



# Universidad Autónoma de Nayarit

Área Académica de Ciencias de la Salud

Coordinación de la Maestría en Salud Pública

ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN GENÉTICA CON EL  
POLIMORFISMO RS7574865 DEL GEN *STAT4* EN POBLACIÓN DE  
DERECHOHABIENTES DEL HGZ 1, IMSS EN TEPIC NAYARIT

Trabajo recepcional para obtener el título de

Maestría en Salud Pública

Área: Salud Comunitaria

Aspirante: Raquel Rocío Hernández Pacheco

Directora:

Dra. Ma. de Jesús Durán Avelar

Codirector:

Dr. José Francisco Zambrano Zaragoza

Registrado en agosto de 2013

Tepic Nayarit, junio de 2015



# Universidad Autónoma de Nayarit

Área Académica de Ciencias de la Salud

Coordinación de la Maestría en Salud Pública

ARTRITIS REUMATOIDE Y SU ASOCIACIÓN GENÉTICA CON EL  
POLIMORFISMO RS7574865 DEL GEN *STAT4* EN POBLACIÓN DE  
DERECHOHABIENTES DEL HGZ 1, IMSS EN TEPIC NAYARIT

Trabajo recepcional para obtener el título de  
Maestría en Salud Pública

Área: Salud Comunitaria

Aspirante: Raquel Rocío Hernández Pacheco

Directora:

Dra. Ma. de Jesús Durán Avelar

Codirector:

Dr. José Francisco Zambrano Zaragoza

Registrado en agosto de 2013

Tepic Nayarit, junio de 2015

**“El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Inmunología de la  
Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas de la  
Universidad Autónoma de Nayarit, con apoyo del Programa Integral de  
Fortalecimiento Institucional (PIFI) 2011-18-MSU0019M-05 y del Programa de  
Fortalecimiento de la Calidad en Instituciones Educativas (PROFOCIE) 2014-  
18-MSU0019M-04-01”.**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por darme vida y salud para alcanzar este sueño hecho hoy una realidad.

A la Universidad Autónoma de Nayarit por darme la oportunidad de ascender a otro nivel profesional.

A mis directores la Dra. Ma. De Jesús Durán Avelar, al Dr. Francisco Zambrano Zaragoza y al Dr. Norberto Vivanco Pérez por darme la oportunidad de realizar esta tesis bajo su dirección, apoyo y confianza.

Al coordinador de la MSP el Dr. Rogelio Fernández Argüelles y a su personal docente y administrativo quien me ha apoyado con su tiempo y espacio y de esta manera concluir este nuevo reto.

A todas las personas que aceptaron participar de manera desinteresada para la realización de este trabajo, así como al personal de la Clínica de Reumatología, Departamento de Medicina Interna del Hospital general de zona número 1 del IMSS en especial a la Dra. Liliana Ortiz y a las empresas TELMEX y ALPERA.

No puedo olvidar a mis compañeros y amigos de la MSP con los cuales he compartido incontables horas de trabajo. Gracias por los buenos y malos momentos, por aguantarme y por escucharme.

A mis amigas y hermanas del alma Zonali, Lisbeth, Mónica y Gemma todas imprescindibles para mí en los buenos y en los malos momentos, porque sin ellas no habría superado muchos obstáculos y no disfrutaría tanto de la vida.

A Mario por ser uno de los pilares de mi vida, por estar siempre ahí, por la paciencia, el apoyo, y el amor que siempre me has dado. Eres mi mejor amigo y compañero de vida.

Y sobre todas las cosas, a mi familia, en especial a mis padres, Rafael y Dolores por su amor infinito, por los principios que me han transmitido, por apoyarme en todas las decisiones que tomo y porque, haga lo que haga, sé que están orgullosos de mí. Y a mis hermanas Daniela y Ayde, las personas que más quiero en este mundo, por ser mis mejores amigas y por agarrarme fuerte de la mano para tirar de mí. Sin ustedes, muchas veces no hubiera podido seguir hacia delante. A Rafael y Andrea los sobrinos más lindos.

# **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por darme vida y salud para alcanzar este sueño hecho hoy una realidad.

A la Universidad Autónoma de Nayarit por darme la oportunidad de ascender a otro nivel profesional.

A mis directores la Dra. Ma. De Jesús Durán Avelar, al Dr. Francisco Zambrano Zaragoza y al Dr. Norberto Vivanco Pérez por darme la oportunidad de realizar esta tesis bajo su dirección, apoyo y confianza.

Al coordinador de la MSP el Dr. Rogelio Fernández Argüelles y a su personal docente y administrativo quien me ha apoyado con su tiempo y espacio y de esta manera concluir este nuevo reto.

A todas las personas que aceptaron participar de manera desinteresada para la realización de este trabajo, así como al personal de la Clínica de Reumatología, Departamento de Medicina Interna del Hospital general de zona número 1 del IMSS en especial a la Dra. Liliana Ortiz y a las empresas TELMEX y ALPERA.

No puedo olvidar a mis compañeros y amigos de la MSP con los cuales he compartido incontables horas de trabajo. Gracias por los buenos y malos momentos, por aguantarme y por escucharme.

A mis amigas y hermanas del alma Zonali, Lisbeth, Mónica y Gemma todas imprescindibles para mí en los buenos y en los malos momentos, porque sin ellas no habría superado muchos obstáculos y no disfrutaría tanto de la vida.

A Mario por ser uno de los pilares de mi vida, por estar siempre ahí, por la paciencia, el apoyo, y el amor que siempre me has dado. Eres mi mejor amigo y compañero de vida.

Y sobre todas las cosas, a mi familia, en especial a mis padres, Rafael y Dolores por su amor infinito, por los principios que me han transmitido, por apoyarme en todas las decisiones que tomo y porque, haga lo que haga, sé que están orgullosos de mí. Y a mis hermanas Daniela y Ayde, las personas que más quiero en este mundo, por ser mis mejores amigas y por agarrarme fuerte de la mano para tirar de mí. Sin ustedes, muchas veces no hubiera podido seguir hacia delante. A Rafael y Andrea los sobrinos más lindos.

Aún faltan personas a quienes agradecerles su participación, sin la cual no hubiera podido desarrollar y finalizar este trabajo. A ustedes mi amor, consideración y respeto, están en mi corazón.

## Contenido

Abreviaturas .....	1
1. RESUMEN.....	3
2. MARCO TEORICO .....	4
2.1 Historia de la artritis reumatoide .....	4
2.2 Epidemiología de la artritis reumatoide.....	5
2.2.1 Co-morbilidades.....	6
2.3 Anatomía patológica y patogenia de artritis reumatoide .....	6
2.3.1 Papel de las citocinas en la artritis reumatoide .....	8
2.4 Manifestaciones clínicas.....	10
2.4.1 Manifestaciones articulares .....	10
2.4.2. Manifestaciones extraarticulares.....	10
2.5 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide .....	10
2.6 Factores de riesgo genético en artritis reumatoide .....	13
2.7 <i>STAT4</i> y su asociación con la artritis reumatoide .....	14
2.8 El impacto de la artritis reumatoide en la salud pública .....	16
2.8.1 Costos directos e indirectos de la artritis reumatoide .....	16
2.8.2 Incapacidad laboral e invalidez generada por artritis reumatoide .....	18
2.8.3 Discapacidad en los pacientes con artritis reumatoide .....	18
2.9 Determinantes sociales en salud asociados con artritis reumatoide .....	19
2.9.1 Contexto político .....	19
2.9.2 Factores socioeconómicos.....	20
2.9.3 Factores biológicos .....	21

2.9.4 Factores ambientales.....	22
2.9.5 Actividad física.....	23
3. ANTECEDENTES.....	24
3.1 Asociación de factores genéticos con artritis reumatoide .....	24
3.2 Asociación de AR con el polimorfismo del gen <i>STAT 4</i> en diferentes poblaciones .	26
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	27
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	28
6. JUSTIFICACIÓN.....	28
7. OBJETIVOS.....	29
7.1 Objetivo general .....	29
7.2 Objetivo específicos .....	30
8. HIPÓTESIS.....	30
8.1 Hipótesis nula ( $H_0$ ).....	30
8.2 Hipótesis alterna ( $H_1$ ).....	30
9. MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
9.1 Tipo de estudio y diseño general.....	30
9.1.1 Consideraciones éticas.....	31
9.2 Definición del universo .....	31
9.3 Selección de muestra .....	32
9.3.1 Criterios de inclusión.....	32
9.3.2 Criterios de exclusión.....	32
9.3.3 Criterios de eliminación.....	32
9.4 Extracción de ADN.....	33



9.5 Genotipificación de rs7574865 .....	33
9.6 Análisis estadístico .....	34
10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	34
11. CONCLUSIONES .....	38
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39
13. ANEXOS .....	54

### Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de clasificación para AR 2010 ACR/EULAR .....	12
Tabla 2. Condiciones de CRP .....	34
Tabla 3. Características clínicas de los pacientes .....	35
Tabla 4. Frecuencias de alelos .....	35
Tabla 5. Modelos de herencia utilizados .....	37

## Abreviaturas

°C	Grados centígrados
µg	Microgramos
µL	Microlitros
A	Adenina
ACPA	Anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados
ACR	Colegio Americano Reumatología
ADN	Acido desoxirribonucleico
AR	Artritis Reumatoide
ARN	Ácido ribonucleico
C	Citosina
CRP	Proteína C Reactiva
CTLA4	Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico
EDTA	Ácido etildiaminotetraacético
EULAR	Liga Europea contra el reumatismo
FARME	Fármacos modificadores de la enfermedad
FR	Factor Reumatoide
G	Guanina
HLA	Antígeno leucocitario humano
HLA-DRB1	Complejo de histocompatibilidad mayor, clase II, DR beta 1
IFN-γ	Interferón gamma

<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMSS</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>mL</b>	Mililitro
<b>Ng</b>	Nanogramo
<b>Nm</b>	Nanómetro
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PADI4</b>	Peptidil Arginina Deaminasa Isoforma 4.
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>PTPN22</b>	Proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22
<b>Rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>rs</b>	Referencia del SNP
<b>SNP</b>	Polimorfismos de un solo nucleótido
<b>STAT4</b>	Traductor de señales y activador de transcripción 4
<b>T</b>	Timina
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Factor transformador del crecimiento $\beta$
<b>Th</b>	Célula T cooperadora
<b>TNFAIP3</b>	Proteína del gen TNF- $\alpha$ proteína 3 inducida
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular

## 1. RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, que afecta la membrana sinovial de las articulaciones, se caracteriza por la inflamación poliarticular. Los criterios que actualmente se utilizan para el diagnóstico de artritis reumatoide fueron publicados en septiembre del año 2010. Existen factores de riesgo genéticos y ambientales para desarrollar la enfermedad de AR.

La identificación de los marcadores genéticos en conjunto con datos clínicos de la enfermedad se podrían emplear para un diagnóstico precoz. Las diferencias encontradas entre distintas poblaciones pueden explicarse, al menos en parte, por la heterogeneidad genética de la enfermedad.

El objetivo general de este trabajo fue determinar la asociación de la enfermedad de artritis reumatoide con el polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* en pacientes con AR de la Clínica de Reumatología, Departamento de Medicina Interna del HGZ número 1 del IMSS de Tepic, Nayarit.

Se diseñó un estudio de casos y controles con una muestra de 150 casos y 150 controles.

