEDENTES

Diversos investigadores han establecido la asociación del NF- κ B con la de AR, entre ellos, Han *et al.* (1998) observaron que un aumento de la unión del *NF- κ B* al ADN antecede al agravamiento de las manifestaciones de la AR(71). Por otra parte, Franzoso *et al.* (1997), registraron que en ratones con AR inducida la expresión de NF-KB se encuentra estrechamente relacionada con la enfermedad(95), además, Senol *et al.* (2010) notaron que la sobreexpresión de NF-KB en pacientes con AR incrementa el reclutamiento de células inflamatorias, así como la producción de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α (96).

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, CONRICyT y Science Direct sobre las investigaciones realizadas en los últimos 5 años correspondiente al polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF- κ B*, todos los estudios que hay al respecto lo relacionan como un modulador primordial en la cadena inflamatoria, lo cual es de suma importancia como elemento a tomar en cuenta para el pronóstico de la investigación. Los resultados de la búsqueda fueron los siguientes:

Katarzyna Bogunia-Kubik *et al.*, a analizar las posibles asociaciones entre los polimorfismos miR-146a- 3p (rs2910164, G[C] y *NF κ B1* (rs28362491, ins/del ATTG) y la expresión miR-146a-5p en el suero de los pacientes en relación con el resultado clínico del tratamiento, así como la predisposición a la AR en una población polaca. Se realizó genotipado en 111 pacientes y 130 individuos sanos para el nivel de expresión sérica de miR-146a-5p. Los pacientes portadores del genotipo ins/ins de *NF κ B1* se caracterizaron por una peor respuesta al tratamiento con TNFi (p .0,023). Estos resultados apoyan la hipótesis de que el miR-146a podría estar involucrado en la patogénesis de RA e implican que el polimorfismo miR-146a-3p puede estar asociado con los niveles de miR-146a-5p en suero después del tratamiento anti TNF-a(97).

Katarzyna G. eburra *et al*, investigaron polimorfismos genéticos de los genes TLR2, TLR4, TLR9 y NF- κ B1 para evaluar sus asociaciones con la susceptibilidad, progresión y respuesta a la terapia anti-TNF. Un grupo de 110 pacientes con AR y 126 individuos sanos fueron genotipados para TLR2 (rs111200466), TLR4 (rs4986790, rs4986791), TLR9 (rs5743836, rs187084) y *NF- κ B1* (rs28362491). Se observó una respuesta más eficaz al tratamiento anti-TNF en pacientes con el gen *NF- κ B1* (p - 0,047), mientras que para los homocigotos TLR9-1486 T, el tratamiento fue ineficaz (p - 0,018)(98).

En relación con otras patologías inflamatorias, Arisawa Tomiyasu, *et al*, estudiaron la asociación entre el polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF- κ B* con la relación edad- metilación de los genes p14ARF, p16INK4a, CDH1 y DAPK en pacientes japoneses infectados con *Helicobacter pylori*. Se encontró que el polimorfismo estuvo asociado significativamente con la metilación de tres de estos genes CIHM (OR, 4.16; 95%CI, 1.14-15.3; p=0.031) y DAPK (OR, 5.35; 95% I.C. 1.17-24.5; p=0.031) y CDH1 (OR, 2.91; 95% I.C., 1.02-8.30; p=0.046) (90).

Por otra parte, Mhod Suzairi, *et al*, investigaron la asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF- κ B* con incremento del riesgo a padecer cáncer colorrectal en pacientes de Malaysia. En este estudio se demostró que este polimorfismo se encontraba significativamente elevado en los casos comparados con los controles, por lo que es un factor de riesgo para padecer cáncer colorrectal (OR=2.42, 95% I.C. = 1,24-4.73 P<0.01) (100).

Mishra Avshesh, *et al*, describieron la asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF- κ B* con la disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria. En este estudio se encontró una asociación significativa con el polimorfismo y el riesgo de padecer disfunción ventricular izquierda (p 0.007, 95%, OR= 2.34, I.C. 1.05 – 5.25) (101).

Li Pengchao, *et al*, estudiaron la asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF- κ B* con cáncer de vejiga en población china. En este estudio se encontró una asociación con el polimorfismo y el riesgo de padecer cáncer de vejiga (OR = 1.92,

95% I.C. =1.42 – 2.59), el incremento del riesgo fue mayor en los sujetos mayores de 65 años (OR = 2.37, 95% I.C. =1.52 – 3.70) (102).

Duan Wenyuan, *et al*, realizaron un metaanálisis sobre la asociación entre el polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-κB* y el riesgo a desarrollar cáncer. Se encontró una asociación significativa en carcinoma oral de células escamosas (OR=1.42, I.C. 95% =1.22-1.67 en el modelo recesivo, OR=1.67. I.C. 95%= 1.29-2.17 en el modelo dominante) y en cáncer de ovario (OR=1.59, I.C.95%=1.19-2.11 en el modelo recesivo y en el dominante OR=2.16, I.C. 95%=1.44-3.24) (103).

Avshesh Mishra, *et al*, investigaron acerca de la predisposición genética para disfunción del ventrículo izquierdo. En este estudio se demostró que el polimorfismo tiene una asociación con disfunción del ventrículo izquierdo en comparación con los pacientes que no lo tienen y el grupo control (p=0.013, OR=2.01 , 95% I.C. 1.06-3.82) (104).

Li Xiyi, *et al*, descubrieron la asociación entre el polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-κB* y el incremento a padecer osteosarcoma en la población china de Han. En este estudio se encontró un incremento del riesgo de padecer osteosarcoma asociado al polimorfismo (OR 1.60 I.C. 95% =1.04-2.47) (105).

Yenmis G., *et al*, estudiaron la asociación de este polimorfismo con riesgo a padecer la enfermedad de Behcet (una enfermedad sistémica inflamatoria autoinmune crónica) en la población turca. El estudio cuenta con 89 casos y 190 controles en los cuales se encontró que la población con este polimorfismo tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Behcet (p=.003, OR= 2.557, I.C. 95% =1.477-4.428) resultando una asociación estadísticamente significativa (106).

Liu, Yehua, *et al*, estudiaron la asociación del polimorfismo y la asociación de padecer carcinoma nasofaríngeo. En este estudio fueron reclutados 906 casos y 1072 controles libres de cáncer procedentes de la ciudad de Guangzhou. En este estudio se demostró una asociación significativa (OR = 1.30, 95% I.C. = 1.09–1.55, and P =0.028) (107).

Finalmente Gautam Amar, *et al*, realizaron un estudio el cual asocia al polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-κB* con niveles de biomarcadores inflamatorios y la susceptibilidad de padecer nefropatía en pacientes diabéticos provenientes de indios asiáticos (OR= 1.91, I.C.95%=1.080-3.386, p=0.025) (108).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La AR es una enfermedad autoinmune, articular, inflamatoria y crónica, la cual se complica con manifestaciones extra-articulares. En los últimos años, con el aumento de la población longeva debido a la esperanza de vida, su prevalencia ha ido en aumento, además del incremento en la exposición a los factores de riesgo para dicha patología, como el uso de tabaco. México sobrepasa la media mundial en prevalencia de AR (1.6% contra 1.0%), además de que poseemos a uno de los estados con mayor prevalencia a nivel mundial (Yucatán, con una prevalencia de 2.8%), aunado a que las manifestaciones clínicas de la enfermedad y por ende sus complicaciones se presentan a edades más tempranas en México que en los países vecinos del norte.

En la actualidad nuestro país está experimentando una modificación en su pirámide poblacional, en la que la porción gruesa de la estructura se va a ver reflejada por la población adulta joven, lo que se denomina bono demográfico. Dicho bono puede verse afectado por la AR, debido a que, en nuestro país, la patología se presenta comúnmente en la población de máxima productividad laboral. Con la falta de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno debido a las dificultades de captación del paciente por el sistema de salud, falta de capacitación de los médicos de primer contacto para su detección y falta de programas de salud para sensibilizar a la población con respecto a la patología, más de la mitad de los que padecen la enfermedad quedarían desempleados y con una discapacidad que les imposibilita, a temprana edad, laborar para llevar sustento a casa, lo que conlleva a la limitación de obtención del recurso y el consecuente empobrecimiento de esas familias.

El diagnóstico temprano, requiere de la identificación de biomarcadores de susceptibilidad a la enfermedad en nuestra población, que permitan la identificación de factores de riesgo, un tratamiento mucho más temprano y oportuno, lo que podría aumentar la calidad de vida de las personas con AR y su incorporación a la vida laboral y cotidiana sin, o con las menores, limitaciones. Por lo anterior, el establecimiento de nuevos marcadores genéticos de susceptibilidad en nuestra población, apoyarían sólidamente a la identificación temprana de pacientes, para lograr, en el futuro, actuar con mayor rapidez, tanto diagnóstica como terapéuticamente, con la finalidad de limitar en posible los daños e incapacidad provocada por causados por la enfermedad, lo que se reflejaría en mayor autonomía, productividad laboral y disminución de gastos de bolsillo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación de la artritis reumatoide y sus variables clínicas e inmunológicas con el polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de *NF-KB* en una población mexicana?

JUSTIFICACIÓN

Con el descubrimiento del genoma humano, y la subsecuente identificación de polimorfismos en él, se ha generado un gran panorama para identificar qué sujetos son genéticamente susceptibles a ciertas enfermedades, resistentes al tratamiento e incluso el descubrimiento de polimorfismos como factores de protección. Si se lograsen identificar las variantes genéticas que confieren riesgo en la población, se podría fomentar una buena prevención de las enfermedades a las que son susceptibles, así como determinar la respuesta a un tratamiento determinado, lo que impactaría en la calidad de vida de los pacientes y evitaría la discapacidad y mejoraría la calidad de vida, cotidiana y laboral.

La enfermedad se presenta en mayor proporción en la población adulta joven con predominio en mujeres, lo que representa las edades de máxima productividad laboral, esto, además de todos los factores ya mencionados, genera un alerta considerable en nuestro país, puesto que la pirámide poblacional de se encuentra con su grosor en este rango de edades como las que representan la mayoría de la población en estos momentos, esto puede ocasionar un incremento significativo en la incidencia de casos en nuestro país.

Aunado a esto, en México la prevalencia de la AR se encuentra por arriba de la media mundial, además, contamos con uno de los estados con mayor prevalencia a nivel mundial (Yucatán) y debemos de tener en consideración que la enfermedad se presenta en mayor severidad y a edades más tempranas que los países del norte. En nuestro país más de la mitad de los pacientes que van en busca de ayuda diagnóstica-terapéutica ya manifiestan daño articular por la enfermedad, las limitantes diagnósticas, la falta de tratamiento oportuno y la lentitud en la derivación al reumatólogo ocasionan que las personas con la enfermedad tengan un panorama un tanto sombrío en la mejora de su sintomatología, considerando además que esto se refleja en pérdida de trabajo, cambio de puesto de trabajo, incapacidades y pensiones que evolucionan en empobrecimiento en más de la mitad de los pacientes. Hoy día la causa de muerte más común en estos pacientes es por problemas cardiovasculares producto de la enfermedad, que termina con la vida de las personas a temprana edad. Aunado a las limitaciones económicas por la discapacidad más de la mitad de los pacientes padecen depresión y un tercio depresión mayor lo que agrega un grado más de complejidad al momento de poder tratar a los pacientes por el estado anímico en el que se encuentran producto de la discapacidad y de las comorbilidades que se le agregan.

La enfermedad es tan discapacitante que se encuentra por encima de las enfermedades crónico degenerativas como diabetes e hipertensión y casi equiparándose con la IRC, además, su manejo terapéutico resulta más caro que los dos primeros y se incrementa exponencialmente si se le agregan costos indirectos.