Los resultados encontrados para los genotipos y alelos de *STAT4* del grupo control fueron de 63 para GG, 66 para GT y 21 para TT, con un 64 % de alelos G y 36% de alelos T. En el grupo de casos fue de 39 para G/G, 84 para G/T y 31 para T/T con un 52% de alelo G y 47% de alelos T. La frecuencia alélica total para el polimorfismo fue de 58.3% para G y de 41.7% para T.

Se encontró que el alelo T (modelo dominante, GT o TT, OR=2.1353 [IC 1.3163, 3.4638], p=0.002) y que el genotipo G/T y T/T (modelo codominante, OR=2.0559 [IC 1.2332, 3.4276], p=0.005 y OR=2.3846 [IC 1.2103, 4.6982], p=0.012, respectivamente) son factores de susceptibilidad para desarrollar AR. En el modelo recesivo, el alelo T no se asoció con susceptibilidad a la AR (OR=1.5482 [IC 0.8457, 2.8343], p=0.155).

En conclusión, los resultados establecieron una asociación del polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* con el riesgo a desarrollar artritis reumatoide.

## 2. MARCO TEORICO

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con compromiso sistémico en cualquier momento de su evolución, además es una enfermedad crónica y autoinmune; afecta principalmente la membrana sinovial. La inflamación lleva a la destrucción del cartilago, erosión ósea y deformidad articular. (1-7).

La AR es una enfermedad multifactorial que surge como resultado de la combinación de causas genéticas y factores ambientales y la interacción de ambos puede ser determinante en el desarrollo de la enfermedad (8).

### 2.1 Historia de la artritis reumatoide

La AR es una de las primeras enfermedades en estar claramente descrita y documentada por los médicos. Sin embargo, la propia enfermedad es sin duda, mucho más antigua que la descripción clínica oficial. Algunos datos sugieren que la AR ha existido en América del Norte desde hace 3000 años o más (9).

La primera evidencia registrada de trastornos musculoesqueléticos aparece en el papiro Ebers escrito alrededor del año 1500 antes de Cristo. Describe lo que probablemente parece ser la artritis deformante (artritis reumatoide). Algunos de los estudios paleopatológicos de momias egipcias sugieren la existencia de la AR en Egipto (10).

Dentro de la literatura india, Charaka Samhita (aprox. 300-200 antes de Cristo) describe el dolor, la hinchazón de las articulaciones y la pérdida de su función. Hipócrates describió la artritis aproximadamente en el 400 a.C. Galeno (129-216 después de Cristo) introdujo el término reumatismo, al cual se atribuyeron los humores (reuma). Se postuló que una sustancia, es decir, humor, flujos, se asienta en las articulaciones, y es la causa de la artritis. Paracelso (1493-1511) postuló "que las sustancias que no pueden ser pasadas en la orina son acumuladas, y pasan a las articulaciones, lo que causa la artritis" (10).

La primera descripción de la AR en lo que puede considerarse la literatura clínica moderna fue publicada por Landre-Beauvais en 1800, la designación clínica "artritis reumatoide" fue impreso por Garrod en 1859. Camroe acuñó el término reumatólogo mientras que la palabra reumatología aparece por primera vez en el libro de texto por Hollander en 1949 (9, 10).

## **2.2 Epidemiología de la artritis reumatoide**

La incidencia de la AR varía entre poblaciones. Las estimaciones de América del Norte y Europa del Norte van desde 20 hasta 50 casos por 100000 habitantes. En el sur de Europa, se ha informado de una menor incidencia de 24.9 casos por cada 100.000 habitantes. Debido a la falta de datos en algunos lugares, la incidencia de la AR es desconocida en los países en desarrollo (11).

La prevalencia de la AR comunicada en el mundo oscila entre el 0.5 y el 1% con mayor prevalencia en mujeres que en hombres. Las estimaciones más altas corresponden a las de tribus indias americanas y esquimales, por encima del 3%, y las más bajas se han encontrado en África y Asia, por debajo del 0.2% (8, 12-15). Se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años de edad, y conlleva a una gran discapacidad del paciente, de modo que tras 1 a 3 años de enfermedad, del 33 al 40 % de los pacientes presenta algún grado de discapacidad (16).

Los estudios realizados en América del Norte y Europa del Norte han mostrado prevalencias de 0.5 a 1.1%. En el sur de Europa, se han encontrado prevalencias más bajas de 0.3-0.7%. La prevalencia de AR en Reino Unido es de 1.16% en mujeres y 0.44% en hombres, en Italia es de 0.51% en mujeres y 0.13% en hombres, en España es de 0.8% en mujeres y 0.2% en hombres, y en Estados Unidos es de 1.4% en mujeres y 0.74% en hombres (11).

En un estudio epidemiológico presentado en el 2011 realizados en cinco regiones de México que fueron Chihuahua, Nuevo León, Sinaloa, Yucatán y Ciudad de México; mostraron una prevalencia global AR de 1.6%, la prevalencia en las

mujeres fue de 2.0%, mientras que la de los hombres alcanzaron 0.8%. La prevalencia de la AR varió entre regiones de países, de 0.7% en el estado de Nuevo León hasta el 2.8% en el estado de Yucatán. Un estudio anterior en la Ciudad de México mostró una prevalencia de 0.4% (17, 18).

En América Latina, el grupo demográfico dominante, es el de adultos jóvenes. La AR puede comenzar a una edad temprana, como lo demuestra un estudio que comparó a pacientes de México con los de Canadá. Pacientes mexicanos han desarrollado AR casi 12 años antes que los canadienses. Casi la mitad de los mexicanos, en comparación con una cuarta parte de los canadienses, tuvieron su primera articulación inflamada antes de la edad de 36 años (17).

Se espera que esta prevalencia aumente al 24.4% en América Latina y el Caribe para el 2050 (19). Mientras que en Estados Unidos se espera que el número de adultos con artritis pueda aumentar drásticamente a 67 millones en 2030 (20).

### **2.2.1 Co-morbilidades**

Se ha demostrado que las personas con AR tienen 3.2 veces mayor riesgo de infarto al miocardio que conduce a la hospitalización, que la población general. Los pacientes con AR también tienen un riesgo ligeramente mayor de malignidad en comparación con la población general. Este aumento del riesgo parece deberse a cánceres específicos: linfoma, cáncer de pulmón y cáncer de piel. Las infecciones pulmonares y tuberculosis también están aumentados en pacientes con AR (14).

### **2.3 Anatomía patológica y patogenia de artritis reumatoide**

La patogénesis de la AR sigue siendo poco clara. Es autoinmune y dentro de sus principales mecanismos fisiopatológicos es erosionar y destruir las estructuras óseas (21).

La patogénesis comienza con la inflamación de la membrana sinovial de las articulaciones pequeñas en las manos y los pies, y en algunas articulaciones que

soportan el peso más grande. La inflamación inicial conduce al daño progresivo del hueso y del cartilago, lo que a su vez afecta la función articular (9). La lesión microvascular y el aumento en el número de células del revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más precoces en la sinovitis reumatoide. El principio de la lesión que produce esta respuesta es desconocida. Después, se observa un mayor número de células de revestimiento sinovial junto con inflamación perivascular por células mononucleares. Conforme esté proceso evoluciona, la sinovia aparece edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas. Las alteraciones observadas mediante el microscopio óptico, entre las que cabe mencionar: hiperplasia e hipertrofia de las células de revestimiento sinovial, alteraciones vasculares locales o segmentarias, edema e infiltración por células mononucleares, que con frecuencia forman acumulaciones alrededor de los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Las células endoteliales del tejido sinovial reumatoide tienen el aspecto de las vénulas endoteliales altas de los órganos linfáticos y se modifican tras la exposición a las citocinas, facilitando la entrada de las células en los tejidos. Las células endoteliales sinoviales reumatoides expresan una cantidad mayor de diversas moléculas de adherencia que intervienen en este proceso (22).

Tanto las inmunoglobulinas policlonales como el factor reumatoide se producen en el tejido sinovial, estos llevan a la formación local de complejos inmunitarios. Los anticuerpos contra componentes del tejido sinovial también contribuyen con la inflamación. Algunos estudios sugieren que anticuerpos contra péptidos citrulinados (ACPA), que se generan dentro de la membrana sinovial contribuyen con la sinovitis por artritis reumatoide. Existe mayor número de células cebadas activadas en la membrana sinovial y la liberación local del contenido de sus gránulos puede contribuir a la inflamación. Por último, los fibroblastos sinoviales en la artritis reumatoide demuestran activación en el sentido de que producen varias enzimas como colagenasa y catepsinas que degradan a los componentes de la matriz articular. Estos fibroblastos activados abundan en particular en la capa de revestimiento y en la interfase con el hueso y cartilago. Los osteoclastos también predominan en los sitios de erosión ósea. En la membrana sinovial



reumatoide se pueden observar células del estroma mesenquimatoso activadas, similares a las que se observan en la médula ósea normal. La membrana sinovial reumatoide se caracteriza por la presencia de varios productos secretados por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados (9, 22).

La producción local de las citocinas y quimiocinas constituye la causa de varias manifestaciones patológicas y clínicas de la enfermedad. Estas moléculas efectoras comprenden las que derivan de los linfocitos T, de las células mieloides activadas y las que son secretadas por otros tipos de células en la membrana sinovial, como fibroblastos y células endoteliales (23).

Además de la producción de moléculas efectoras que propagan el proceso inflamatorio, los factores que se producen a escala local tienden a detener la inflamación, destacando los inhibidores específicos de la acción de las citocinas y del factor transformador del crecimiento beta ( $TGF\beta$ ), que inhibe muchas de las características de la sinovitis reumatoide, entre ellas la activación y proliferación de células T, la diferenciación de células B y la migración de células hacia la zona de inflamación, y tal vez participe en la generación de una población de células T reguladoras, como un medio para controlar la inflamación (22).

### **2.3.1 Papel de las citocinas en la artritis reumatoide**

En el curso de la enfermedad de AR hay una gran variedad de mediadores, tanto inflamatorios como no inflamatorios, incluidas las citocinas que contribuyen a la patogénesis de la AR (24).

El proceso inflamatorio está mediado esencialmente por la producción de mediadores solubles, en su mayoría citocinas, asimismo por factores de crecimiento y quimiocinas, cuya finalidad es la destrucción del cartilago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares (5).

En la membrana sinovial que reviste la superficie articular y las vainas tendinosas se produce una infiltración por algunas células inflamatorias, como los linfocitos

(Th17), secretores de la citocina con mayor efecto proinflamatorio, la interleucina IL-17, parece desempeñar un papel iniciador, interaccionando con células dendríticas, macrófagos y linfocitos B (5).

Los macrófagos son células fundamentales en la fisiopatología y la magnitud de su infiltración se correlaciona con los síntomas, probablemente debido a la secreción de mediadores proinflamatorios claves, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la IL-1, implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica en la AR. Los fibroblastos sinoviales son inicialmente activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotipo pseudomaligno con regulación al alza de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular. El TNF- $\alpha$  juega un papel importante en la AR ya que se ha demostrado en forma *in vitro*, que degrada cartílago y hueso. Además en cultivos de células mononucleares de la sinovia con AR se mostró que TNF- $\alpha$  y otras citocinas proinflamatorias que incluyen IL-1, IL-6, IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos por sus siglas en inglés GM-CSF, fueron producidas de forma espontánea y crónica (5, 23).

STAT4 es un factor de transcripción que transduce señales inducidas por varias citocinas clave, incluyendo la IL-12, y el interferón tipo 1 así como la IL-23. STAT4 es un factor citosólico latente que, después de la activación por citocinas, es fosforilada y se acumula en el núcleo y activa la transcripción de genes, que incluyen el interferón- $\gamma$ , un indicador clave de la diferenciación de las células T en células Th1. STAT4 también ha sido implicado en la diferenciación de células Th0 en células Th17. Las células Th17 secretan IL-17 y pueden desempeñar un papel importante en los trastornos inflamatorios crónicos.

La actividad de IL-17 incluye, inflamación crónica asociada con la destrucción de la matriz extracelular activando la producción de metaloproteinasas e inhibiendo la producción de matriz extracelular en condrocitos y osteoblastos (25).

## 2.4 Manifestaciones clínicas

### 2.4.1 Manifestaciones articulares

En las articulaciones periféricas se presenta poliartritis simétrica que cursa con dolor, hipersensibilidad y edema de las articulaciones afectadas; la rigidez matutina es frecuente; a menudo resultan afectadas las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas; pueden presentarse deformidades articulares después de la inflamación persistente (22).

### 2.4.2. Manifestaciones extraarticulares

- *Cutáneas*: nódulos reumatoideos y vasculitis.
- *Pulmonares*: nódulos, afección intersticial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa, daño pleural, síndrome de Caplan.
- *Oculares*: queratoconjuntivitis seca, epiescleritis y escleritis.
- *Hematológicas*: anemia y síndrome de Felty (esplenomegalia y neutropenia).
- *Cardiacas*: pericarditis y miocarditis.
- *Neurológicas*: mielopatías consecutivas a discopatía cervical, compresión y vasculitis (22).

## 2.5 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide

Los criterios que actualmente utilizan los médicos para el diagnóstico para la AR son los establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), que fueron publicados en septiembre del año 2010.

Tradicionalmente, los criterios para la clasificación de la AR se fundaron en la presencia de signos y síntomas indicativos de actividad inflamatoria que por lo general implicaba daño estructural irreversible cuando está presente. Esta situación llevó a la suma de un nuevo conjunto de criterios de clasificación que

fueron aprobados por la EULAR y ACR para el diagnóstico de la AR. Con la finalidad de mejorar los criterios de clasificación establecidos en 1987. En septiembre de 2010 se publican simultáneamente en "Annals of Rheumatic Diseases" y "Arthritis and Rheumatism" nuevos criterios de clasificación para la artritis reumatoide (26).

Los propósitos de esta iniciativa fue establecer un conjunto de reglas para aplicarlas en los pacientes con sinovitis indiferenciada que fueron:

1. Reconocer el subgrupo de alto riesgo de cronicidad y el daño erosivo.
2. Utilizar los criterios como base para iniciar la terapia modificadora de la enfermedad.
3. No excluir la captura de los pacientes, con enfermedad avanzada.

Dichos criterios tienen el claro objetivo de mejorar la antigua clasificación de la artritis reumatoide, en la que se puede establecer un tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) lo antes posible. Además de establecer la definición de caso para poder llevar a cabo ensayos terapéuticos en pacientes con AR de corta evolución (26).

## Criterios de EULAR y ACR

Tabla 1. Criterios de clasificación para AR 2010 ACR/EULAR

Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6

Afectación articular	Número de articulaciones	Puntuación
Articulación grande afectada	1	0
Articulaciones grandes afectadas	2-10	1
Articulaciones pequeñas afectadas	1-3	2
Articulaciones pequeñas afectadas	4-10	3
Articulaciones pequeñas afectadas	> 10	5
Serología	Valores	Puntuación
FR y ACPA	negativos	0
FR y/o ACPA	positivos bajos (<3VN)	2
FR y/o ACPA	positivos alto (>3VN)	3
Reactantes de fase aguda	Valores	Puntuación
VSG y PCR	normales	0
VSG y/o PCR	elevadas	1
Duración	Tiempo	Puntuación
semanas	<6	0
semanas	≥6	1

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Fuente: Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clin [Internet]. 2011; 06(Supl.3):[33-7 pp.]. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/nuevos-criterios-clasificacion-artritis-reumatoide/articulo/90001873/>.

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR avanzada siempre que:

- Tengan erosiones típicas de AR. Presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.
- En escenarios de artritis de muy reciente comienzo, en individuos que no cumplan en un momento dado los criterios pero que los cumplan con la evolución del tiempo (26).

Los nuevos criterios introducen cambios importantes en la valoración clínica en cuanto al número y simetría de articulaciones afectadas, además de que le dan más valor a los hallazgos analíticos de marcadores serológicos y reactantes de fase aguda y reducen la importancia de la persistencia temporal. En estos se suprimen las manifestaciones juzgadas como tardías, sin embargo por sí mismas la presencia de erosiones típicas de AR pueden ser el único requisito de diagnóstico de una enfermedad avanzada (26).

## 2.6 Factores de riesgo genético en artritis reumatoide

Es sabido que el principal factor genético asociado al riesgo de desarrollar AR, ampliamente confirmado en distintos grupos étnicos es un polimorfismo en el locus DRB1, perteneciente a la región II del complejo mayor de histocompatibilidad que codifica a la cadena beta de la molécula HLA-DR. Hay estudios que indican que *HLA DRB1* está fuertemente asociado con AR contribuye con el 30% del total del componente genético (27, 28).

También se reconoce como un gen de segunda importancia para la susceptibilidad en el desarrollo de AR el *PTPN22* (Proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22) localizado en el cromosoma 1p13 (8, 28-33).

Otro gen asociado con la susceptibilidad de AR es el polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* que es un factor de transcripción clave en la regulación de la respuesta inmune, que interviene en la señalización de vías que promueven la

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR avanzada siempre que:

- Tengan erosiones típicas de AR. Presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados.
- En escenarios de artritis de muy reciente comienzo, en individuos que no cumplan en un momento dado los criterios pero que los cumplan con la evolución del tiempo (26).

Los nuevos criterios introducen cambios importantes en la valoración clínica en cuanto al número y simetría de articulaciones afectadas, además de que le dan más valor a los hallazgos analíticos de marcadores serológicos y reactantes de fase aguda y reducen la importancia de la persistencia temporal. En estos se suprimen las manifestaciones juzgadas como tardías, sin embargo por sí mismas la presencia de erosiones típicas de AR pueden ser el único requisito de diagnóstico de una enfermedad avanzada (26).

## 2.6 Factores de riesgo genético en artritis reumatoide

Es sabido que el principal factor genético asociado al riesgo de desarrollar AR, ampliamente confirmado en distintos grupos étnicos es un polimorfismo en el locus DRB1, perteneciente a la región II del complejo mayor de histocompatibilidad que codifica a la cadena beta de la molécula HLA-DR. Hay estudios que indican que *HLA DRB1* está fuertemente asociado con AR contribuye con el 30% del total del componente genético (27, 28).

También se reconoce como un gen de segunda importancia para la susceptibilidad en el desarrollo de AR el *PTPN22* (Proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22) localizado en el cromosoma 1p13 (8, 28-33).

Otro gen asociado con la susceptibilidad de AR es el polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* que es un factor de transcripción clave en la regulación de la respuesta inmune, que interviene en la señalización de vías que promueven la

diferenciación de linfocitos T CD4 a Th1 y Th17, los cuales están involucrados en la patogenia de AR (8, 9, 28, 33). El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs7574865 del gen *STAT4* está asociado con la susceptibilidad a la artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (34).

## 2.7 *STAT4* y su asociación con la artritis reumatoide

El nombre oficial de este gen es "*signal transducer and activator of transcription 4*" O "transductor de señal y activador de la transcripción 4"(35).

El gen *STAT4* codifica para una proteína que actúa como un factor de transcripción, lo que significa que se une a regiones específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN). La proteína *STAT4* es activada por las proteínas del sistema inmune llamadas citocinas, que son parte de la respuesta inflamatoria contra la infección. Cuando *STAT4* es activada por citocinas que forman parte de la respuesta inflamatoria incrementa la actividad de genes que ayudan a las células T maduras a especializarse, estas células especializadas llamadas Th1, producen citocinas que estimulan a otras células del sistema inmune para evitar que entren agentes patógenos a las células (35).

El gen *STAT4*, ubicado en el cromosoma humano 2q 32.3, entre las posiciones de 32.2 y 32.3, consta de 24 exones y 42 intrones (36) y tiene una extensión de 216598b (NC\_000002.12); perteneciente a la familia *STAT* expresado en linfocitos, macrófagos y células dendríticas, codifica un factor de transcripción que reside en el citosol y transmite señales intracelulares inducidas por citocinas, incluyendo la interleucina-12 (IL-12), IL-23, IL-27 y el interferón tipo-1 (IFN-1). Tras la señalización de citocinas, este factor de transcripción se fosforila y se transloca al núcleo para jugar un papel esencial en la diferenciación y proliferación de células T cooperadora 1 (Th1) dependiente de IL-12. El gen *STAT4* también es crucial en el desarrollo de Th17, y que está involucrado en la producción de IL-23. Dado que las células Th1 y células Th17 están ampliamente implicados en las enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes, *STAT4* puede tener un efecto crucial la patogénesis de la AR (35, 37-40).



Los polimorfismos genéticos son cambios del genoma que surgen por mutaciones en algunas personas, se transmiten a la descendencia y adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones. Los polimorfismos son la base de la evolución y los que se consolidan, bien pueden ser silentes o proporcionar ventajas a los individuos, aunque también puede contribuir a causar enfermedades

Los polimorfismos genéticos son variantes del genoma, presentes en el 1% de la población, que se caracteriza debido a que diferentes individuos presentan distintos nucleótidos o variantes en una posición concreta del genoma, que se denomina *locus*. Cada variante común de un gen polimórfico recibe el nombre de alelo (41).

En el gen *STAT4*, existen 10294 snp, según la base de datos del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI) (42).

El rs7574865 está localizado en el tercer intrón y se postula que es un polimorfismo funcional, en donde hay un cambio de la base genética G >T, probablemente tiene una influencia *splicing* y/o tiene efectos reguladores de la transcripción (37, 39).

El efecto funcional de este SNP no está bien esclarecido, sin embargo, se cree que puede ser responsable de la variación de empalme o efectos reguladores de *STAT 4*, y se ha asociado con el aumento de la susceptibilidad a la enfermedad (43).

Por primera vez en el 2007 fue descrita la asociación de *STAT4* con AR, seguido por un gran número de estudios de replicación tanto en poblaciones caucásicas y del Asia Oriental (44, 45).

En un estudio de tres cohortes independientes de origen español, sueco y holandés, se confirmó la asociación del polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* con AR (33, 44).

Por otra parte, la asociación global del polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* con AR en 2,072 pacientes diagnosticados y 2,474 controles sanos fue altamente significativa. La asociación de rs7574865 con AR se encontró inicialmente en personas de ascendencia europea de los Estados Unidos y Suecia, y se repitió en una población de Corea. Estos hallazgos, sugieren que el gen *STAT4* es un marcador de susceptibilidad AR común en las poblaciones de Europa y Asia (33).