Por todo esto la generación de medios más eficientes para el diagnóstico temprano, apoyo en la elección del tratamiento oportuno y sobre todo el acceso a ellos son ámbitos en los que la gerencia en Salud Pública puede incidir reflejándose en beneficios hacia la salud de la población. Es por lo anterior que, en este estudio, se ha planteado determinar la asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-KB* con la AR en la población del occidente del país, con la finalidad de contribuir con el establecimiento de biomarcadores genéticos que permitan, en el futuro, la detección oportuna de la AR, funcionar como predictores de severidad de la enfermedad o bien como diana terapéutica, para que con ello se pueda actuar de manera oportuna en el manejo de dichos pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la asociación de la artritis reumatoide con el polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de *NF-kB* y su influencia sobre variables clínicas e inmunológicas, en pacientes con AR del occidente de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de *NF-kB* como factor de riesgo o de protector para desarrollar artritis reumatoide en pacientes del occidente de México
2. Determinar la influencia del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de *NF-KB* sobre el DAS28 en pacientes con artritis reumatoide del occidente de México.
3. Determinar la influencia del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de *NF-KB* sobre los niveles de anticuerpos Anti-péptidos cíclicos citrulinados
4. Determinar la influencia del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de *NF-KB* sobre el HAQ-DI en pacientes con artritis reumatoide del occidente de México.

HIPÓTESIS

El polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del factor nuclear Kappa B está asociado como factor de riesgo para desarrollar artritis reumatoide en el occidente de México.

METODOLOGIA ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

SUJETOS DE ESTUDIO

Se incluyeron muestras de sangre periférica de 140 pacientes con AR, diagnosticados de acuerdo con los criterios ACR/EULAR 2010 en la Clínica de Reumatología del Servicio de Medicina Interna del Instituto Mexicano del Seguro Social, donde el médico tratante determinó también el índice de actividad de la enfermedad (DAS28), además del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI). Como grupo control se incluyeron 135 sujetos clínicamente sanos. Se calculó el tamaño de muestra utilizando un $OR=2.0$, con un 95% de confianza y 80% de potencia utilizando el programa EpiDat.v4.1, considerando una frecuencia del alelo mutado de 42%. Las muestras de sangre periférica de cada uno de los pacientes se encuentran en el Banco de Muestras del laboratorio de Inmunología de la Universidad Autónoma de Nayarit. Los valores de anticuerpos anti-CCP fueron tomados de Aldaco y cols, 2017(109).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- En el caso de pacientes: mayores de 18 años, diagnóstico de AR de acuerdo con los criterios del ACR/EULAR 2010.
- En el caso de sujetos sanos: mayores de 18 años, sin antecedentes familiares o personales de enfermedades reumáticas.
- Residentes del occidente.
- Mexicanos desde tres generaciones anteriores.
- Firma de carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Con enfermedades reumáticas sobrepuestas.
- Con otro trastorno inflamatorio sistémico.
- Sujetos con infecciones clínicamente manifiestas.
- Sujetos con otras enfermedades crónico-degenerativas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Muestra de sangre periférica insuficiente.
- Degradación de DNA.

AI SLAM IENTO DE ADN

El ADN genómico fue aislado mediante el kit comercial Easy-DNA™ (Invitrogen®), de acuerdo con las indicaciones del fabricante. Brevemente; 262 µL de la muestra de sangre total se mezclaron con 375 µL solución A, se mezcló, y se calentó a 65°C durante 6 minutos. Pasado este tiempo se agregaron 800 µL de Cloroformo y se homogenizó en vortex, para después adicionar 150 µL de solución B y se mezcló nuevamente en vortex. Las muestras se centrifugaron a 12000 rpm durante 10 minutos, se recuperó el sobrenadante y a este se le agregaron 1000 µL etanol absoluto. Se mezcló por inversión hasta que se observó un precipitado, posteriormente se centrifugo a 12000 rpm durante 5 min, se decantó el sobrenadante y se agregaron 750 µL de etanol al 70%, se centrifugo nuevamente a 12000 rpm por 2 minutos, se decantó el sobrenadante y se repitió el proceso de lavado una vez más. El ADN así obtenido se dejó secar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se resuspendió en 30 µL de agua destilada desionizada y estéril, calentando a 65°C durante 5 min, y se resguardo a -20°C hasta su uso.

GENOTIPIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO *NF-KB1* -94 INS/DEL ATTG (RS28720239)

La genotipificación se llevó a cabo mediante PCR-RFLP (por sus siglas en inglés “*Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism*”), para lo cual se siguió el método originalmente descrito por Tuncay y cols(96) y estandarizado por nosotros.

La reacción de PCR contenía 0.5µM de iniciadores con la secuencia de reconocimiento 5'-TGG GCA CAA GTC GTT TAT GA-3' y 5'-CTG GAG CCG GTA GGG AAG-3', 0.5mM de desoxinucleótidos trifosfatados, 2mM de cloruro de magnesio, 2.5µL de regulador, 2 U de *Taq* polimerasa, 200ng ADN en un volumen final de reacción de 25 µL.

El ciclo de PCR consistió en un paso de desnaturalización inicial a 98°C por 30 segundos, seguido por 40 ciclos de desnaturalización (98°C por 5s), hibridación (65°C por 5s) y amplificación (72°C por 5s) y una amplificación final a 72°C por 5 minutos de esta reacción se obtuvieron productos de 280 pb (delección) o 285 (inserción).

Para la detección del polimorfismo -94 *Ins/Del* ATTG en *NF-κB1*, 5µL del producto de PCR fueron digeridos con 3 U de la enzima de restricción PflMI (Takara) y se incubó a 37°C toda la noche.

Las variantes de *Ins* fueron escindidas por PflMI, lo que generó dos fragmentos de 45pb y 240pb, Por otra parte, el genotipo *Del* no presenta el sitio de restricción para PflMI, por lo tanto, el producto de 280 pb permanece sin cambio. Los heterocigotos mostraron las 3 bandas 45 pb, 240 pb y 280 pb.

Una vez realizada la amplificación por PCR y la digestión enzimática de los productos de PCR, se llevó a cabo un corrimiento electroforético en geles de agarosa al 2% a fin de observar el genotipo basado en el tamaño de las bandas generadas, se utilizó como marcador de peso molecular Invitrogen (escalera de 100 pb) para ubicar el peso aproximado de los productos, el gel de agarosa fue teñido con bromuro de etidio.

ANÁLISIS DE DATOS

Se determinó si existen desviaciones a la ley de Hardy-Weinberg utilizando la prueba χ^2 . Para la estimación del factor de riesgo, conforme a los modelos codominante, dominante, recesivo y aditivo; se determinarán los *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza al 95% de los OR con la herramienta winEpi (<http://www.winepi.net/sp/index.htm>) y la prueba Ji-cuadrada ($p < 0.05$) utilizando el programa Minitab17. La comparación del DAS28, HAQ-DI y niveles de anticuerpos anti-CCP en los pacientes agrupados de acuerdo con su genotipo se realizó con la prueba U de Mann-Whitney utilizando el programa Minitab17.

Las variables de estudio de este proyecto se muestran en la tabla No. 1.

Tabla No.1 Variables a considerar en el estudio.

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO
Polimorfismo	Independiente	-94 Ins/Del ATTG del <i>NF-κB</i>	Genotipos	Discontinua
Edad	Independiente	Tiempo de vida	Años de edad	Continua
DAS28	Dependiente	Escala de severidad de la enfermedad	Valores entre 2.6-5.1	Continua
HAQ	Dependiente	Escala de incapacidad de la enfermedad	Valores entre 0-3	Continua
Anticuerpos anti-CCP	Dependiente	Moléculas de reacción autoinmune	<10U/ml negativo, >10U/ml positivo	continua

RESULTADOS

Los datos de nuestro estudio se agruparon de acuerdo con el genotipo correspondiente, en este caso, resultaron tres grupos de genotipos pertenecientes al polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-KB* en nuestra población estudio. Las características clínicas y sociodemográficas agrupadas de acuerdo con cada genotipo se aprecian en la tabla No.2.

Tabla No.2 Características clínicas y sociodemográfica de la población incluida en este estudio.

	GENOTIPOS		
	Del/Del	Ins/Del	Ins/Ins
PACIENTES			
n (%)	44 (31.4%)	84 (60%)	12 (8.6%)
EDAD (M± DE)	48.66±12.986	52.47±13.94	50.83±12.48
DAS28 (M± DE)	4.42±1.95	4.13±1.74	3.94±1.23
HAQ-DI (M± DE)	1.26±0.61	0.96±0.56	0.89±0.51
ANTI-CCP + n (%)	31 (70.5%)	64(76.2%)	9 (75%)
ANTI-CCP U/MI (M± DE)	177.98±322.82	238.91±573.71	545.82±667.31
SEXO (%)	88.6%(F); 11.4%(M)	91.7%(F); 8.3%(M)	100%(F)
CONTROLES			
n(%)	43 (31.8%)	73(54.1%)	19(14.1%)
EDAD (M± DE)	45.88±12.69	48.71±14.39	43.16±12.99
SEXO	95.4% (F); 4.6%(M)	97.3%(F); 2.7%(M)	89.5%(F);10.5%(M)

Una vez realizada la genotipificación de los pacientes y controles, se procedió a determinar el equilibrio de Hardy-Weinberg. Se encontró que el grupo de pacientes con AR no está en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p=0.0016$). Esto puede ser debido al sesgo de selección de la población de pacientes, o bien al tamaño de muestra, ya que, uno de los criterios para que obedezca este equilibrio es que la población

sea infinita y que no exista migración entre las poblaciones. Por otro lado, el grupo control si estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p=0.175$). Una vez obtenidas las frecuencias genóticas de la población incluida en el estudio, se determinó el riesgo para desarrollar AR atribuible al polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de *NF-κB*, para lo que se calculó el OR y su intervalo de confianza al 95%. En el análisis se utilizaron los modelos de herencia codominante, dominante, recesivo y aditivo. Los resultados (Tabla No. 3) indican que ninguno de los genotipos es factor de riesgo o protección para desarrollar AR, en ninguno de los modelos de herencia analizados.

Tabla No.3 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG de NF-κB con la AR.

MODELO	GENOTIPO	CASOS (n)	CONTROLES (n)	OR (IC95%)	p
Co.	DD	44	43	1	
	DI	84	73	0.8893 (0.5264-1.5024)	0.7604
	II	12	19	1.6202 (0.7022-3.7383)	0.3542
Do.	DD	44	43	0.9806 (0.5898-1.6303)	0.9567
	DI + II	96	92		
Re.	DD + DI	128	116	1.7471 (0.8129-3.7551)	0.2107
	II	12	19		
Ad.	D	172	159	1.1118 (0.7901-1.5645)	0.5430
	I	108	111		

Co= Codominante; Do. = Dominante; Re = Recesivo; Ad.= Aditivo.

Enseguida se evaluó la asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-κB* como factor de riesgo para desarrollar la variante seropositiva o seronegativa de la AR, con los mismos modelos de herencia mencionados anteriormente. Como puede observarse, el polimorfismo analizado no es factor de riesgo ni de protección para desarrollar la variante seropositiva de AR (Tabla No. 4). Un resultado similar fue encontrado al analizar la asociación del polimorfismo con la variante seronegativa de AR, en donde tampoco se encontró asociación significativa bajo ninguno de los modelos analizados (Tabla No. 5)

Tabla No.4 Asociación del polimorfismos -94 Ins/Del de *NF-κB* con la AR seropositiva.

MODELO	GENOTIPO	CASOS (n)	CONTROLES (n)	OR (IC95%)	P
Co.	DD	31	43	1	
	DI	64	73	0.8223 (0.4646-1.4554)	0.5984
	II	12	19	1.1415 (0.4842-2.6912)	0.9323
Do.	DD	31	43	0.8727 (0.5021-1.5168)	0.7320
	DI+II	76	92		
Re.	DI+DD	95	116	1.2967 (0.5992- 2.8060)	0.6403
	II	12	19		

Ad.	D	106	159	0.8409 (0.5795-1.2203)	0.3616
	I	88	111		

Co= Codominante; Do. = Dominante; Re = Recessivo; Ad.= Aditivo.