## **2.8 El impacto de la artritis reumatoide en la salud pública**

En las enfermedades reumáticas el dolor es una manifestación, por ello las personas recurren a la automedicación de analgésicos o antiinflamatorios de uso común, antes de solicitar atención médica especializada. El diagnóstico tardío así como el retraso en el inicio del tratamiento arruina el pronóstico funcional del paciente. De esta manera se generan incapacidad temporal e invalidez; altos costos por atención médica; costos elevados por productividad perdida; deterioro de la calidad de vida y muerte prematura (46).

El Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México publicado en el 2012, que tiene como finalidad primordial obtener información sobre el proceso de envejecimiento, el impacto de las enfermedades y la discapacidad en la población de 50 años y más en el país. Menciona que las enfermedades crónicas en 2012 tres son los padecimientos que más afectan a esta población: hipertensión arterial, diabetes y artritis (47).

### **2.8.1 Costos directos e indirectos de la artritis reumatoide**

La AR genera carga económica para los pacientes, sus familias y la sociedad. En los estudios para documentar los costos directos e indirectos, existen grandes diferencias en las estimaciones, que podría deberse a los desiguales sistemas de salud, la ubicación geográfica y características de la población. Los costos directos son los más elevados que los indirectos, y son los asociados a la atención por parte de los servicios de salud, como la atención hospitalaria. Los costos indirectos incluyen la pérdida de productividad debido a la incapacidad laboral (48).

Una gran proporción de recursos económicos en salud son otorgados para el tratamiento de enfermedades reumáticas como AR, representando una carga sustancial para el sector salud y para la sociedad (46).

En un estudio publicado en el 2011 por Zhu, en el que se investigó la carga económica de la AR en una población china en Hong Kong, encontraron que los costos totales anuales por paciente son de USD \$ 9,286. El impacto económico total anual de la AR en la sociedad de Hong Kong podría ser superior a los USD \$ 200 millones. Los resultados de este estudio mostraron que la AR provocó enorme carga económica para la sociedad, no sólo a causa de gran consumo de recursos de atención de salud, sino también por la pérdida de productividad debido al deterioro de la capacidad de trabajo (48).

En el Reino Unido, la Oficina Nacional de Auditoría estima que la artritis reumatoide cuesta al Servicio Nacional de Salud alrededor de 829 millones de dólares al año en costos de atención de salud, y que el costo adicional de la incapacidad laboral y la discapacidad relacionada con el trabajo es de \$2670 millones de dólares en 2009 (49).

Los resultados de un estudio en 2011 del Reino Unido indican que un aumento de un tratamiento temprano para los pacientes con AR podría producir importantes beneficios en términos de productividad, con ganancias de \$46 millones de dólares para la economía debido a la reducción de incapacidad laboral y desempleo (49).

Un estudio de Estados Unidos en 2010 encontró que el costo anual de bolsillo de la población ocupada fueron USD \$ 1.193 para los pacientes con AR (49).

La AR es una enfermedad crónica con carga sustancial para el paciente (función reducida y menor calidad de vida), la sociedad (pérdida de la productividad a través de la baja por enfermedad o incapacidad laboral permanente), y en los recursos de atención de salud. En México, se estimó el costo anual de la AR por paciente en USD \$ 5,534 incluyendo los costos indirectos. La prevalencia de personas con discapacidad en el país debido a la AR es del 11.7% y esto

representa un costo significativo para la sociedad mexicana y al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que es el principal proveedor de servicios de salud para los trabajadores asalariados en el país (17, 46, 50, 51).

### **2.8.2 Incapacidad laboral e invalidez generada por artritis reumatoide**

La AR tiene correlación con la salud pública por el deterioro funcional que produce y su efecto altamente incapacitante. Al no tener el tratamiento farmacológico específico la enfermedad evoluciona y produce deformidad articular permanente; lo que restringe al paciente realice sus actividades cotidianas, desde vestirse o alimentarse hasta ejecutar actividades laborales. Dificultad para mantener relaciones sexuales con su pareja y depresión, son otros elementos muy frecuentes en este tipo de pacientes (46).

Una revisión realizada por Bansback y cols., en el 2008, donde se incluyeron 12 estudios transversales, se encontró que los pacientes con AR tenían un mayor riesgo de estar sin empleo remunerado (14, 52).

Un estudio realizado por Geuskens y cols., en el 2007, donde se incluyeron nueve estudios longitudinales; tres estudios en la AR mostraron que cerca de un tercio de los pacientes que estaban empleados perdieron sus puestos de trabajo en los primeros 2 años después del diagnóstico, mientras que otros estudios encontraron cifras aún más elevadas, en donde el 40% pierde su trabajo después de 2.5 años del diagnóstico y el 53% en 6 años. Además los días de incapacidad laboral en los pacientes con AR varían desde 46 hasta 118 días en promedio por paciente, en comparación con un promedio de la población de 11 días. En el primer año de diagnosticada la enfermedad es cuando hay una mayor incapacidad con 118 días en promedio por paciente (14, 53).

### **2.8.3 Discapacidad en los pacientes con artritis reumatoide**

La discapacidad que ocasiona las enfermedades como la artritis reumatoide no solamente provienen de la deformidad causada por la propia enfermedad, también provienen del dolor crónico que presentan los pacientes (54).

La destrucción articular tiene consecuencias incapacitantes, lo que origina una reducción progresiva de la actividad motriz de las personas, asimismo provoca manifestaciones sistémicas con afección de distintos órganos (54, 55).

Debido al padecimiento de la enfermedad de AR se produce un círculo vicioso en el que por la evitación y disminución de la actividad física que causa dolor se puede inducir una actitud de indefenso, desaliento y fracaso frente a la enfermedad, todo sirve como punto de partida para producir ansiedad y otros estados emocionales, que llevan a un aumento de la percepción del dolor y la aparición de nuevos estados de pasividad (55). Por lo tanto es de importancia concienciar al paciente y a su familia en la importancia de la actividad física de acuerdo a las posibilidades de cada uno como parte del tratamiento de la enfermedad (54).

En el informe mundial sobre la discapacidad publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2011, la prevalencia de discapacidad en el mundo producido por AR se encuentra en el lugar número 19, en donde 11.9 millones de personas en el mundo padecen discapacidad moderada o grave secundaria a este padecimiento (56).

La AR es la causa más común de discapacidad en Estados Unidos. Limita las actividades de 22.7 millones de estadounidenses esto, impide ser capaz de subir escaleras o caminar distancias cortas. Para 1 de cada 3 adultos en edad de trabajar (18-65 años) con artritis, puede limitar el tipo o la cantidad de trabajo que hacer o hasta se puede dejar de trabajar en absoluto (20).

## **2.9 Determinantes sociales en salud asociados con artritis reumatoide**

### **2.9.1 Contexto político**

En el *Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018* se establece como eje prioritario para el mejoramiento de la salud la promoción, la prevención de las enfermedades y la protección de la salud. Una política pública exitosa de prevención, protección y promoción debe incorporar acciones propias de salud pública, e intervenciones

que cambien el actuar de las personas, en términos de su responsabilidad respecto a comportamientos que ponen en riesgo la integridad física o mental. Esta estrategia enfatiza las enfermedades crónicas no transmisibles (57).

En el Catálogo Maestro de las guías de prácticas clínicas, se encuentran:

- Diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide del adulto, evidencias y recomendaciones; y
- Diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, guía de referencia rápida

Fueron actualizadas el 15 de agosto de 2011, las guías de prácticas clínicas son un elemento de rectoría en la atención médica cuyo objetivo es establecer un referente nacional para favorecer la toma de decisiones clínicas y gerenciales, basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible, a fin de contribuir a la calidad y la efectividad de la atención médica. Las guías de prácticas clínicas fueron elaboradas por los Grupos de Desarrollo de acuerdo a la metodología consensuada por las instituciones públicas que integran el Sistema Nacional de Salud de México (Secretaría de Salud, IMSS, ISSSTE, SEDENA, SEMAR, DIF, PEMEX) (58-60).

### 2.9.2 Factores socioeconómicos

Esté influye en el curso de la enfermedad, como en los países de tercer mundo donde el tratamiento farmacológico se inicia hasta que el paciente manifiesta destrucción articular y discapacidad severa, puesto que algunos tratamientos tienen costos elevados (8, 61).

Nivel socioeconómico: Un estudio realizado a pacientes de América Latina donde se incluyeron participantes de 31 ciudades (> 500.000 habitantes) en 14 países de América Latina: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, México, Panamá, Perú, Uruguay y Venezuela. Concluyeron que el nivel socioeconómico baja /media baja se asocia con mayor actividad de la enfermedad (62).

Nivel educativo: En AR el bajo nivel educativo se ha asociado con múltiples desenlaces no deseados, entre ellos mayor incidencia y severidad de la enfermedad, relación que podría depender de la adopción de estilos de vida no adecuados, sumado a la falta de conocimiento de la enfermedad (63).

Actividad laboral. Para el paciente, es importante tener un empleo remunerado; sin embargo presenta dificultades para concentrarse, y el cumplimiento de las demandas de producción, que podrían tener repercusión sobre los ingresos. Para la sociedad, la productividad de un trabajador es lo más importante. Como es muy difícil medir la producción, así que es frecuente que se consideran los días o las horas laboradas (14).

La productividad del trabajo puede ser visto como un ciclo, a partir de la productividad normal y progresando a través de presentismo (en donde a pesar de asistir a trabajar se reduce la productividad en el trabajo) y la ausencia temporal (licencia por enfermedad a corto y largo plazo) de ausencia permanente del trabajo (incapacidad laboral oficial, la jubilación anticipada, e interrupción voluntaria del trabajo). Los pacientes pueden avanzar y retroceder en la escala de productividad. Se ha demostrado que una vez que un paciente con AR ha progresado hasta el estado de trabajo en paro, es muy difícil para ellos volver a trabajar (14).

### **2.9.3 Factores biológicos**

Hormonal. El predominio de la AR en las mujeres sugiere un papel para los factores hormonales. Niveles bajos de testosterona han sido reportados en los hombres con AR. Durante el embarazo se presenta una mejoría de la enfermedad y después del parto se presenta un aumento de la actividad de la enfermedad. Existe una notable discusión sobre si los anticonceptivos disminuyen el riesgo de desarrollar AR, algunos estudios encontraron una asociación clara, otros no (8, 11, 61, 64, 65).

Lactancia materna: La lactancia materna es otro factor informado que tiene un efecto protector para el desarrollo de la AR. En un estudio realizado por Pikwer (66) en 2009, se asoció que la lactancia materna mayor o igual a 13 meses con una significativa disminución de riesgo al desarrollo de la AR (64).

#### 2.9.4 Factores ambientales

Dentro de los factores ambientales que se han asociado para el desarrollo de la AR son:

- Factores dietéticos. Un estudio realizado en Suecia en 2007, en el que se incluyeron 1,889 casos incidentes de artritis reumatoide y 2,145 de controles seleccionados al azar, concluyó que la ingesta de aceite de pescado se asoció con un riesgo moderadamente disminuido de desarrollar artritis reumatoide, lo que podría deberse al alto contenido de ácidos grasos omega 3. El consumo de carnes rojas no tendría ningún efecto sobre el riesgo de desarrollo de AR (8, 67).
  - Vitamina D. La vitamina D ha sido ampliamente estudiada en su implicación en diferentes enfermedades autoinmunes. Recientemente, una mayor ingesta de vitamina D se asoció con un riesgo más bajo de la AR, así como una mejoría clínica significativa fue fuertemente correlacionada con el potencial inmunomodulador en pacientes con AR tratados con vitamina D. Además, la aparición de los síntomas de la artritis durante el invierno o principios de la primavera se han asociado con una mayor evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad, posiblemente, están relacionados con bajos niveles de vitamina D en suero debido a las estaciones del año (8, 11, 64, 68, 69).
  - Alcohol. Un estudio europeo publicado en 2009, menciona que el consumo de alcohol tendría un efecto protector de la AR, siendo la misma dosis dependiente de 60 g de etanol a la semana, aunque se



requiere más investigación para confirmar esta relación (8, 64, 70, 71).