Tabla No.5 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del de *NF-κB* con la AR seronegativa.

MODELO	GENOTIPO	CASOS (n)	CONTROLES (n)	OR (IC95%)	P
Co.	DD	12	44	1	
	DI	20	84	1.1455 (0.5130-2.5576)	0.9011
	II	3	12	1.0909 (0.2645-4.5001)	0.8136
Do.	DD	12	44	1.1383 (0.5198-2.4929)	0.9033
	DI+II	23	96		
Re.	DI+DD	32	44	2.9091 (0.7582-11.1615)	0.1876
	II	3	12		
Ad.	D	44	172	1.0626 (0.6185-1.8258)	0.8259
	I	26	108		

Co= Codominante; Do. = Dominante; Re = Recessivo; Ad.= Aditivo.

Sin embargo, la asociación de este polimorfismo no solo puede ser como factor de riesgo o protección para desarrollar AR, sino que también puede tener alguna influencia sobre alguna de las variables clínicas de la AR. Por ello, se determinó la asociación del polimorfismo con los niveles de anticuerpos anti-CCP, HAQ-DI y DAS28. Para poder realizar este análisis, primeramente, se verificó la normalidad de la distribución de los datos, para lo que se utilizó la prueba de Kolgomorov-Smirnov. Los resultados indican que los datos de anticuerpo anti-CCP, HAQ-DI y DAS28 no presentan una distribución normal ($p < 0.001$, y 0.003 respectivamente), por lo que los datos no obedecen a una distribución normal.

Tomando en cuenta lo anterior, se procedió al análisis de la influencia de los genotipos del polimorfismo -94 Ins/Del de *NF- κ B* con los niveles de anticuerpos anti-CCP, DAS28 y HAQ-DI, para lo cual se utilizó una prueba de Kurskal Wallis. Los resultados encontrados indican que ni los niveles de anticuerpos anti-CCP ($p = 0.408$) ni los de DAS28 ($p = 0.253$) están influenciados por el genotipo -94 Ins/Del ATTG de *NF- κ B*. Sin embargo, para el marcador de discapacidad (HAQ-DI) se obtuvo que al menos uno de los grupos es diferente al resto ($p : 0.012$). Para continuar con el análisis, se compararon los grupos utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Se encontró que los pacientes con AR con el genotipo Del/Del tienen valores de HAQ-DI más elevados en comparación con los pacientes con el genotipo Ins/Del o Ins/Ins (Figura No. 1).

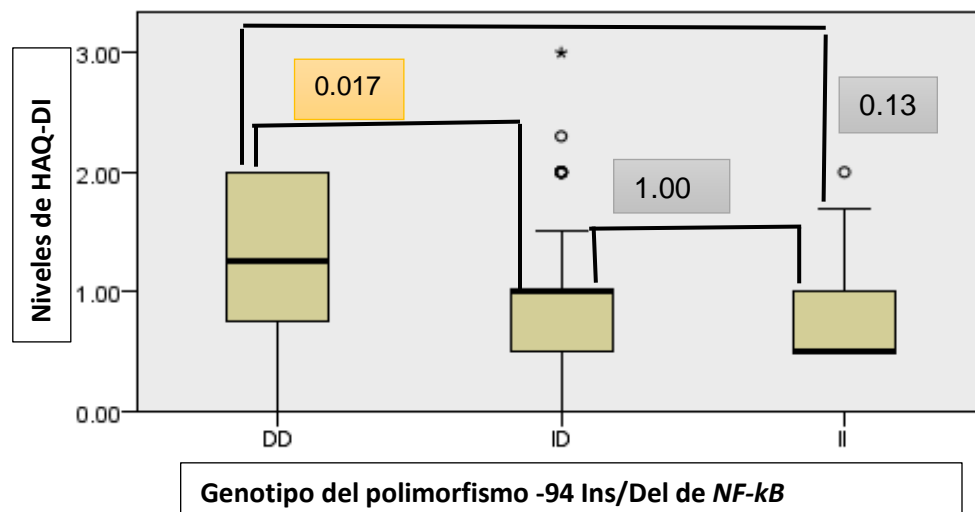


Figura No.1 Comparación de los niveles de HAQ-DI en pacientes con AR agrupados de acuerdo con su genotipo -94 Ins/Del de *NF-κB*. La comparación se realizó utilizando la prueba de U de Mann-Whitney

Considerando que la edad es una de las variables que presenta el grupo de pacientes y que esta puede afectar el grado de discapacidad, debido al tiempo con enfermedad, se realizó el análisis anterior utilizando la edad como covariable, con apoyo de la herramienta SPNStat (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Los resultados indican que los pacientes con el genotipo Del/Del presentan niveles mayores de HAQ-DI ($p=0.0081$) comparados con los otros dos genotipos (Figura No. 2), por lo que la edad no alteró el resultado mostrado en la Figura No. 1.

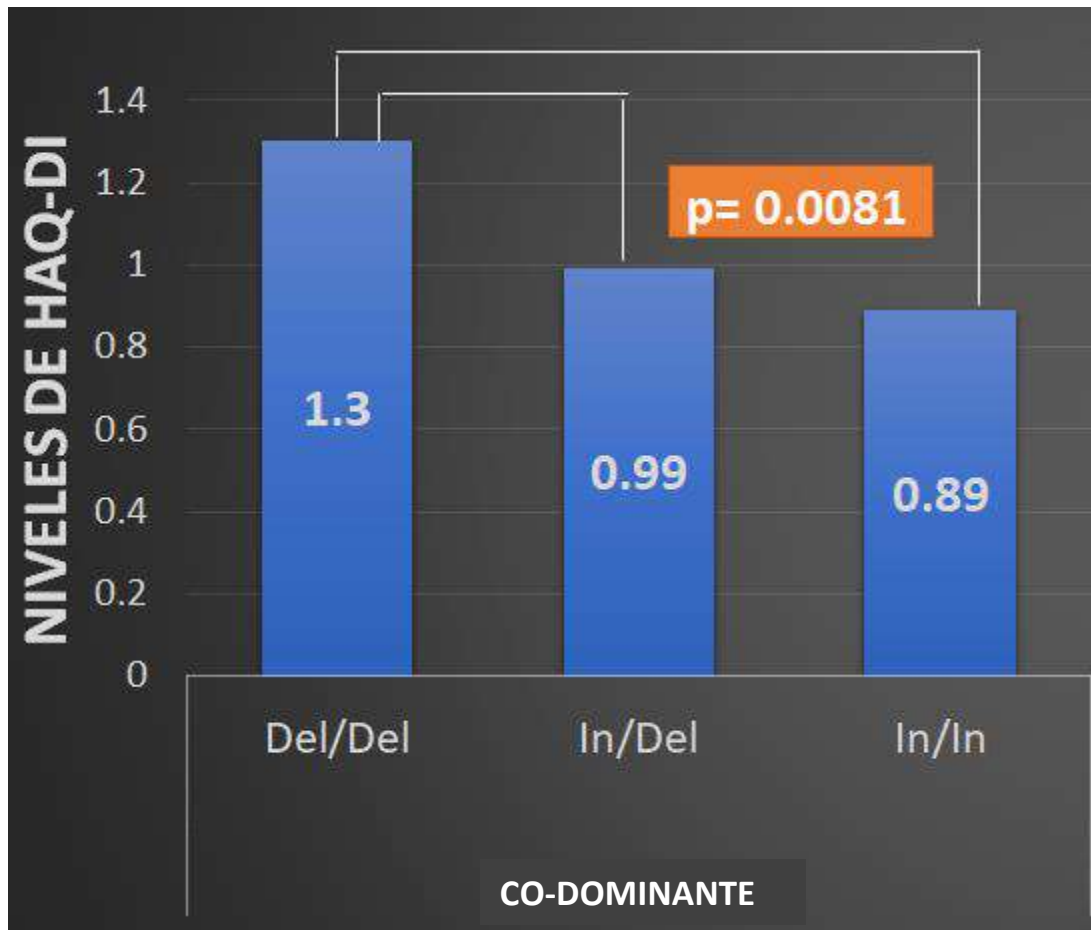


Figura No.2 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-κB* con los niveles de HAQ-DI utilizando como covariable la edad

Bajo el análisis anterior, además de conocer sobre la influencia de la edad sobre los niveles de discapacidad de la enfermedad, se requirió conocer si los niveles de severidad de la enfermedad mediante DAS28 se veía afectado también por la edad dentro de los grupos de genotipos, por lo que también se utilizó la edad como covariable. Los resultados obtenidos utilizando la misma herramienta SNPStat se presentan en la figura No. 3

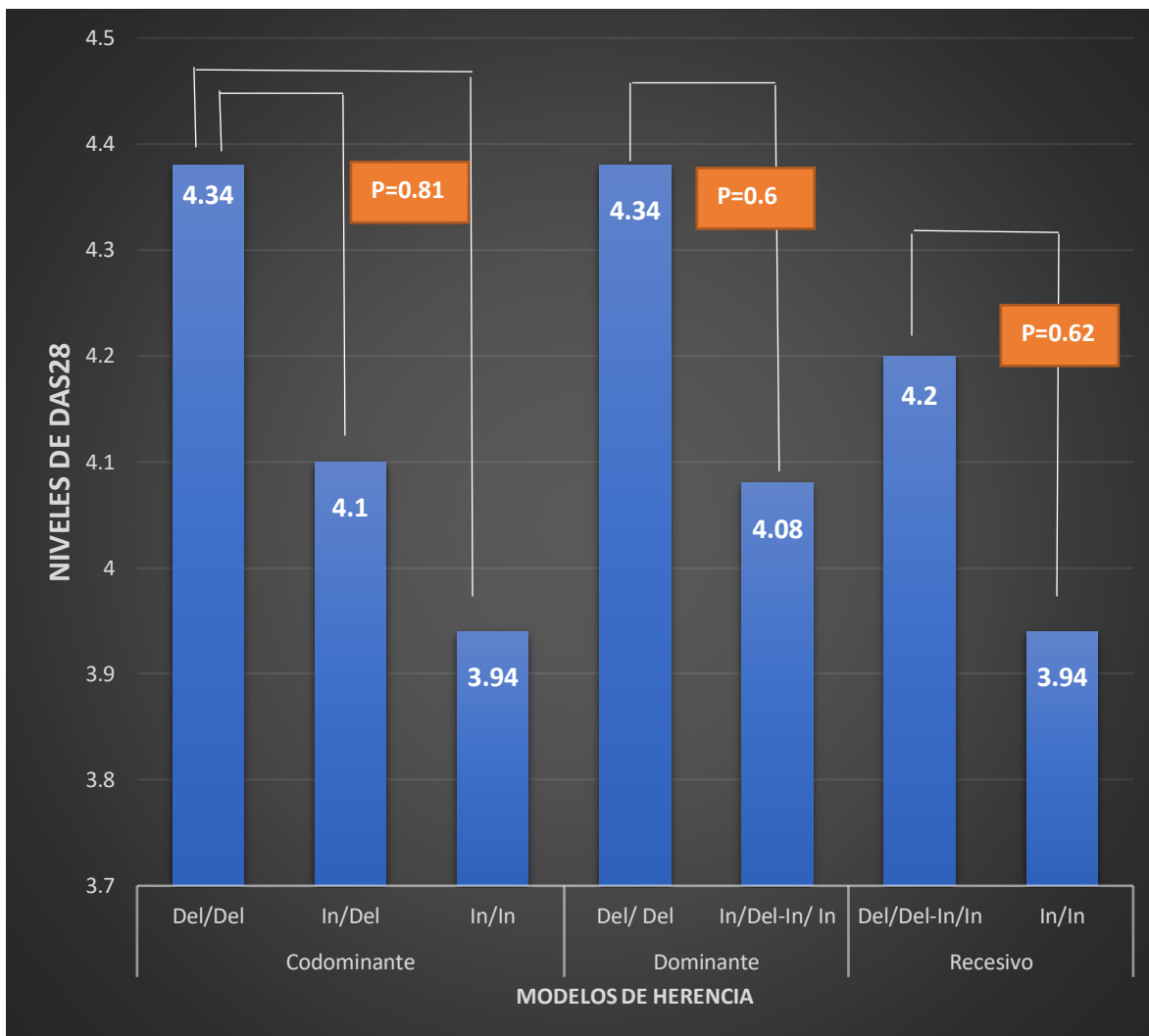


Figura No.3 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-κB* con los niveles de DAS28 utilizando como covariable la edad

De este modo, DAS28 no presentó diferencias entre los pacientes con AR agrupados de acuerdo con su genotipo utilizando la edad como covariable. Sin embargo, los niveles de Anti-CCP si presento diferencias significativas entre sus genotipos en el modelo co-dominante, lo que manifiesta que ante más edad tenga el paciente, mayor es la cantidad de Anti-CCP que se va a manifestar sobre todo al comparar los grupos Del/Del vs In/In, los resultados se manifiestan en la figura No. 4.

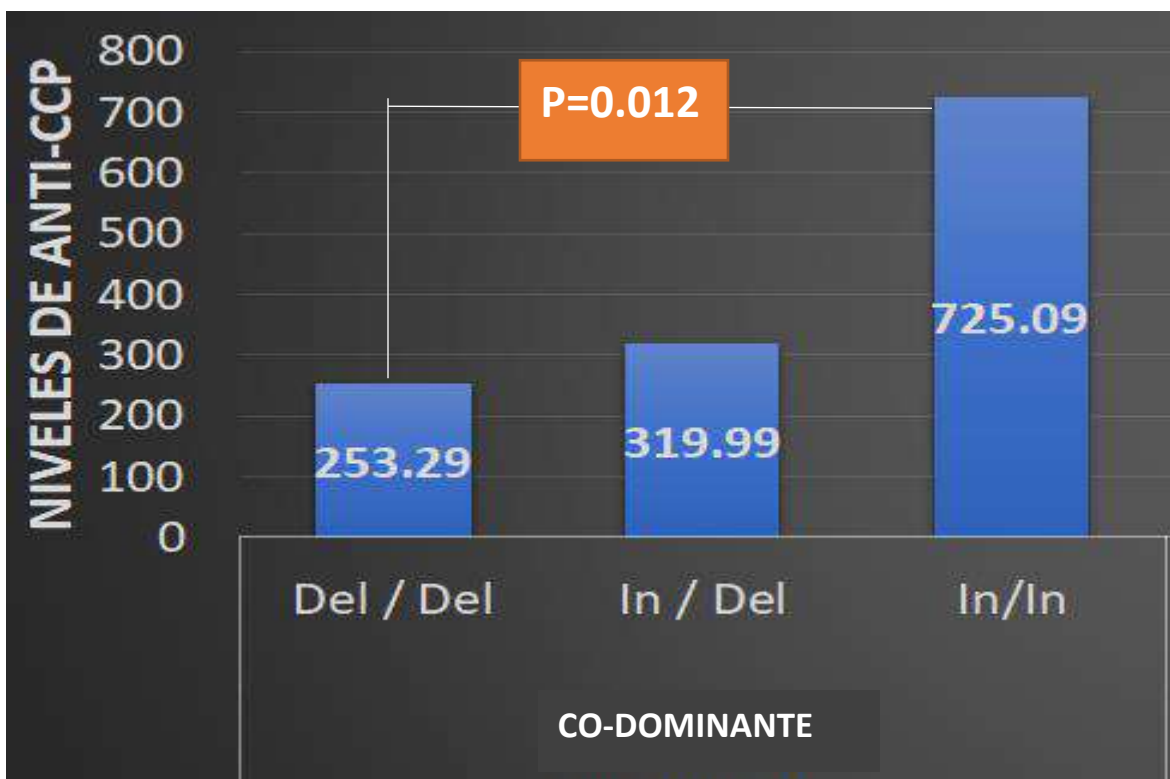


Figura No. 4 Asociación del polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-KB* con los niveles de Anti-CCP utilizando como covariable la edad

Dentro de las variables de estudio se realizó también la comparación entre los niveles de anti-CCP usando como covariable la edad, encontrando una diferencia significativa entre los niveles de las personas agrupadas en el genotipo Del/Del vs In/In, por lo que en esta ocasión la edad si influye sobre los niveles de Anti-CCP sobre todo en los agrupados en este último (figura No. 4).

NIVELES DE HAQ-DI Y DAS28 EN LOS DIFERENTES GENOTIPOS SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO

El tipo de tratamiento que los pacientes con AR estaban tomando al momento del estudio fue asociado con los niveles de discapacidad de la enfermedad a través del HAQ-DI, debido a que fue el marcador que estuvo asociado con el polimorfismo. Con esto se pretende observar cómo ha sido el grado de discapacidad de los pacientes, su tratamiento y el polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-KB*.

Los niveles de HAQ-DI para el genotipo Del/Del presentaron un promedio menor que los pacientes con el genotipo Ins/Del e Ins/Ins (0.75 vs Metotrexato + Sulfasalazina =1.27, Metotrexato + Cloroquina + Sulfasalazina =1.5 y Metotrexato + Cloroquina= 1.6, (Figura No. 5).

En lo que corresponde a los pacientes con el genotipo Ins/Del, presentaron mejores niveles de HAQ-DI en la terapia triple con Metotrexato, Cloroquina y Sulfasalazina (Metotrexato 0.86, Metotrexato + Cloroquina 0.85, Metotrexato + Sulfasalazina 1.07, Figura No. 6).

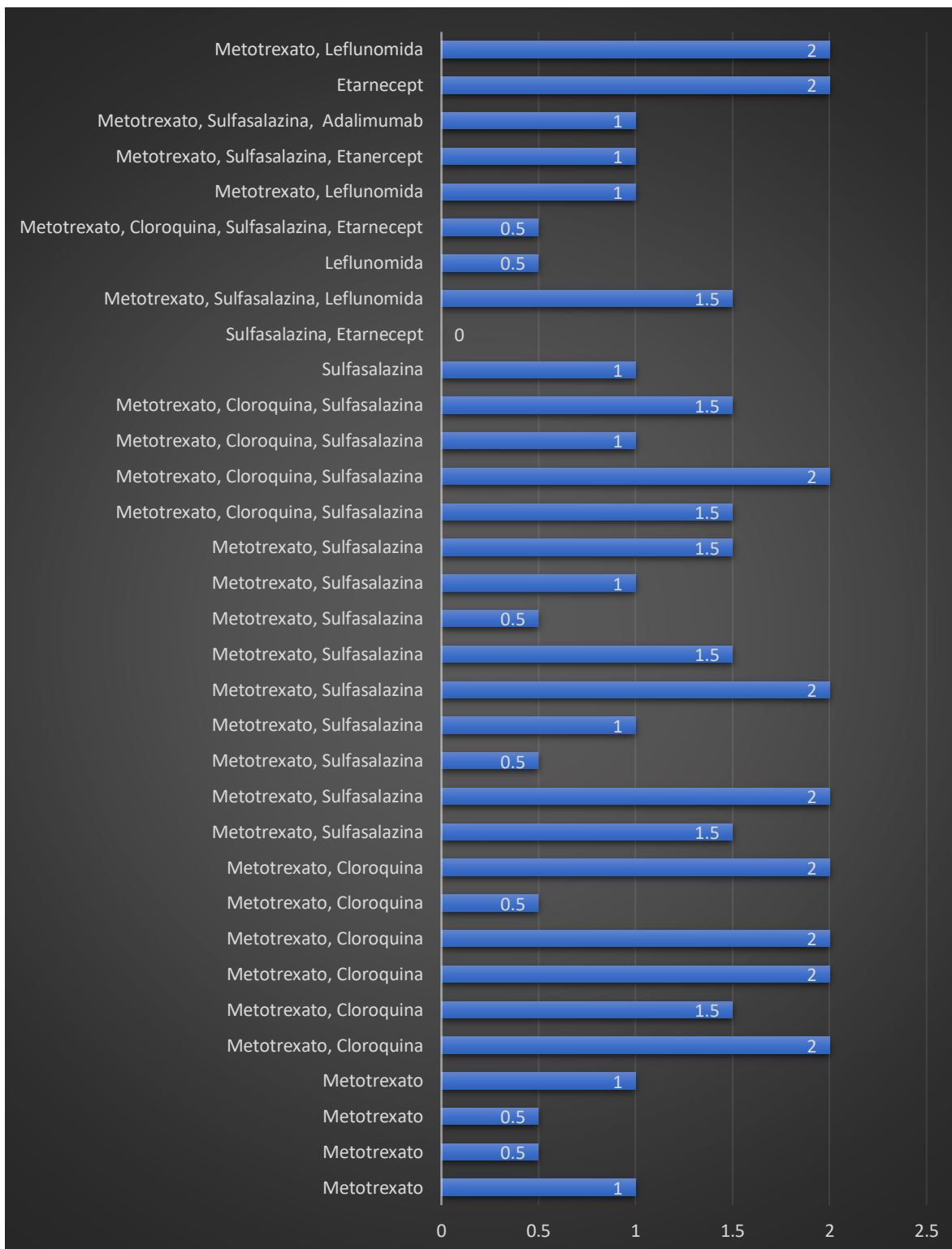


Figura No.5 Comportamiento del HAQ-DI según tratamiento en pacientes con el genotipo Del/Del

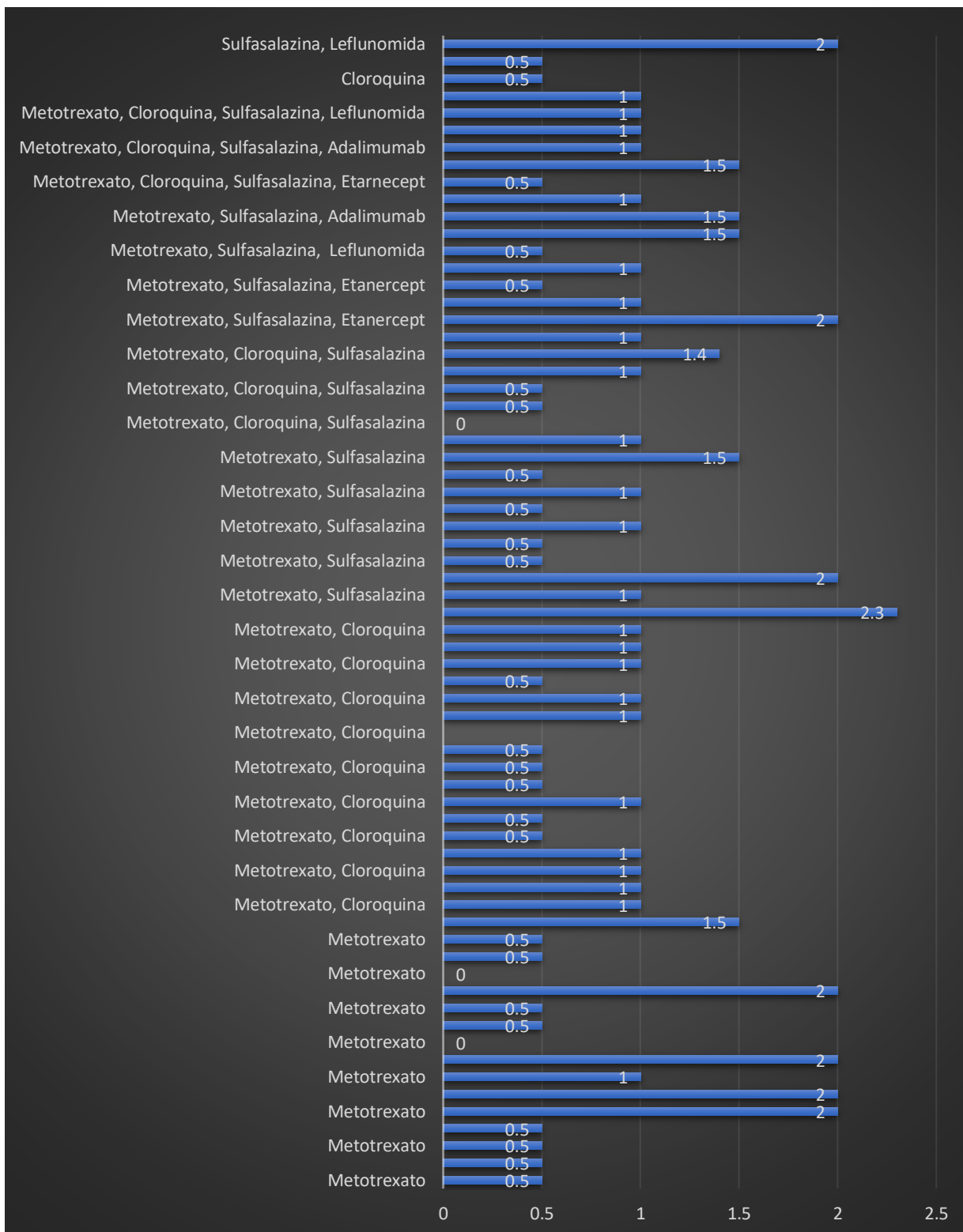


Figura No.6 Comportamiento del HAQ-DI según tratamiento en pacientes con el genotipo In/Del

Considerando los resultados anteriores, se realizó el análisis también con el DAS28. En este caso se encontró que los pacientes con el genotipo Del/Del presentaron una actividad de la enfermedad moderada, sin embargo, para los pacientes de este genotipo cuya combinación fue con Metotrexato + Cloroquina presentaban una actividad alta de la enfermedad (Figura No. 7).