- Café. Múltiples estudios han analizado el efecto del consumo de café sobre la AR pero los resultados son discordantes, podría existir un aumento del riesgo de AR en relación al consumo de altas dosis de café (más de 10 tazas al día) (8).
- Infecciones. Aunque algunos agentes infecciosos han sido estudiados e involucrados en el desarrollo de la AR fundamentándose en las serologías virales positivas o su presencia en líquido sinovial de pacientes con AR, a pesar de estos hallazgos, aún es controvertido su papel como agente desencadenante de la enfermedad. Posiblemente estos agentes puedan tener alguna implicación en el desarrollo de la enfermedad pero con la interacción conjunta de otros factores de riesgo. Los agentes infecciosos (por ejemplo, virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus, especies de *Proteus*, y *Escherichia coli*) y sus subproductos se han relacionado con la AR (8, 72).
- Tabaco. Un factor de riesgo ambiental reconocido y muy estudiado es el tabaco para el desarrollo. Hace ya más de 20 años que sugirieron por primera vez su implicación en la AR. Los estudios analizaron el efecto del tabaco sobre la AR como factor de riesgo para su desarrollo y su interacción con factores genéticos. El tabaco tiene efectos en la evolución clínica, radiológica y respuesta a tratamientos modificadores de la enfermedad. Los fumadores tienen aproximadamente 1,8 veces más probabilidades de desarrollar AR que los no fumadores, el riesgo aumenta después de 10 paquetes por año y permanece elevado más allá de los 20 años después de haber dejado de fumar (3, 8, 11, 61).

#### 2.9.5 Actividad física

Los pacientes con artritis reumatoide tienen un 50% más de probabilidades de morir de enfermedad cardiovascular, que los individuos de la población general, es por ello que los profesionales de la salud deben tener mayor impacto en el cambio de hábitos y estilos de vida asociados al riesgo de enfermedades

cardiovasculares, como lo son: disminuir el hábito del tabaquismo y el sedentarismo. Además mantener adecuadamente las horas de descanso entre los pacientes con artritis reumatoide (73).

Algunas personas creen que ser activo causará dolor, empeorar sus síntomas, o dañar sus articulaciones. Otros no saben cómo hacer ejercicio de manera segura. Casi el 44% de los adultos con artritis en Estados Unidos reportan ninguna actividad física en el tiempo libre (en comparación con alrededor del 36% de las personas sin artritis). Al no ser físicamente activo es un factor de riesgo para otras enfermedades crónicas (20).

La actividad física, de forma segura, regular y de intensidad moderada para las personas que tienen AR, ha sido recomendada como parte de tratamiento. La actividad física no sólo aumenta la fuerza muscular y la capacidad aeróbica, también puede actuar para reducir el riesgo de incidencia de las enfermedades cardiovasculares. A pesar de los beneficios de la actividad física para las personas con artritis reumatoide, una gran parte de los enfermos no se ajusta a las conductas recomendadas de actividad física. El aumento de actividad física entre las personas sedentarias que padecen AR podría ayudar a mantener la independencia del paciente y así limitar su discapacidad (73, 74).

### **3. ANTECEDENTES**

#### **3.1 Asociación de factores genéticos con artritis reumatoide**

Dentro de los factores genéticos que se han asociado con AR se encuentran el HLA, el gen de tipo peptidilarginina deiminasa 4 (*PADI4*), *PTPN22*, Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (*CTLA4*), *STAT4* y el gen de la proteína 3 inducida por TNF- $\alpha$  (*TNFAIP3*) (7, 75).

El factor de riesgo genético más importante conocido durante más de 30 años es el gen *HLA DRB1*, que representa 30% a 50% de la susceptibilidad genética en general a la AR. El HLA se encuentra en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) presente en el brazo corto del cromosoma 6. Estudios realizados en

diferentes lugares muestran ésta asociación. Las investigaciones llevadas a cabo en poblaciones de mestizos mexicanos, y albaneses enfermos con artritis reumatoide muestran que la presencia del alelo HLA-DRB1\*04 está relacionado con la susceptibilidad de presentar AR en pacientes; sin embargo en un estudio realizado en Túnez este alelo no tuvo resultados significativos para la asociación con AR. Por otra parte otros estudios realizados en coreanos y ecuatorianos enfermos con artritis reumatoide muestran que la presencia de los alelos HLA-DRB1\*04 y HLA-DRB1\*09 están en relación con la susceptibilidad de presentar AR. El alelo que contribuye a la susceptibilidad para desarrollar AR, relacionado con más frecuencia en la población de Irán fue DRB1\*10, además se expuso que el tabaquismo aumenta la susceptibilidad AR en individuos con alelos HLA. (7, 76-81)

El gen *PADI4*, fue identificado por primera vez, en una población japonesa en el año 2003 como factor de riesgo para la susceptibilidad de AR. Esta asociación ha sido replicada consistentemente en las poblaciones de Asia Oriental; sin embargo, los resultados en cohortes de ascendencia europea han sido inconsistentes. Estudios en poblaciones de España, Suecia y Reino Unido informaron que no hubo evidencia de asociación de *PADI4* con AR (7, 82) .

En el 2004 se identificó el gen *PTPN22* para la susceptibilidad de AR, que se localiza en el cromosoma 1p13. En algunas poblaciones como en Egipto, México, Italia, Túnez, Hungría, India Alemania, España y Holanda se ha demostrado la asociación del gen *PTPN22* para la susceptibilidad de AR; en la población mexicana se ha encontrado relación de la combinación con ACPA y este polimorfismo para desarrollar la enfermedad. Sin embargo, en otros estudios los resultados no muestran una asociación entre *PTPN22* y AR como en Rusia, Turquía, Grecia, Japón, Colombia y China (7, 83-85).

El antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (*CTLA-4*) es uno de los principales genes de susceptibilidad asociados con enfermedades autoinmunes. El *CTLA-4* es un gen regulador negativo de la activación de células T, ubicado en el cromosoma humano 2q33 del cromosoma. Varios polimorfismos genéticos se han reportado

del gen *CTLA-4*. Uno de los polimorfismos más estudiados es el rs231775 del gen *CTLA4*. Se ha descrito un papel funcional para la variante de *CTLA-4* +49A/G. Sin embargo, la relación del polimorfismo con la susceptibilidad a la enfermedad autoinmune no siempre ha sido consistente. Un estudio de tipo casos y controles realizado en una población mexicana, evaluó la asociación que existe entre la AR y el polimorfismo el rs231775, en donde se determinó que existe asociación; se encontró que el alelo G fue más frecuente en pacientes con AR que en sanos y los genotipos A/G y G/G fueron más frecuente en el grupo de los casos (86). En un meta-análisis, se concluye que el polimorfismo A49G se asocia con el riesgo de AR en asiáticos y caucásicos (87), a pesar de que en otros estudios ha sido inconsistente la asociación del polimorfismo con caucásicos (88).

### **3.2 Asociación de AR con el polimorfismo del gen *STAT 4* en diferentes poblaciones**

En 2007 fue descubierto que el gen *STAT4* es un factor de riesgo para desarrollar AR, que se encuentra en la región del gen en el cromosoma humano 2 (7). La primera población en donde se determinó la asociación del polimorfismo es de América del Norte, después de una selección de 13 genes candidatos dentro de la región 2q, que estaba previamente vinculada a la asociación de AR. La asociación más significativa fue la del polimorfismo rs7574865 con el gen *STAT4* en la AR (43). Posteriormente se ha encontrado concordancia con poblaciones que provienen de España, Suecia, Países Bajos, donde los resultados sugieren que el polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* es un factor de riesgo para desarrollar AR, independientemente de la presencia de autoanticuerpos en suero (33). En la población china Han (89) se concluyó que el polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* se asocia con AR, en el estudio se analizaron las frecuencias alélicas y genotípicas de rs7574865 entre los pacientes con AR, estratificados por estado de autoanticuerpos. El estudio mostró que la estratificación alelo rs7574865 T se asoció significativamente con subgrupos RF-positivos y ACPA-positivos y mostró una tendencia a la asociación con los subgrupos RF-negativo y ACPA-negativos. En la población Egipcia (90) se asoció el polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4*

con AR, los casos de Egipto con AR mostraron significativamente mayor frecuencia del alelo T en comparación con los controles (90).

En investigaciones realizadas en Turquía y en poblaciones de afroamericanos, los resultados no fueron concluyentes para la asociación del polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* con la susceptibilidad a desarrollar AR. Los resultados de la población turca sugieren que ninguna de las características clínicas y los parámetros de actividad de la enfermedad mostró ninguna correlación con el polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* en pacientes con AR (38, 91).

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los polimorfismos genéticos son cambios del genoma que surgen por mutaciones en algunas personas, se transmiten a la descendencia y adquieren cierta frecuencia en la población tras múltiples generaciones. Los polimorfismos son la base de la evolución y los que se consolidan, bien pueden ser silentes o proporcionar ventajas a los individuos, aunque también pueden contribuir a causar enfermedades (41). Los estudios de asociación investigan y relacionan un marcador genético particular con una enfermedad a través de una población, más que dentro de familias (92).

Las estimaciones de la incidencia de AR en América del Norte y Europa del Norte van desde 20 hasta 50 casos por 100.000 habitantes. Mientras que en el sur de Europa, se ha informado de una menor incidencia de 24.9 casos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, la incidencia de la AR en los países en desarrollo es desconocida (11).

Los estudios realizados en América del Norte y Europa del Norte han mostrado prevalencias de 0,5 a 1,1%. En el sur de Europa, se han encontrado prevalencias más bajas de 0,3-0,7%. La prevalencia de AR en Reino Unido es de 1.16% en mujeres y 0.44% en hombres, en Italia es de 0.51% en mujeres y 0.13% en hombres, en España es de 0.8% en mujeres y 0.2% en hombres, y en Estados Unidos es de 1.4% en mujeres y 0.74% en hombres (11).

Por la prevalencia y la discapacidad que genera la AR hace que esta enfermedad tenga un elevado impacto socioeconómico, y esto la convierte en un problema de salud pública en diferentes países (93).

Aunque su causa es desconocida, se han identificado factores endocrinos, ambientales y genéticos involucrados en su desarrollo, los cuales pueden variar de una población a otra. Se han propuesto diferentes factores que predisponen a padecerla, desde hace más de 30 años se sabe que existe un factor de susceptibilidad genética en la AR. Consecuentemente, la herencia contribuye en un 50-60% al desarrollo de la enfermedad (8, 78, 94, 95).

Es así que los estudios familiares y de gemelos sugieren una contribución genética mayor a 50% a la AR, y un alta tasa de concordancia en los gemelos monocigóticos 12-30%. AR es también más frecuente en familiares de primer grado de entre 2 y 4%. Así, aquellas personas con un familiar de primer grado con AR pueden tener de 2 a 10 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general (8, 34).

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe una asociación genética entre la enfermedad de artritis reumatoide con el polimorfismo rs7574865 del gen STAT4 en población de derechohabientes del HGZ 1, IMSS en Tepic Nayarit?

## **6. JUSTIFICACIÓN**

El identificar marcadores genéticos en combinación con datos clínicos de la enfermedad se podrían utilizar para un diagnóstico precoz, con ello pretender disminuir la inflamación, reducir la erosión ósea y mejorar la calidad de vida además de realizar una acción terapéutica temprana con menos efectos adversos y más específicos para cada paciente. No obstante, vale la pena recordar que las discrepancias observadas en los genes asociados entre diferentes poblaciones pueden explicarse, al menos en parte, por la heterogeneidad genética de la

enfermedad. Diferentes alelos, incluso diferentes genes, pueden responder por la susceptibilidad a la enfermedad en diferentes grupos (24, 96).

Las personas con discapacidad debido a esta enfermedad dejan de tener una vida económicamente productiva, lo que ocasiona un costo tanto a los servicios de salud como a los familiares. De las enfermedades reumáticas en México la AR es la que mayor costo implica. El costo anual por paciente con artritis reumatoide en un estudio publicado en el 2008 incluyendo los gastos de bolsillo y costos institucionales, es de USD \$2,334; para el año 2012 los costos se incrementaron con una estimación de USD \$5,534 incluyendo los costos indirectos (17, 97).

En diferentes poblaciones se han encontrado el gen *STAT4* asociado con la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad de AR. El polimorfismo de *STAT4* juega un papel clave en la regulación de las respuestas de células Th1 y Th17, debido a que puede ejercer una influencia en la AR a través de la señalización defectuosa. *STAT4* también se sobre expresa en el tejido sinovial en la AR en comparación con los tejidos normales (98).

En consecuencia, el estudio de investigación de los polimorfismos pueden ser útiles para determinar factores predictores que permitan identificar precozmente tanto el riesgo de desarrollar AR como la severidad de ésta y evitar complicaciones a largo plazo que lleven hacia una discapacidad y con esto disminuir los costos de la enfermedad.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo general**

Determinar la asociación genética de la enfermedad de artritis reumatoide con el polimorfismo rs7574865 del gen *STAT4* en población de derechohabientes del HGZ 1, IMSS en Tepic Nayarit.

## **7.2 Objetivo específicos**

- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo analizado en sujetos sanos.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo analizado en pacientes con artritis reumatoide.
- Determinar si hay desviaciones a la ley de Hardy-Weinberg para el rs7574865.

## **8. HIPÓTESIS**

### **8.1 Hipótesis nula (H<sub>0</sub>)**

No existe asociación genética entre la artritis reumatoide con el polimorfismo genético rs7574865 del gen STAT4 en población de derechohabientes del HGZ 1, IMSS en Tepic Nayarit.

### **8.2 Hipótesis alterna (H<sub>1</sub>)**

Existe asociación genética entre la artritis reumatoide con el polimorfismo genético rs7574865 del gen STAT4 en población de derechohabientes del HGZ 1, IMSS en Tepic Nayarit.

## **9. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **9.1 Tipo de estudio y diseño general**

Se diseñó un estudio de casos y controles.

Se realizó una distribución similar en cuanto a sexo para casos y controles. Los casos fueron seleccionados a partir de los pacientes con diagnóstico de AR de la Clínica de Reumatología, Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Zona número 1 del IMSS (véase anexo 5). Los pacientes fueron diagnosticados



por el médico tratante, especialista en reumatología, de acuerdo a los criterios de la EULAR y ACR 2010.

Los controles se seleccionaron de personas residentes de Tepic, Nayarit. Sujetos aparentemente sanos, sin antecedentes personales o familiares de enfermedades reumáticas. Se obtuvieron después de que se presentó solicitud de permiso a 2 instituciones: Sindicato de Telefonistas de la República Mexicana, sección 51 y la Productora Agropecuaria ALPERA S.A. de C.V. (véase anexos 3 y 4)

#### **9.1.1 Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación del Hospital General de Zona número 1 del IMSS.

El estudio fue realizado de acuerdo a la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos para la investigación que involucra a seres humanos. Cada participante fue informado detalladamente de los objetivos y propósitos del estudio, se obtuvo el consentimiento informado para su participación.

Este estudio se llevó a cabo según el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. En el artículo 17, que considera este estudio como investigación con riesgo mínimo.

Las muestras extraídas de sangre así como el material que estuvo en contacto con ellas, fueron tratadas según NORMA Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, "Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo" (99).

La toma de muestras de sangre se realizó de acuerdo a la NOM-178-SSA1-1998 que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de establecimientos para la atención media de pacientes ambulatorios (100).

#### **9.2 Definición del universo**

Se calculó el tamaño de muestra con el programa Epidat v3.1, a partir de un estudio piloto con 77 sujetos con AR y 106 aparentemente sanos, con límites válidos sin corrección de Yates, 95% de confianza y 80% de potencia. El tamaño

de muestra fue de 146 con base en el estudio piloto, para asegurar todos los genotipos, se decidió un tamaño de muestra de 150.

### **9.3 Selección de muestra**

#### **9.3.1 Criterios de inclusión**

Distribución similar de edad y sexo para casos y controles

##### **Casos**

- Pacientes con diagnóstico de AR de acuerdo con los criterios de EULAR/ACR 2010, mayores de 18 años.
- Pacientes que respondieron el cuestionario (véase anexo 1).
- Firma de carta de consentimiento informado (véase anexo 6).

##### **Controles**

- Sujetos aparentemente sanos mayores de 18 años, sin antecedentes familiares o personales de enfermedades reumáticas.
- Sujetos que respondieron el cuestionario (véase anexo 2).
- Firma de carta de consentimiento informado (véase anexo 6).

#### **9.3.2 Criterios de exclusión**

- Menores de 18 años.
- Con enfermedades reumáticas sobrepuestas (véase anexo 2).

#### **9.3.3 Criterios de eliminación**

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

#### **9.4 Extracción de ADN**

Se realizó la extracción de ADN genómico a partir de sangre periférica, se utilizó el método descrito por Miller (101), a partir de 700  $\mu\text{L}$  de sangre periférica se obtuvieron las células nucleadas por medio de lavados con solución de lisis de eritrocitos (Tris-HCl 20 mM pH 7.6) y centrifugación a 2,600 rpm durante 15 min a 4°C (Eppendorf® 5415R). Las células nucleadas se lisaron con 700  $\mu\text{L}$  de solución de lisis de leucocitos (Tris-HCl 10 mM pH 8, NaCl 400 mM, EDTA 20 mM pH 8, SDS 0.5%) y se agregaron 1  $\mu\text{L}$  de ARNasa (5  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ), se agitó por inversión y se incubó a 37°C durante 30 min. Enseguida se añadieron 20  $\mu\text{L}$  de proteinasa K (100  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ), se agitó nuevamente por inversión y se incubó a 50°C durante 1 hora. Posteriormente se inactivó la proteinasa K a 75°C durante 15 min. Después se añadieron 800  $\mu\text{L}$  de NaCl 5M y se agitó vigorosamente durante 15 segundos y se centrifugó a 12,000 rpm durante 15 min. El sobrenadante se transfirió a otro tubo de 2 mL y se añadió 1 mL de etanol absoluto a temperatura ambiente y se invirtió el tubo varias veces hasta que el ADN precipitó, se centrifugó a 12,000 rpm durante 10 min, se decantó el sobrenadante y se lavó el ADN precipitado con 1.5 mL de etanol al 70% a temperatura ambiente, se centrifugó a 12,000 rpm durante 5 min, se eliminó el sobrenadante y se dejó secar la pastilla de ADN, para posteriormente disolverlo en 100  $\mu\text{L}$  H<sub>2</sub>O de, incubando a 65 °C durante 5 min.

#### **9.5 Genotipificación de rs7574865**

Este polimorfismo se genotipificó, utilizando el sistema de sondas Taqman® de Applied Biosystem. Las pruebas alelo-específicas marcadas con fluorocromos VIC y FAM se utilizaron para llevar a cabo la PCR en un termociclador en tiempo real 7500 de Applied Biosystem con las condiciones de PCR que se muestran en la Tabla 2. En todos los casos se incluyeron muestras duplicadas y control negativo, para asegurar que la genotipificación fuera correcta.

**Tabla 2. Condiciones de CRP**

	Activación de la enzima "Gold Taq"	PCR (40 ciclos)	
		Desnaturalización	Alineación/extensión
Tiempo	10 min	15 s	1 min
Temperatura	95°C	95°C	60°C

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; s: segundo; °C: grados centígrados; min: minuto

### 9.6 Análisis estadístico

Se determinó si existen desviaciones a la ley de Hardy-Weinberg. Para la estimación de riesgo, se determinó los odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% de los OR (con WinEpi en [www.winepi.net](http://www.winepi.net)), la prueba Chi cuadrada para la estimación de riesgo con el programa SPSS v20.

## 10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Características clínicas

Se incluyeron en el estudio 304 individuos, 32 hombres y 272 mujeres, de los cuales 150 correspondieron al grupo control y 154 casos. La edad promedio para los controles fue de  $51.05 \pm 12.3$ , y para los casos  $53.01 \pm 15.6$  años.

En la siguiente tabla se pueden observar las características clínicas de los pacientes.

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes**

	<b>Pacientes con AR n=154</b>	<b>Controles n=150</b>	<b>P</b>
Edad (años)	53.01 ± 15.6 (22-85)	51.05 ± 12.3 (29 -94)	0.19
Genero M/F n (%)	16/138 (10.4/ 89.6)	16/134 (10.7/ 89.3)	0.937

Fuente: Elaboración propia

La frecuencia de genotipos y alelos del STAT4 del grupo control fue de 63 para GG, 66 para GT y 21 para TT, con un 64% de alelos G y 36% de alelos T. En el grupo de casos fue de 39 para G/G, 84 para G/T y 31 para T/T con un 52.6% de alelo G y 47.4% de alelos T.

La frecuencia alélica total fue, en el alelo G de 58.3%, y en el alelo T de 41.7%, en el grupo control la frecuencia del alelo G fue del 64% y el alelo T fue de 36%; dentro del grupo de casos el porcentaje del alelo G fue de 52.6 y del alelo T de 47.4.

**Tabla 4. Frecuencias de alelos**

<b>Alelo</b>	<b>Casos (n=154) N (%)</b>	<b>Controles (n=150) N (%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>P</b>
G	162(52.6)	192 (64)	1.6022	(1.1583, 2.2162)	0.004
T	146 (47.4)	108 (36)			

Fuente: Elaboración propia

Se determinó el equilibrio de Hardy Weinberg a través de la prueba  $X^2$  de Pearson, se estableció que la población tiene proporciones de Hardy Weinberg. Se calcularon las frecuencias genotípicas observadas y esperadas. El cálculo de la  $X^2$

de Pearson fue de  $(0.55) < X^2$  de Pearson en tabla (3.84); con esto se determinó que se cumple el equilibrio de Hardy Weinberg.

Cuando se evalúa el efecto de la variación en un gen sobre un evento, o cuando no se conoce el genotipo de riesgo de enfermedad en una población específica, se puede realizar de acuerdo a la estructura de ciertos modelos de herencia (102).