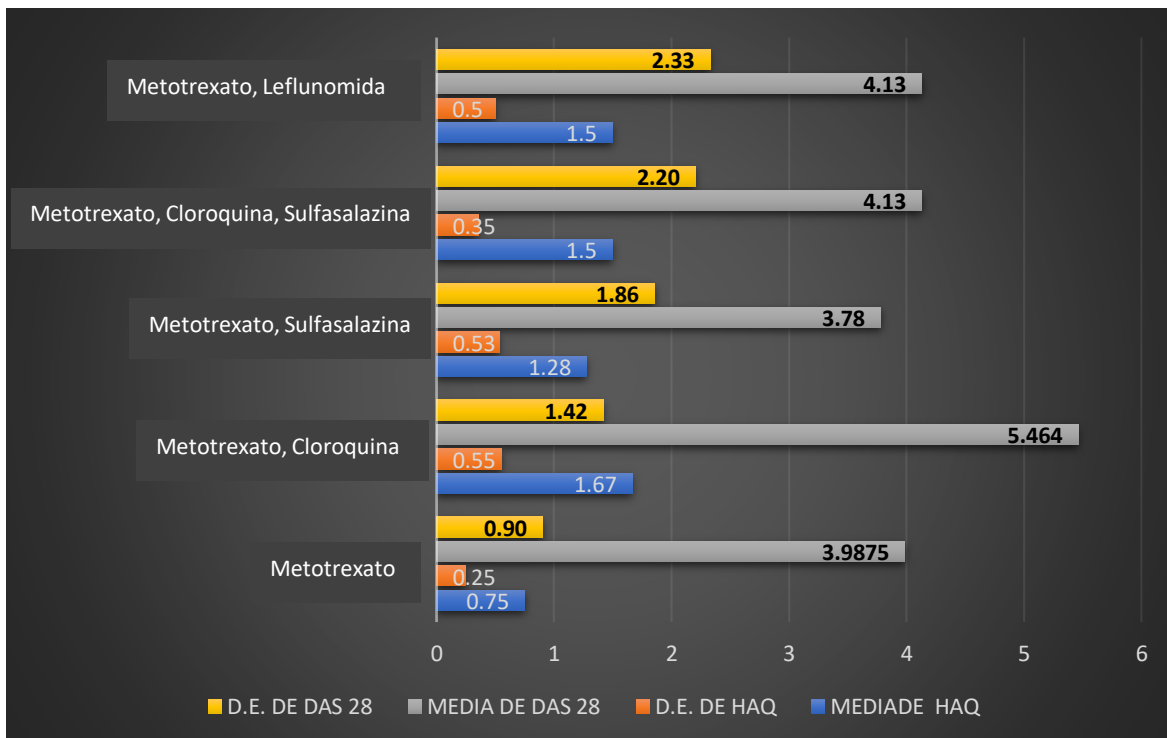


Figura No.7 Comportamiento de HAQ-DI y DAS28 con respecto al tratamiento en los pacientes con genotipo Del/Del

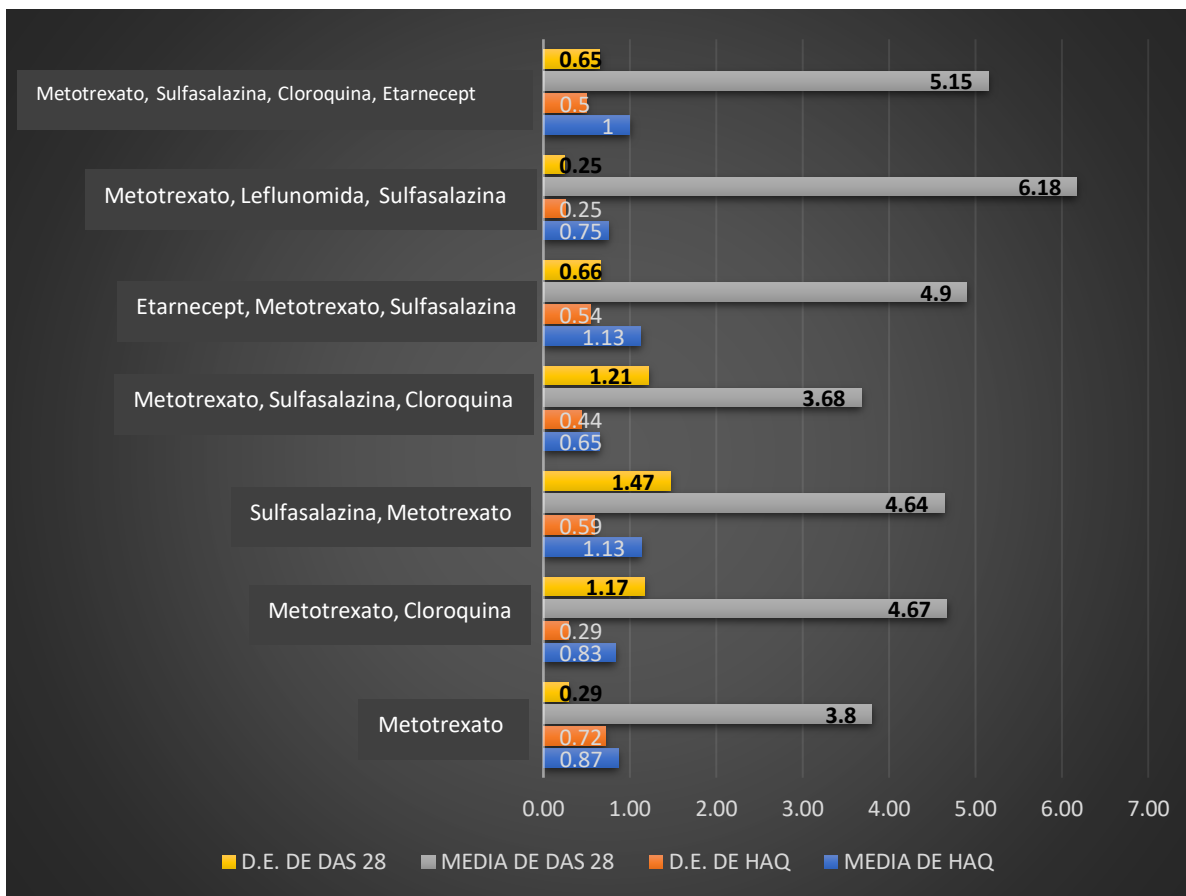


Figura No.8 Comportamiento de HAQ-DI y DAS28 con respecto al tratamiento en los pacientes con genotipo Ins/Del

Del mismo modo se realizó la comparación del DAS28 y HAQ-DI con el genotipo Ins/Del, en donde se observó que dos grupos que tienen una actividad de la enfermedad alta, uno corresponde a los manejados con Metotrexato + Sulfasalazina + Cloroquina + Etarnecept con una media de DAS28 de 5.15 y la combinación de Metotrexato + Leflunomida + Sulfasalazina con una media de DAS28 de 6.18. Cabe destacar que en este grupo se presentan los datos de DAS28 más elevados (Figura No. 8).

DISCUSIÓN

La AR es una de las enfermedades autoinmunes de carácter inflamatorio crónico, en la que el NF- κ B tiene una influencia importante para los eventos inflamatorios que se presentan a lo largo de la enfermedad, siendo los más notorios la inflamación articular que puede llevar a una destrucción del mismo y avanzar a tejido óseo (110).

Descubierto hace 30 años por David Baltimore y Ranjan Sen, el factor de transcripción NF- κ B, se ha establecido como un regulador clave de transcripción genética con funciones de regulación, homeostasis y coordinación de respuesta en el sistema inmunológico (111). El NF- κ B es un factor de transcripción conservado evolutivamente cuyo papel principal en la respuesta inflamatoria es la regulación de la expresión de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias y quimiocinas(112). Debido a la amplia gama de estímulos que puede activarlo, la falta de regulación de NF- κ B tiene consecuencias importantes, por ejemplo puede participar en el desarrollo de algunas enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunidad, cáncer, trastornos neuro-degenerativos y enfermedades cardiovasculares (113).

Se han descrito varios polimorfismos funcionales para el gen de *NF- κ B*, entre ellos, el -94 *Ins/Del* ATTG (rs28362491), que en los últimos años ha sido estudiada su relación con diferentes tipos de cáncer, sobre todo el colorrectal, vejiga, bucal y óseo encontrándose con éstos una relación significativa sobre todo en la población asiática(103). Hasta el momento en la búsqueda bibliográfica no se encontró estudios que se hayan realizado del polimorfismo con la AR, sin embargo, por su funcionalidad para poder transcribir a NF- κ B y siendo esta una de las moléculas esenciales para los procesos inflamatorios en la enfermedad resulto de sumo interés el poderla relacionar con la AR ya sea con el desarrollo, agravamiento o bien como factor protector a la enfermedad.

En este trabajo, se determinaron los *OR*, para estimar el riesgo para desarrollar AR en los 4 modelos de herencia posibles (tabla No, 4). Como puede observarse, no se encontró asociación significativa entre el polimorfismo del gen de NF- κ B -94

Ins/Del ATTG (rs28362491) y el riesgo para desarrollar AR en ninguno de los modelos estudiados. Esto coincide con lo observado por Bogunia-Kubik y cols. en una población Polaca en 2016(97) así como lo reportado por Gębura y cols. en 2017, quienes reportaron que el polimorfismo no presentó asociación significativa con el riesgo a desarrollar AR(98). Sin embargo, el alelo *Ins* del polimorfismo rs28362491 ha sido asociado con el riesgo a desarrollar otras enfermedades autoinmunes como Behcet(106) y Psoriasis(114), asimismo el genotipo *Ins/Ins* se ha asociado con el riesgo a desarrollar cáncer colorrectal(100) y el alelo *Del* fue considerado como un factor de protección para el desarrollo de cáncer de mama(115).