- Modelo dominante; una sola copia del alelo T es suficiente para modificar el riesgo y el ser portador de dos copias lo modifica en igual magnitud; tanto los portadores heterocigotos GT como el homocigoto TT tienen el mismo riesgo. En este modelo GG/(GT+TT) tuvo un OR de 2.1353, IC 95% (1.3163, 3.4638), con un valor de  $p= 0.002$  el cual fue estadísticamente significativo para determinar una asociación.
- Modelo Recesivo, son necesarios dos copias del alelo T para modificar el riesgo. Homocigotos GG del alelo que no modifica la enfermedad y heterocigotos GT tienen el mismo riesgo. En este modelo (GT+GG)/ TT tuvo un OR de 1.5482, IC95% 0.8457-2.8343, con un valor de  $p= 0.155$  el cual no fue estadísticamente significativa para determinar una asociación.
- Modelo codominante, cada genotipo proporciona un riesgo de enfermedad diferente y no aditivo. En este modelo el heterocigoto GT tuvo un OR de 2.0559, IC 95% 1.2332-3.4276, con un valor de  $p= 0.005$ ; por lo que fue estadísticamente significativa esta asociación. Por otra parte el heterocigoto TT tuvo un OR de 2.3846, IC 95% 1.2103-4.6982, con un valor de  $p= 0.012$ , que fue también estadísticamente significativa esta asociación.

En la siguiente tabla se muestran los modelos de herencia utilizados:

**Tabla 5. Modelos de herencia utilizados**

Modelo	Genotipo	AR (n=154) N (%)	Controles (n=150) N (%)	OR	IC (95%)	P
Codominante	G/G	39 (25.3)	63 (42)	1		
	G/T	84 (54.5)	66 (44)	2.0559	(1.2332, 3.4276)	0.005
	T/T	31 (20.2)	21 (14)	2.3846	(1.2103, 4.6982)	0.012
Dominante	G/G	39 (25.3)	63 (42)	2.1353	(1.3163, 3.4638)	0.002
	G/T + T/T	115 (74.7)	87 (58)			
Recesivo	G/T + G/G	123 (79.8)	129 (86)	1.5482	(0.8457, 2.8343)	0.155
	T/T	31 (20.2)	21 (14)			

Fuente: Elaboración propia

Los resultados obtenidos muestran que la frecuencia del genotipo GG en casos fue de 25.3%, y en los controles del 42%, estos resultados coinciden con los de Seltin, y cols. realizados en población egipcia donde el genotipo GG fue menor en pacientes con AR que en los controles, en contraste con el trabajo de Orozco, y cols., y el de Liang y cols. en el que reportaron una mayor frecuencia del genotipo GG en los pacientes con AR; en población sueca y china respectivamente (33, 39, 89). Mientras que los genotipos GT y TT fueron más frecuentes en el grupo de AR que en el grupo control 54.5%, 44% y 20.2%, 14%, respectivamente (Tabla 5).

Además se encontró que el alelo T (GT o TT, en el modelo dominante) es un factor de riesgo para desarrollar AR (OR=2.1353 [IC al 95% 1.3163, 3.4638], p=0.002) (Tabla 5), a diferencia de lo reportado por Daha y cols. y Liang y cols., en el que encontraron una asociación significativa del alelo G con la AR en la población holandesa y china respectivamente (44, 89).

## 11. CONCLUSIONES

El polimorfismo genético de rs7574865 de gen *STAT4* se encontró que existe un equilibrio de acuerdo con la Ley de Hardy-Weinberg en la población de estudio.

Dentro de la población de estudio para el polimorfismo de rs7574865 de gen *STAT4*, el alelo ancestral correspondió a G y el mutante T en base a las frecuencias encontradas en cada uno de ellos.

Se encontró que existe una asociación entre artritis reumatoide y el polimorfismo de rs7574865 de gen *STAT4*. Los genotipos GT y TT así como el alelo T se asocian como factores de riesgo para desarrollar AR en la población estudiada.

El determinar que el polimorfismo rs757865 de gen *STAT4* tiene grandes aportaciones a mejorar la etiología de esta enfermedad en la población estudiada, con estos resultados se pudiera hacer un diagnóstico precoz, así se implementaría un tratamiento oportuno y con ello la disminución de los costos de AR.

La AR es una enfermedad multifactorial donde no solo intervienen los genes para su desarrollo, además de los genes existen determinantes sociales en salud que pueden contribuir en el desarrollo de la enfermedad por lo tanto con hallazgos encontrados se podría implementar un tamiz a las personas a las personas que pudieran considerarse de riesgo, y así concienciar a las personas sobre los beneficios de mejorar sus estilos de vida y disminuir el riesgo de desarrollar AR.

Se rechaza la hipótesis nula. Si existe una asociación genética entre la artritis reumatoide y el polimorfismo genético rs7574865 del gen *STAT4* en población de derechohabientes del HGZ 1, IMSS en Tepic Nayarit.



## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutiérrez WA, Brigardb MLS, Fernández-Ávilaa DG, Díaz MC, Dávila JMG. Artritis reumatoide en el anciano. Revisión narrativa. Rev Colombiana de Reumatología. 2012;20(02):91-101.
2. Garfias JAB. Artritis reumatoide en el paciente mayor. Acta Médica Grupo Ángeles. 2011;9(1):20.
3. Olivares-Martínez E, Hernández-Ramírez DF, Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Proteínas citrulinadas en artritis reumatoide. Reumatol Clin [Internet]. 2011; 07(01):[68-71 pp.]. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/citrullinated-proteins-in-rheumatoid-arthritis/articulo/13190322/>.
4. García-Arias MJ, García-Vadillo JA. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2011;12(4):103-7.
5. Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. Reumatol Clin. 2011;6, Supplement 3(0):20-4.
6. Huscher D, Mittendorf T, von Hinüber U, Kötter I, Hoese G, Pfäfflin A, Bischoff S, Zink A, Centres ftGCA. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. Annals of the rheumatic diseases [Internet]. 2014 January 9, 2014; 0:[1-8 pp.]. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/early/2014/01/09/annrheumdis-2013-204311.abstract>.
7. Bax M, van Heemst J, Huizinga TJ, Toes RM. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? Immunogenetics. 2011;63(8):459-66.

8. Ruiz-Esquide V, Sanmarti R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* [Internet]. 2012 Nov-Dec; 8(6):[342-50 pp.].
9. Stanich JA, Carter JD, Whittum-Hudson J, et al. Rheumatoid arthritis: Disease or syndrome? *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2009;2009:179-92.
10. Joshi V. Rheumatology, Past, Present and Future. *JAPI* [Internet]. 2012; 60:[21-4 pp.]. Disponible en: [http://www.japi.org/january\\_2012/04\\_rheumatology\\_past\\_present.pdf](http://www.japi.org/january_2012/04_rheumatology_past_present.pdf).
11. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(5):A288-A92.
12. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Annals of the rheumatic diseases* [Internet]. 2002 Apr 1754044]; 61(4):[290-7 pp.].
13. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 2002;86-9.
14. Boonen A, Severens J. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2011;30(1):3-8.
15. Sherine G, Kaleb M. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(3):229.
16. Noa Puig M, Más Ferreiro R, Mendoza Castaño S, Valle Clara M. Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. *Rev*

Cubana Farm [Internet]. 2011; 45:[297-308 pp.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152011000200014&nrn=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000200014&nrn=iso).

17. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current therapies in rheumatoid arthritis: a Latin American perspective. *Reumatol Clin* [Internet]. 2013; 9(2):[106-12 pp.].

18. Pelaez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, Rodriguez-Amado J, Goycochea-Robles MV, Madariaga M, Zamudio J, Santana N, Cardiel MH. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *The Journal of rheumatology Supplement* [Internet]. 2011 Jan; 86:[3-8 pp.].

19. Barragán-Martínez C, Amaya-Amaya J, Pineda-Tamayo R, Mantilla RD, Castellanos-de la Hoz J, Bernal-Macias S, Rojas-Villarraga A, Anaya J-M. Gender Differences in Latin-American Patients With Rheumatoid Arthritis. *Gender Med* [Internet]. 2012; 9(6):[490-510.e5 pp.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550857912001878>.

20. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Arthritis meeting the challenge of living well. Division of Population Health. 2014.

21. Kokuina E, Chico A, Carballar L, Gutiérrez Á, Soto J, Estévez M, Pérez D. Factor reumatoide: asociación con la erosión radiológica y actividad de la artritis reumatoide. *Rev Cubana de Med* [Internet]. 2008; 47(3):[1-14 pp.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=43610423&site=ehost-live>.

22. Longo DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18° ed 2012.

23. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *The Journal of clinical investigation* [Internet]. 2008 Nov; 118(11):[3537-45 pp.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2575731/>.
24. Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Carreira-García V, Blanco FJ. Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009;5(6):268-79.
25. Zambrano-Zaragoza JF, Romo-Martínez EJ, Durán-Avelar MdJ, García-Magallanes N, Vibanco-Pérez N. Th17 Cells in Autoimmune and Infectious Diseases. *International Journal of Inflammation*. 2014;2014:12.
26. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin* [Internet]. 2011; 06(Supl.3):[33-7 pp.]. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/nuevos-criterios-clasificacion-artritis-reumatoide/articulo/90001873/>.
27. Delgado-Vega AM, Anaya JM. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphism in Latin American patients with rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2007; 6(6):[402-8 pp.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=25343780&site=ehost-live>.
28. Moreno J, Vázquez-Ortiz G, López-Blanco JA, López-Romero R, Medina F. Hacia un tratamiento no empírico de la artritis reumatoide basado en su patogenia molecular. *Reumatol Clin* [Internet]. 2008; 4(1):[19-31 pp.]. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/hacia-un-tratamiento-no-empirico/articulo/13115708/>.
29. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford, England)* [Internet]. 2008 Apr; 47(4):[399-402 pp.].

30. Majorczyk E, Pawlik A, Kuśnierczyk P. PTPN22 1858C>T polymorphism is strongly associated with rheumatoid arthritis but not with a response to methotrexate therapy. *International immunopharmacology* [Internet]. 2010; 10(12):[1626-9 pp.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576910002894>.
31. Pradhan VD, Dalvi H, Parsannavar D, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Ghosh K. Study of PTPN22 1858C/T polymorphism in rheumatoid arthritis patients from Western India. *Indian J of Rheum* [Internet]. 2012; 7(3):[130-4 pp.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S097336981200057X>.
32. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
33. Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM, González-Gay MÁ, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Fernández-Gutierrez B, González-Escribano MF, Petersson IF, van Riel PLCM, Barrera P, Coenen MJH, Radstake TRDJ, van Leeuwen MA, Wijmenga C, Koeleman BPC, Alarcón-Riquelme M, Martín J. Association of STAT4 with rheumatoid arthritis: A replication study in three European populations. *Arthritis and rheumatism* [Internet]. 2008; 58(7):[1974-80 pp.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23549>.
34. Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun* [Internet]. 2009; 33(1):[3-11 pp.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841109000523>.
35. U.S. National Library of Medicine®. STAT4. 2013 [citado 2013 05/06]; Disponible en: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/STAT4/show/print>.
36. National Center for Biotechnology Information. Homo sapiens complex locus STAT4, encoding signal transducer and activator of transcription 4. Bethesda2015; Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=human&q=stat4&submit=Go>.

37. Yan N, Meng S, Zhou J, Xu J, Muhali FS, Jiang W, Shi L, Shi X, Zhang J. Association between STAT4 Gene Polymorphisms and Autoimmune Thyroid Diseases in a Chinese Population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(7):12280-93.