Por otra parte, se compararon los niveles de anticuerpos anti-CCP entre los pacientes agrupados de acuerdo con su genotipo del polimorfismo del gen de *NF-κB* -94 *Ins/Del* ATTG (rs28362491) y se encontró que los pacientes con genotipo *Ins/Ins* presentan concentraciones séricas de anticuerpos anti-CCP mayores a las encontradas en sujetos con genotipo *Del/Del* e *Ins/Del* (Figura No.4). Se ha descrito que el alelo *Ins* incrementa la expresión de *NF-κB*(115), lo que podría aumentar la secreción de citocinas proinflamatorias y por consiguiente mayor reclutamiento de células proinflamatorias(96), esto podría estar relacionado con el aumento en la concentración sérica de anticuerpos anti-CCP, aunado a que se ha reportado que a mayor actividad de la enfermedad de AR, mayor concentración sérica de anticuerpos anti-CCP(116).

Finalmente, el polimorfismo del gen de *NF-κB* -94 *Ins/Del* ATTG (rs28362491) si bien no se encontró evidencia estadística suficiente para determinarlo como un marcador de susceptibilidad, se observó que en los sujetos con AR que presentaban el alelo *Ins* podría actuar como potencializador de la enfermedad aumentando las concentraciones de anticuerpos anti-CCP y por ende la actividad de la enfermedad, esto en comparación con el alelo *Del*, desde luego, debido a un número relativamente pequeño de individuos investigados, nuestros hallazgos deben ser confirmados por estudios extendidos antes de tener conclusiones finales. También sería interesante relacionar el polimorfismo y sus genotipos con la

expresión/producción de agentes proinflamatorios en pacientes con AR con diferentes manifestaciones de la enfermedad y la respuesta a la terapia con agentes bloqueadores de los activadores de NF- κ B.

Por otra parte, en este trabajo se encontró una relación estadísticamente significativa con el marcador HAQ-DI de la enfermedad (figura No.1-2). Como ya se hizo mención este marcador corresponde al que evalúa el grado de discapacidad de la enfermedad, lo que nos proporciona información del grado de autosuficiencia al momento de realizar actividades que puede tener nuestro paciente. En ese sentido, la importancia de poder conocer la relación del polimorfismo -94 Ins/del ATTG del *NF- κ B* con el grado de discapacidad de la enfermedad es poder servir como punto de inicio para alguna diana terapéutica en un futuro.

Este vínculo con la gravedad de la enfermedad nos otorga información valiosa para nutrir investigaciones futuras y vincular algún tipo o combinación de tratamientos que puedan tener mayor impacto con la población que cuente con este polimorfismo. Si bien en esta investigación no se incluyó el tiempo de tratamiento ni de enfermedad, la representación elaborada de los genotipos, tratamiento (s) y marcadores de actividad de la enfermedad recopilada, nos da un acercamiento al panorama que pudieran tener los pacientes del occidente de México para contribuir a cuál de todos los tratamientos manejados pudiera servir de diana terapéutica por el momento en esta población. Si bien, los menores puntajes de DAS 28 y HAQ-DI se ven reflejados con el Metrotexato y la combinación Metrotexato + Sulfasalazina + Cloroquina, no sabemos si estos pacientes tienen o no menos evolución de la enfermedad que los demás, sin embargo, se puede observar que el manejo de la mayoría de los pacientes es muy variado. Este estudio, además, estimula a la siguiente investigación de poder vincular con algún tipo de tratamiento, el cual se pueda sugerir para tener mayor impacto en el freno de destrucción articular y disminución de la discapacidad.

SESGOS Y LIMITACIONES

- La Población estudiada está limitada en número para la población a representar.
- Es la primera ocasión en que el polimorfismo es medido en la población Nayarita en artritis reumatoide.
- No se conoce el tiempo transcurrido del paciente con la enfermedad ni con el tratamiento.

CONCLUSIONES

En este estudio no se encontró evidencia de que el polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-KB* sea un factor de riesgo para desarrollar AR en la población estudiada. Sin embargo, se encontró que tiene relación con los niveles de discapacidad de la enfermedad representados a través de HAQ-DI sobre todo los que presentan genotipo Del/Del (presentando mayores niveles de discapacidad), además de que la edad altera los niveles de anti-CCP en los pacientes con este polimorfismo sobre todo los que presentan el genotipo In/In. Aunque es necesario ahondar un poco más en lo que se refiere a la respuesta al tratamiento (tiempo de enfermedad y de tratamiento), este estudio proporciona una puerta de entrada para futuras investigaciones sobre la mejor terapia para estos pacientes ya que nos dan una idea de cual pudiera llegar a ser el mejor camino terapéutico, con la finalidad de poder intervenir de manera oportuna, otorgando la posibilidad de poder disminuir en lo mayormente posible el grado de discapacidad de los pacientes de AR del occidente de México. A futuro, con la unión de los resultados de esta investigación con una respuesta al tratamiento, se puede proponer al polimorfismo -94 Ins/Del ATTG del *NF-KB* como un biomarcador genético, debido a que existe una necesidad de actuar de manera temprana en este grupo de pacientes por la edad en que se presenta la enfermedad, la discapacidad a edades tempranas que provoca, la severidad con que se presenta en comparación con otros países, el empobrecimiento familiar y su mortalidad en edad adulta joven.

ANEXOS

Carta de registro ante el Comité Local de Investigación del HGZ 1 del IMSS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEMORANDUM INTERNO

A: Dr. José Facó. Zambrano Zaragoza
Profesor Investigador
Unidad Académica de Ciencias Químico
Biológicas y Farmacéuticas
Universidad Autónoma de Nayarit

Ref:1901062500/CEIS/097/2013

Del: Dr. Guillermo A. Kelly Ceja
Presidente del Comité Local de Investigación

Fecha: 25 de Marzo del 2013

ASUNTO:

Por medio de la presente informo a Usted que se autoriza la realización del proyecto de investigación **"ASOCIACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS DE INFLAMACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LA REGIÓN PACÍFICO-CENTRAL DE MÉXICO"** a través de la Dra. Liliana Ortiz Martínez, Médico Reumatólogo adscrito a este hospital; el cual fué sometido a autorización del Comité Local de Investigación N° 1802 de esta Institución.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE
"Seguridad y Solidaridad Social"

Dr. Guillermo A. Kelly Ceja
Presidente del Comité Local de Investigación



HOSPITAL GENERAL DE TEPIC M.F. No. 1
DEFATURA DE INVESTIGACION
MARZO 2013
TEPIC, NAYARIT

gina*****

BIBLIGRAFÍA

1. Torices S, Julia A, Muñoz P, Varela I, Balsa A, Marsal S, et al. A functional variant of TLR10 modifies the activity of NFκB and may help predict a worse prognosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 4 Octubre 2016;18(1):221. DOI: 10.1186/s13075-016-1113-z. PMID: 2771642
2. Angelotti F, Parma A, Cafaro G, Capecchi R, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2017: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* Mayo-Junio 2017;35(3):0368–78. PMID: 28631608
3. Bui VL, Brahn E. Cytokine targeting in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology.* 3 abril 2018.; DOI: 10.1016/j.clim.2018.04.001
4. Iglesias A, Quintana G, Félix J, Suárez R. Prehistoria, historia y arte de la Reumatología. *Rev Colomb Reumatol.* 1 marzo 2006 [Citado el 20 abril 2018];13(1):21–47.
Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcre/v13n1/v13n1a03.pdf>
5. González ZA, Luis J, Mesa E, Fusté C, Alejandro E, Medina R, et al. Caracterización clínico–epidemiológica de pacientes con artritis reumatoide Clinical and Epidemiological Characterization of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rev Finlay.* 2015 [Citado el 11 abril 2018];5(4):6–10. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/382/1448>
6. Julián F, García C, García I, Goycochea MV, Pelaez I. Epidemiology of rheumatic diseases in Mixtec and Chontal indigenous communities in Mexico: a cross-sectional community-based study. *Clin Rheumatol.* Julio 2016; 35(1):35–42. DOI: 10.1007/s10067-015-3148-y. PMID: 26689797
7. Alam J, Jantan I, Abbas SN. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother.* Agosto 2017;92:615–33. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.055. PMID: 28582758
8. Burgos R, Catoggio LJ, Galarza C, Ostojich K, Cardiel MH. Current

therapies in rheumatoid arthritis: A Latin American perspective. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 1 Marzo 2013;9(2):106–12.

DOI: 10.1016/j.reumae.2013.01.007

9. Peláez I, Alvarez J, Loyola A, Escudero ML. Prevalence and factors associated with musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in indigenous Maya-Yucateco people: a cross-sectional community-based study. *Clin Rheumatol*. Julio 2016;35 Suppl 1(Suppl 1):15–23. DOI: 10.1007/s10067-015-3085-9. PMID: 26438109; PMCID: PMC4954836
10. Salud y seguridad social [Internet]. INEGI. 2016 [citado el 30 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.beta.inegi.org.mx/temas/recursospriv>
11. Minichiello E, Semerano L, Boissier MC. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Jt Bone Spine*. Diciembre 2016;83(6):625–30. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.07.007
12. Lauper K, Gabay C. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 28 Abril 2017;39(4):447–59. DOI: 10.1007/s00281-017-0632-2. PMID: 28455580
13. Paudyal S, Yang FM, Rice C, Chen CC, Skelton M, Bethel M, et al. End-stage renal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. Febrero 2017;46(4):418–22. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.016. PMID: 27591827
14. Mould J, Peláez I, Vázquez J, Terán L, Esquivel J, Ventura L, et al. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. *Gac Med Mex*. 15 Febrero 2008 [Citado el 16 Junio 2018];144(3):225–31. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n3/35_vol_144_n3.pdf
15. Álvarez E, Peláez I, Boonen A, Vázquez J, Hernández A, Rivera FC, et al. Catastrophic health expenses and impoverishment of households of

patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* julio-agosto 2012;8(4):168–73. DOI: 10.1016/j.reuma.2012.05.002. PMID: 22704914

16. Tundia N, Kotze PG, Rojas J, Mendes de Abreu M, Skup M, Macaulay D, et al. Economic impact of expanded use of biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *J Med Econ.* 10 Julio 2016;19(12):1187–99. DOI:10.1080/13696998.2016.1209508. PMID: 27376404.
17. Román JA, Ivorra J, Monte E, Canal C, Oyagüez I, Gómez M. Análisis de costes de la utilización de fármacos biológicos para la artritis reumatoide en primera línea de tratamiento tras respuesta inadecuada a metotrexato en función del peso de los pacientes. *Reumatol Clin.* mayo-junio 2016;12(3):123–9. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.07.008. PMID: 26362842
18. Salinas G, Vargas J, Garcia EG, Muciño E, Galindo RM. Etanercept y otras terapias biológicas en artritis reumatoide. Un análisis de costo-efectividad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(5):514–21. PMID: 24144145 .
19. Diario Oficial de la Federación [Internet]. Secretaría de Gobernación. Segunda Actualización de la Edición 2017 del cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. 2016 [Citado el 16 junio 2018]. Disponible en : http://diariooficial.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5518760&fecha=10/04/2018
20. Xibille D, Carrillo S, Huerta G, Hernández R, Limón L, Olvera G, et al. Current state of biosimilars in Mexico: The position of the Mexican College of Rheumatology, 2016. *Reumatol Clin.* 12 abril 2018;14(3):127–36. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.07.002. PMID: 28807650
21. Ambriz Y, Menor R, Campos ID, Cardiel MH. Calidad de vida relacionada con la salud en artritis reumatoide, osteoartritis, diabetes mellitus, insuficiencia renal terminal y población geriátrica. Experiencia de un Hospital General en México. *Reumatol Clin.* marzo-abril 2015;11(2):68–72.

DOI: 10.1016/j.reuma.2014.03.006. PMID: 24816341

22. Maldonado G, Ríos C, Paredes C, Ferro C, Intriago MJ, Aguirre C, et al. Depression in rheumatoid arthritis. *Rev Colomb Reumatol.* 2017;24(2):84-91. DOI:10.1016/j.rcreue.2017.07.001
23. Cardiel MH, Díaz A, Vázquez M, Gámez JI, Barile LA, Pacheco C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* julio-agosto 2014;10(4):227–40. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.006. PMID: 24333119
24. Muñoz F, López D, Halverson P, Guerra C, Hanna W, Larrieu M, et al. Las funciones esenciales de la salud pública: un tema emergente en las reformas del sector de la salud. *Rev Panam Salud Pública.* Agosto 2000; 8(1/2):126–34. DOI: 10.1590/S1020-49892000000700017
25. González MÁ, González LM, Cuadra SM. Diagnóstico de la capacidad para el ejercicio de las funciones esenciales de salud pública en países de Mesoamérica, los estados mexicanos de Chiapas y Quintana Roo y la República Dominicana. *Rev Panam Salud Pública.* Abril 2013;33(4):271–9. DOI: 10.1590/S1020-49892013000400006
26. Determinantes sociales de la salud en la Región de las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. OPS. 2017 [Citado el 18 junio 2018]. disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?post_type=post_t_es&p=310&lang=es
27. Tamayo M, Besoain Á, Rebolledo J. Determinantes sociales de la salud y discapacidad: actualizando el modelo de determinación. *Gac Sanit.* enero 2018;32(1):96–100. DOI: 10.1016/j.gaceta.2016.12.004
28. Ugarte MF, Silvestre AM, Pons BA. Access to an optimal treatment. Current situation. *Clin Rheumatol.* 19 Julio 2015;34(1):59–66. DOI: 10.1007/s10067-015-3018-7. PMID: 26188617; PMCID:4617843
29. Organización Mundial de la Salud. ALMA-ATA 1978 atención primaria

de salud. 1a ed. Organización Mundial de la Salud, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, editores. Ginebra: Atar; 1978. 1-93 p. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39244/9243541358.pdf?sequence=1>

30. Cifras en México [Internet]. Asociación Mexicana de Pacientes y Familiares con Artritis Reumatoide. AMEPAR. 2017 [Citado el 18 junio 2018]. Disponible en: <https://amepar.org.mx/cifras-en-mexico/>
31. Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología, Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Aprendiendo a convivir con la artritis reumatoide. 1er ed. Unidad de Investigación (UI) Sociedad Española de Reumatología, editor. Sociedad Española de Reumatología. 2017[Citado el 21 abril 2018];51. Disponible en https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/02/Informacion_pacientes_AR_DEF.pdf
32. Brown LE, Frits ML, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Shadick NA, Liao KP. Clinical characteristics of RA patients with secondary SS and association with joint damage. *Rheumatology (Oxford)*. Mayo 2015;54(5):816–20. DOI: 10.1093/rheumatology/keu400. PMID: 25313147; PMCID: PMC4416083
33. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. marzo 2011;6(SUPPL. 3):33–7. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.01.002. PMID: 21794770
34. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1 febrero 2017;31(1):3–18. DOI: 10.1016/j.berh.2017.08.003. PMID: 29221595
35. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-96. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
36. Gavriliă BI, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new?. *J Med Life*. Abril-Junio 2016;9(2):144–8. PMID:27453744;

PMCID: PMC4863504

37. Futó G, Somogyi A, Szekanecz Z. Visualization of DAS28, SDAI, and CDAI: The magic carpets of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 6 Mayo 2014; 33(5):623–9. DOI: 10.1007/s10067-014-2559-5. PMID: 24599677
38. Uribe L, Cerón C, Amariles P, Llano JF, Restrepo M, Montoya N, et al. Correlación entre la actividad clínica por DAS-28 y ecografía en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol*. 2016;23(3):159-69. Doi:10.1016/j.rcreu.2016.05.002
39. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. enero 2006;15(Suppl 1): S17-24. DOI: 10.1007/s00586-005-1044-x. PMID: 16320034; PMCID: PMC3454549
40. Belmonte MÁ. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clínica*. 1 septiembre 2008;4(5):183–90. DOI:10.1016/S1699-258X(08)72462-8
41. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 1 febrero 2003;42(2):244–57. DOI: 10.1093/rheumatology/keg072. PMID: 12595618
42. Slama I B, Allali F, Lakhdar T, El S, Medrare L, Ngeuleu A, et al. Reliability and validity of CDAI and SDAI indices in comparison to DAS-28 index in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 29 septiembre 2015;16(1):268. DOI 10.1186/s12891-015-0718-8. PMID: 26420567
43. Mercado U. Evaluación de la actividad de artritis reumatoide en la práctica diaria utilizando el índice clínico de actividad de enfermedad (CDAI). *Med Int Méx*. julio 2016 [Citado el 21 de abril 2018];32(4):415–9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim164f.pdf>
44. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient

outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* febrero 1980;23(2):137–45.

PMID: 7362664

45. Esteve J, Batlle E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol.* 20 diciembre 1993;20(12):2116–22. PMID: 8014941
46. Ebbevi D, Essén A, Forsberg HH. Persons with rheumatoid arthritis challenge the relevance of the health assessment questionnaire: a qualitative study of patient perception. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):189. DOI: 10.1186/s12891-017-1566-5. PMID: 28499372; PMCID: PMC5429524
47. Arora S, Rafiq A, Jolly M. Management of rheumatoid arthritis: Review of current guidelines. *J Arthrosc Jt Surg.* Mayo-Agosto 2016;3(2):45–50. DOI:10.1016/j.jajs.2016.07.002
48. Espinosa D, del Carmen M, Cerdán M. Calidad de vida y capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide. *Atención Fam.* Marzo 2017;24(2):67–71. DOI: 10.1016/j.af.2017.04.003
49. Vincent Y Ma, BA, Leighton Chan, Kadir J Carruthers. The Incidence, Prevalence, Costs and Impact on Disability of Common Conditions Requiring Rehabilitation in the US: Stroke, Spinal Cord Injury, Traumatic Brain Injury, Multiple Sclerosis, Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Limb Loss, and Back Pain. 2015;95(5):986-95. DOI:10.1016/j.apmr.2013.10.032.
50. Chronic rheumatic conditions [Internet]. World Health Organization. WHO; 2016 [Citado el 18 Junio 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
51. Revicki D, Ganguli A, Kimel M, Roy S, Chen N, Safikhani S, et al. Reliability and Validity of the Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis. *Value Heal.* Diciembre 2015;18(8):1008–15. DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2941. PMID:26686785
52. Alemao E, Guo Z, Frits ML, Iannaccone CK, Shadick NA, Weinblatt

ME. Association of anti-cyclic citrullinated protein antibodies, erosions, and rheumatoid factor with disease activity and work productivity: A patient registry study. *Semin Arthritis Rheum*. Abril 2018;47(5):630–8.

DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.009. PMID: 29241640

53. INEGI. La discapacidad en México, datos al 2014.[Internet].México D.F. 2016;. [citado el 30 septiembre 2018] Disponible en: http://conadis.gob.mx/gob.mx/transparencia/transparencia_focalizada/La_Discapacidad_en_Mexico_datos_2014.pdf%0Ahttp://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825090203.pdf
54. SEDESOL. Diagnóstico sobre la situación de las personas con discapacidad en México [Internet]. Ciudad de México; 2016 [citado el 30 septiembre 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/126572/Diagnostico_sobre_la_Situacion_de_las_Personas_Con_Discapacidad_Mayo_2016.pdf
55. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 8 febrero 2018;4(18001):1–23. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1. PMID: 29417936
56. Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti-Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age. *Arthritis Rheum*. Noviembre 2013;65(11):2773-82. DOI: 10.1002/art.38097
57. Caratachea MA. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir*. Julio-septiembre 2007 [citado 11 Mayo 2018];20(3):213–21. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2007/in073h.pdf>
58. Short Genetic Variations.[Internet].NCBI 2018 [citado 30 Septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>

59. Goldberg AC, Rizzo LV, Goldberg AC, Rizzo LV. MHC structure and function – antigen presentation. Part 1. Einstein (São Paulo). 24 marzo 2015;13(1):153–6. DOI: 10.1590/S1679-45082015RB3122
60. Chang HH, Dwivedi N, Nicholas AP, Ho IC. The W620 polymorphism in PTPN22 disrupts its interaction with peptidylarginine deiminase type 4 and enhances citrullination and netosis. *Arthritis Rheumatol.* 1 septiembre 2015; 67(9):2323–34. DOI: 10.1002/art.39215. PMID:26019128
61. Fu J, Nogueira S V, Drongelen V van, Coit P, Ling S, Rosloniec EF, et al. Shared epitope-aryl hydrocarbon receptor crosstalk underlies the mechanism of gene-environment interaction in autoimmune arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(18):4755-60. DOI: 10.1073/pnas.1722124115
62. Tamayo L. Ontogenia y fisionomía del paisaje epigenético: un modelo general para explicar sistemas en desarrollo. *Acta Biológica Colomb* [Internet]. 2013 [Citado el 5 junio 2018];18(1):3–18. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-548X2013000100001&lang=pt
63. Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, Puxeddu I, Alunno A. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* Mayo-Junio 2018 ;36(4):175–84. PMID: 28631608..
64. König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 2016;8(369):369ra176-369ra176. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaj1921
65. Webber MP, Moir W, Zeig-Owens R, Glaser MS, Jaber N, Hall C, et al. Nested case-control study of selected systemic autoimmune diseases in World Trade Center rescue/recovery workers. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). Mayo 2015;67(5):1369-76. doi: 10.1002/art.39059
66. García L. Avances en artritis reumatoide. *An Real Acad Farm.* 2014 Jan-Mar [Citado el 1 Mayo 2018];80(1):126–50. Disponible en:

<http://www.anales.ranf.com/2014/vol1/HTML/files/assets/basic-html/index.html#1>

67. Harney SMJ, Newton JL, Wordsworth BP. Molecular genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol*. 2003;3(3):280-5. DOI: 10.1016/S1471-4892(03)00049-3
68. Lear J, Ortega P, Moreno Y, Romero T, Escalona C, Pirela E. TNF- α , IL-6 sérica y función pulmonar en niños con exceso de peso. *Rev la Univ del Zulia* [Internet]. 30 Noviembre 2017 [Citado 12 Octubre 2018];6(15):30-42. Disponible en: <http://www.produccioncientifica.luz.edu.ve/index.php/rluz/article/view/23049/23063>
69. Kuo NW, Lympany PA, Menezo V, Lagan AL, John S, Yeo TK, et al. TNF-857T, a genetic risk marker for acute anterior uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 Mayo 2005 ;46(5):1565-71. DOI: 10.1167/iovs.04-0932
70. Fragoso JM, Martínez MS, Vargas G, Barrios A, Ramírez J. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades cardiovasculares: Biología molecular y genética. *Gac Med Mex* [Internet]. 2013 [Citado 30 Junio 2018];149(5):521-30. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2014/n4/GMM_150_2014_4_334-344.pdf
71. Han Z, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. AP-1 and NF- κ B regulation in rheumatoid arthritis and murine collagen-induced arthritis. *Autoimmunity*. 7 Enero 1998;28(4):197-208. DOI:10.3109/08916939808995367
72. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2009. 1(a000034)p1-14.. DOI: 10.1101/cshperspect.a000034
73. Vincenti MP, Coon CI, Brinckerhoff CE. Nuclear factor kappaB/p50 activates an element in the distal matrix metalloproteinase 1 promoter in interleukin-1beta-stimulated synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. Noviembre

1998 ;41(11):1987-94.: DOI: 10.1002/1529-0131(199811)41:11<1987::AID-ART14>3.0.CO;2-8

74. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 14 Julio 2017 ;2(17023)p.1-9.
DOI:10.1038/sigtrans.2017.23
75. Rahman A, Anwar KN, True AL, Malik AB. Thrombin-induced p65 homodimer binding to downstream NF-kappa B site of the promoter mediates endothelial ICAM-1 expression and neutrophil adhesion. *J Immunol* [Internet]. 1 Mayo 1999 [citado el 30 Junio 2018];162(9):5466-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228026>
76. Yang X, Li P, Tao J, Qin C, Cao Q, Gu J, et al. Association between NFKB1 -94ins/del ATTG Promoter Polymorphism and Cancer Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. *Int J Genomics.* 7 Mayo 2014. 8(8)p1-7:
DOI: 10.1371/journal.pone.0071604
77. Movasat A, Turrión A, Bohorquez C, Pérez A. Tratamiento de la artritis reumatoide. *Medicine.* Marzo 2017;12(28):1626–38.
DOI:10.1016/j.med.2017.02.011
78. Castañeda S, González I. Novedades en el panorama terapéutico de la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* Marzo-Abril 2017;13(2):63–5.
DOI:10.1016/j.reuma.2017.02.001
79. Combe B, Lula S, Boone C, Durez P. Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. Julio-Agosto 2018. [Citado 20 Octubre 2018];36(4):658-67.
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29600931>
80. Aragon V. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública* [Internet]. Enero-Abril 2012 [Citado 21 Octubre 2018];30(1):75-82. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v30n1/v30n1a09.pdf>

81. Burguete A, Bermúdez-Morales VH, Madrid-Marina V. Medicina genómica aplicada a la salud pública. *Salud Publica México* [Internet]. 2009 [citado 20 Octubre 2018];51(3):s379-85. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000900003
82. St Pierre J, Bach J, Duquette D, Oehlke K, Nystrom R, Silvey K, et al. Strategies, actions, and outcomes of pilot state programs in public health genomics, 2003-2008. *Prev Chronic Dis*. 12 Junio 2014;11, p.1-9. DOI:10.5888/pcd11.130267
83. Oliva-Sánchez PF, Siqueiros-García JM, Vázquez-González JR, Saruwatari-Zavala G, Carnevale A. La medicina genómica en las políticas de salud pública: una perspectiva de investigadores mexicanos del área biomédica. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2013 [Citado el 22 Noviembre 2018];55(1):16-25. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342013000100005&lang=p
84. Modell S, Greendale K, Citrin T, Kardia S. Expert and Advocacy Group Consensus Findings on the Horizon of Public Health Genetic Testing. *Healthcare*. 27 Enero 2016;4(1)p.1-20. DOI:10.3390/healthcare4010014
85. McWalter K, Gaviglio A. Introduction to the Special Issue: Public Health Genetics and Genomics. *J Genet Couns*. 8 de junio de 2015;24(3):375-80. DOI 10.1007/s10897-015-9825-9
86. Fallin MD, Duggal P, Beaty TH. Genetic Epidemiology and Public Health: The Evolution From Theory to Technology. *Am J Epidemiol*. 1 de marzo de 2016;183(5):387-93. DOI: 10.1093/aje/kww001
87. Gil BM, Valero D. Nuevas tecnologías para el diagnóstico genético. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 20 de junio de 2020];28(4):538-45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300858>

88. Wu X, Sheng X, Sheng R, Lu H, Xu H. Genetic and clinical markers for predicting treatment responsiveness in rheumatoid arthritis. *Front Med.* 1 de agosto de 2019;13(4):411-9. PMID: 30635780 DOI: 10.1007/s11684-018-0659-3
89. Skapenko A, Smolen JS, Kavanaugh A, Arora V, Kupper H, Schulze-Koops H. Genetic markers associated with clinical and radiographic response in adalimumab plus methotrexate- or methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients in OPTIMA. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. septiembre de 2019 [citado 21 de junio de 2020];37(5):783-90. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=13260>
90. Traylor M, Knevel R, Cui J, Taylor J, Harm-Jan W, Conaghan PG, et al. Genetic associations with radiological damage in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of seven genome-wide association studies of 2,775 cases. *PLoS One* . 2019;14(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0223246 PMID: 31596875 PMCID: PMC6785117
91. van Boheemen L, van Schaardenburg D. Predicting Rheumatoid Arthritis in At-risk Individuals. *Clin Ther.* 1 de julio de 2019;41(7):1286-98. PMID:31196647 DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.04.017
92. Hresko A, Lin T-C, Solomon DH. Medical Care Costs Associated With Rheumatoid Arthritis in the US: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* octubre de 2018;70(10):1431-8. DOI: 10.1002/acr.23512
93. Chevreul K, Haour G, Lucier S, Harvard S, Laroche M-L, Mariette X, et al. Evolution of Direct Costs in the First Years of Rheumatoid Arthritis: Impact of Early versus Late Biologic Initiation - An Economic Analysis Based on the ESPOIR Cohort. Chopra A, editor. *PLoS One*. 8 de mayo de 2014 ;9(5):e97077. DOI:10.1371/journal.pone.0097077
94. Batko, Rolska-Wójcik, Władysiuk. Indirect Costs of Rheumatoid

Arthritis Depending on Type of Treatment—A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 17 de agosto de 2019 [citado 21 de junio de 2020];16(16):2966. DOI: 10.3390 / ijerph16162966

95. Franzoso G, Carlson L, Xing L, Poljak L, Shores EW, Brown KD, et al. Requirement for NF-kappaB in osteoclast and B-cell development. *Genes Dev.* 15 Diciembre 1997;11(24):3482–96. DOI:10.1101 / gad.11.24.3482. PMID: 9407039. PMCID: PMC316809
96. Senol Tuncay S, Okyay P, Bardakci F. Identification of NF-κB1 and NF-κBIA polymorphisms using PCR-RFLP assay in a Turkish population. *Biochem Genet.* Febrero 2010;48(1–2):104–12. DOI:10.1007 / s10528-009-9302-a. PMID:19941056
97. Bogunia-Kubik K, Wysoczańska B, Piątek D, Iwaszko M, Ciechomska M, Świerkot J. Significance of Polymorphism and Expression of miR-146a and NFκB1 Genetic Variants in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1 de diciembre de 2016;64(Suppl 1):131-6. PMID: 28083614 PMCID: PMC5334424 DOI: 10.1007 / s00005-016-0443-5
98. Gębura K, Świerkot J, Wysoczańska B, Korman L, Nowak B, Wiland P, et al. Polymorphisms within genes involved in regulation of the NF-κB pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 4 de julio de 2017;18(7). DOI: 10.3390 / ijms18071432 PMCID: PMC5535923 PMID: 28677621
99. Arisawa T, Shiroeda H, Tahara T, Nakamura M, Nomura T, Yamada H, et al. Genetic Polymorphism of NFκB1 (rs28362491, -94 ATTG ins/del) Is Associated With Age-Related Gene Methylation in Helicobacter pylori Infected Japanese Subjects. *Gastroenterology.* 2013;144(5):S-586. DOI:10.1016/S0016-5085(13)62163-0
100. Mohd Suzairi MS i, Tan SC, Ahmad Aizat AA, Mohd Aminudin M, Siti Nurfatimah MS, Andee ZD, et al. The functional -94 insertion/deletion ATTG

polymorphism in the promoter region of NFKB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(5):634-8.

DOI:10.1016/j.canep.2013.05.007

101. Mishra A, Srivastava A, Mittal T, Garg N, Mittal B. Role of inflammatory gene polymorphisms in left ventricular dysfunction (LVD) susceptibility in coronary artery disease (CAD) patients. *Cytokine.* 2013;61(3):856-61. DOI:10.1016/j.cyto.2012.12.020
102. Li P, Gu J, Yang X, Cai H, Tao J, Yang X, et al. Functional Promoter -94 ins/del ATTG Polymorphism in NFKB1 Gene Is Associated with Bladder Cancer Risk in a Chinese Population. *PLoS One.* 2013;8(8):p.1-7. DOI:10.1371/journal.pone.0071604
103. Duan W, Wang E, Zhang F, Wang T, You X, Qiao B. Association between the NFKB1-94ins/del ATTG polymorphism and cancer risk: An updated meta-analysis. *Cancer Invest.* 2014;32(7):311-20. DOI:10.3109/07357907.2014.911881
104. Mishra A, Srivastava A, Mittal T, Garg N, Mittal B. Genetic predisposition to left ventricular dysfunction: A multigenic and multi-analytical approach. *Gene.* 2014;546(2):309-17. DOI: 10.1016/j.gene.2014.05.060
105. Li X, Zhang C, Qiao W, Zhou X, Sun M. NFKB1 -94ins / del ATTG polymorphism increases osteosarcoma risk in a Chinese Han population. *Int J Clin Exp Med [Internet].* 2015 [Citado el 31 Mayo 2018];8(1):1420-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785149>
106. Yenmis G, Oner T, Cam C, Koc A, Kucuk OS, Yakicier MC, et al. Association of NFKB1 and NFKBIA polymorphisms in relation to susceptibility of behçet's disease. *Scand J Immunol.*2015;81(1):81-6. DOI: 10.1111/sji.12251
107. Liu Y, Qiu F, Yang L, Yang R, Yang X, Huang D, et al. Polymorphisms of NFKB1 and Ik B α and Their Synergistic Effect on

Nasopharyngeal Carcinoma Susceptibility. *Biomed Res Int.* 2015;:1-9.

DOI: 10.1155/2015/362542

108. Gautam A, Gupta S, Mehndiratta M, Sharma M, Singh K, Kalra OP, et al. Association of NFKB1 gene polymorphism (rs28362491) with levels of inflammatory biomarkers and susceptibility to diabetic nephropathy in Asian Indians. *World J Diabetes.* 15 Febrero 2017. 8(2)66-73.
- DOI: 10.4239/wjd.v8.i2.66
109. Gómez Aldaco MA, Zambrano Zaragoza JF, Agraz Cibrián JM. Asociación de los polimorfismos rs4646994 y rs1799724 con anticuerpos anti-ccp, DAS28 y HAQ en artritis reumatoide. Universidad Autónoma de nayarit; 2017. [Citado el 12 Octubre 2019]. Disponible en: <http://bibliotecas.uan.mx/index.php/quimico-farmacobiologo/item/6305-asociacion-de-los-polimorfismos-rs4646994-y-rs1799724-con-anticuerpos-anti-ccp-das28-y-haq-en-artritis-reumatoide>
110. Wang Q, Zhou X, Zhao Y, Xiao J, Lu Y, Shi Q, et al. Polyphyllin I ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response in macrophages through the NF- κ B pathway. *Front Immunol.* 2018;9:2091. PMID: 30319603. PMCID: PMC6170622. DOI: 10.3389 / fimmu.2018.02091
111. Sen R, Baltimore D. Inducibility of κ immunoglobulin enhancer-binding protein NF- κ B by a posttranslational mechanism. *Cell.* 26 de diciembre de 1986;47(6):921-8. PMID: 3096580. DOI: 10.1016 / 0092-8674 (86) 90807-x
112. Carmody RJ, Chen YH. Nuclear Factor- κ B: Activation and Regulation during Toll-Like Receptor Signaling. *Cel Mol Immunol.* 2007 [citado 19 de mayo de 2020];4(1):31-41. PMID: 17349209
113. Mitchell JP, Carmody RJ. NF- κ B and the Transcriptional Control of Inflammation. *Int Rev Cell Mol Biol.* 1 de enero de 2018;335:41-84.

PMID: 29305014. DOI: 10.1016 / bs.ircmb.2017.07.007

114. Li H, Gao L, Shen Z, Li CY, Li K, Li M, et al. Association study of NFKB1 and SUMO4 polymorphisms in Chinese patients with psoriasis vulgaris. Arch Dermatol Res. septiembre de 2008;300(8):425-33. PMID: 18330586. DOI: 10.1007 / s00403-008-0843-4 .
115. Eskandari-Nasab E, Hashemi M, Ebrahimi M, Amininia S. The functional 4-bp insertion/deletion ATTG polymorphism in the promoter region of NF-KB1 reduces the risk of BC. Cancer Biomarkers. 18 de enero de 2016;16(1):109-15. PMID: 26835711. DOI: 10.3233 / CBM-150546
116. Popescu C, Zofotă S, Bojincă V, Ionescu R. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis--cross-sectional study and literature review. Vol. 6, Journal of medicine and life. Carol Davila - University Press; 2013. p. 376-82. PMID: 24701255. PMCID: PMC3973875