38. Yüksel B, Ataman Ş, Evcik D, Ay S, Mumcuoğlu M, Erdoğan B. Is There An Association Between Two-STAT4 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis in Turkish Population? *Arch Rheumatol* [Internet]. 2014; 29(1):[20-7 pp.]. Disponible en: <http://www.archivesofrheumatology.org/full-text/549>.

39. Settin A, Salama A, Elshazli R. Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) G>T gene polymorphism in Egyptian cases with rheumatoid arthritis. *Human immunology*. 2014;75(8):863-6.

40. Heim M. The STAT Protein Family. In: Sehgal P, Levy D, Hirano T, editors. *Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs)*: Springer Netherlands; 2003. p. 11-26.

41. Iniesta R, Guinó E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gac Sanit* [Internet]. 2005; 19:[333-41 pp.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112005000400011&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000400011&nrm=iso).

42. National Center for Biotechnology Information. dbSNP. Bethesda MD2015; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.

43. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, Graham RR, Hom G, Behrens TW, de Bakker PIW, Le JM, Lee H-S, Battilwalla F, Li W, Masters SL, Booty MG, Carulli JP, Padyukov L, Alfredsson L, Klareskog L, Chen WW, Amos CI, Criswell LA, Seldin

MF, Kastner DL, Gregersen PK. STAT4 and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *NEJM*. 2007;357(10):977-86.

44. Daha NA, Kurreeman FAS, Marques RB, Stoeken-Rijsbergen G, Verduijn W, Huizinga TWJ, Toes REM. Confirmation of STAT4, IL2/IL21, and CTLA4 polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism [Internet]*. 2009; 60(5):[1255-60 pp.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24503>.

45. Tong G, Zhang X, Tong W, Liu Y. Association between polymorphism in STAT4 gene and risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Human immunology*. 2013;74(5):586-92.

46. Morales-Romero J, González-López L, Gámez-Nava J, Vázquez-Villegas M, Castro-Enriquez P. Enfermedades reumáticas y Salud Pública: Artículo de revisión acerca del XXXVIII Congreso Mexicano de Reumatología. *Altepepaktli [Internet]*. 2010 12/11/2014; 6(11):[42-53 pp.]. Disponible en: <http://132.248.9.34/hevila/Altepepaktli/2010/vol6/no11/5.pdf>.

47. INEGI. Estudio Nacional de Salud y Envejecimiento en México. Boletín de Prensa Núm 389/13. Aguascalientes: INEGI; 2013.

48. Zhu TY, Tam L-S, Li EK. Societal costs of rheumatoid arthritis in Hong Kong: a prevalence-based cost-of-illness study. *Rheumatology*. 2011;50(7):1293-301.

49. Pfizer. Rheumatoid Arthritis and the Value of Treatment. *Value of Medicine [Internet]*. 2014 10/03/2015. Disponible en: [http://www.pfizer.com/files/health/VOMPaper\\_RA.pdf](http://www.pfizer.com/files/health/VOMPaper_RA.pdf).

50. Barberá A, Lorenzo N, Domínguez MdC. Current treatment of rheumatoid arthritis. Perspectives for the development of antigen-specific therapies. *Biotechnol Apl [Internet]*. 2012; 29:[146-54 pp.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1027-28522012000300001&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522012000300001&nrm=iso).

51. Álvarez-Hernández E, Peláez-Ballestasa I, Boonenb A, Vázquez-Melladoa J, Hernández-Garduño A, Rivera FC, Teran-Estrada L, Ventura-Ríos L, Ramos-Remus C, Skinner-Taylor C, Goycochea-Robles MV, Bernard-Medina AG, Burgos-Vargas R. Catastrophic health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2012;84(1):21.
52. Bansback N, Harrison M, Brazier J, Davies L, Kopec J, Marra C, Symmons D, Anis A. Health state utility values: A description of their development and application for rheumatic diseases. *Arthritis care & research*. 2008;59(7):1018-26.
53. Geuskens GA, Burdorf A, Hazes JM. Consequences of rheumatoid arthritis for performance of social roles--a literature review. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1248-60. Epub 2007/04/05.
54. Hernández-Pacheco RR. La depresión asociada a la enfermedad de Artritis Reumatoide. *Revista Iberoamericana de Ciencias*. 2015;2(1):103-10.
55. Vinaccia S, Cadena J, Juárez F, Contreras F, Anaya JM. Relaciones entre variables sociodemográficas, incapacidad funcional, dolor y desesperanza aprendida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *Int J Clin Hlth Psyc*. 2004;4(1):91-103.
56. World Health Organization. World report on disability 2011. Malta2011. Disponible en: [http://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/report.pdf?ua=1](http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report.pdf?ua=1).
57. Gobierno de la República. Plan Sectorial de Salud 2013-2018. México D.F.2013.



58. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Referencia Rápida 2011. p. 12.
59. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica. Guía de Evidencias y Recomendaciones 2010.
60. Secretaría de Salud. Catálogo maestro de Guías de Práctica Clínica (CMGPC). México D.F. 2015; Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>.
61. Mody GM, Brooks PM. Improving musculoskeletal health: Global issues. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2012; 26(2):[237-49 pp.]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694212000332?showall=true>.
62. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP, Soriano ER, Laurindo IM, Acevedo-Vásquez EM, Caballero-Uribe CV, Padilla O, Guibert-Toledano ZM, da Mota LM, Montufar RA, Lino-Pérez L, Díaz-Coto JF, Achurra-Castillo AF, Hernández JA, Esteva-Spinetti MH, Ramírez LA, Pineda C, Furst DE. Early rheumatoid arthritis in Latin America: Low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis care & research*. 2012;64(8):1135-43.
63. Muñeton-López GA, Quintana G. El nivel educativo y su papel en enfermedades reumáticas. *Rev Colomb de Reumatol*. 2015;22(01):165-8.
64. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* [Internet]. 2009 May 28;98190]; 21(3):[279-83 pp.].
65. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(6):1576-82.

66. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Berglund G, Turesson C. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(4):526-30. Epub 2008/05/15.
67. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 2009;20(6):896-901. Epub 2009/09/05.
68. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2007; 7:[59-64 pp.].
69. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2011 Dec; 11(2):[84-7 pp.].
70. Scott IC, Tan R, Stahl D, Steer S, Lewis CM, Cope AP. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(5):856-67. Epub 2013/01/05.
71. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ [Internet]*. 2012 3393782]; 345:[e4230 p.].
72. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *NEJM* 2011;365(23):2205-19.
73. Knittle K, De Gucht V, Maes S. Lifestyle- and behaviour-change interventions in musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]*. 2012; 26(3):[293-304 pp.]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694212000423?showall=true>.

74. Villaverde-García V, Balsa-Criado A. ¿El control precoz de la artritis reumatoide augura un mejor pronóstico a largo plazo? *Reumatol Clin.* 2010;06(02):106-10.
75. Tan W, Hung W, Tsao BP. Rheumatoid Arthritis: An Orchestra of Genetic, Autoimmune and Environmental Factors. *Adaptive Med.* 2011;3(2):3-14.
76. Morales EL, Saucedo FV, Farfán RN, Olvera VP, Zamudio GL, Ochoa MD. Determinación de los alelos HLA clase I y II en mestizos mexicanos con artritis reumatoide. *Rev Hosp Jua Mex.* 2010;77(4):260-3.
77. Bang SY, Lee KH, Cho SK, Lee HS, Lee KW, Bae SC. Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62(2):369-77.
78. Sandoughi M, Fazaeli A, Bardestani G, Hashemi M. Frequency of HLA-DRB1 alleles in rheumatoid arthritis patients in Zahedan, southeast Iran. *Annals of Saudi medicine.* 2011;31(2):171-3.
79. Guevara SV, Ochoa MC. Antígenos HLA de clase II en pacientes con artritis reumatoide ecuatorianos y asociación con el factor reumatoide, anticuerpos anti-citrulinados y nódulos reumatoides. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas de la Universidad de Cuenca* 2014;32(1):66-78.
80. Prifti-Kurti M, Nunes JM, Shyti E, Ylli Z, Sanchez-Mazas A, Sulcebe G. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 allele associations in an Albanian patient population with rheumatoid arthritis: correlations with the specific autoantibody markers and inter-population DRB1 allele frequency variability. *Rheumatology international.* 2014;34(8):1065-71. Epub 2014/01/02.

81. Ben Hamad M, Mahfoudh N, Marzouk S, Kammoun A, Gaddour L, Hakim F, Fakhfakh F, Bahloul Z, Makni H, Maalej A. Association study of human leukocyte antigen-DRB1 alleles with rheumatoid arthritis in south Tunisian patients. *Clinical rheumatology*. 2012;31(6):937-42.
82. Burr ML, Naseem H, Hinks A, Eyre S, Gibbons LJ, Bowes J, Wilson AG, Maxwell J, Morgan AW, Emery P, Steer S, Hocking L, Reid DM, Wordsworth P, Harrison P, Thomson W, Worthington J, Consortium B, Consortium Y, Barton A. PADI4 genotype is not associated with rheumatoid arthritis in a large UK Caucasian population. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):666-70.
83. Salama A, Elshazli R, Elsaid A, Settin A. Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22) +1858 C>T gene polymorphism in Egyptian cases with rheumatoid arthritis. *Cellular immunology*. 2014;290(1):62-5.
84. Zhebrun D, Kudryashova Y, Babenko A, Maslyansky A, Kunitskaya N, Popcova D, Klushina A, Grineva E, Kostareva A, Shlyakhto E. Association of PTPN22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, Graves' disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population. *Aging*. 2011;3(4):368-73. Epub 2011/04/07.
85. Torres-Carrillo NM, Ruiz-Noa Y, Martínez-Bonilla GE, Leyva-Torres SD, Torres-Carrillo N, Palafox-Sánchez CA, Navarro-Hernández RE, Rangel-Villalobos H, Oregón-Romero E, Muñoz-Valle JF. The +1858C/T PTPN22 gene polymorphism confers genetic susceptibility to rheumatoid arthritis in Mexican population from the Western Mexico. *Immunology letters*. 2012;147(1-2):41-6.
86. Muñoz-Valle JF, Valle Y, Padilla-Gutiérrez JR, Parra-Rojas I, Rangel-Villalobos H, del Mercado MV, Ledezma-Lozano IY, Villafan-Bernal JR, Armendáriz-Borunda J, Pereira-Suárez AL. The +49A<G CTLA-4 polymorphism is associated with rheumatoid arthritis in Mexican population. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(9-10):725-8.

87. Li G, Shi F, Liu J, Li Y. The effect of CTLA-4 A49G polymorphism on rheumatoid arthritis risk: a meta-analysis. *Diagnostic Pathology*. 2014;9(1):157.
88. Liu CP, Jiang JA, Wang T, Liu XM, Gao L, Zhu RR, Shen Y, Wu M, Xu T, Zhang XG. CTLA-4 and CD86 genetic variants and haplotypes in patients with rheumatoid arthritis in southeastern China. *Genetics and molecular research : GMR*. 2013;12(2):1373-82. Epub 2013/05/11.
89. Liang YI, Wu H, Li PQ, Xie XD, Shen X, Yang XQ, Cheng X, Liang L. Signal transducer and activator of transcription 4 gene polymorphisms associated with rheumatoid arthritis in Northwestern Chinese Han population. *Life sciences*. 2011;89(5-6):171-5.
90. Mohamed RH, Pasha HF, El-Shahawy EE. Influence of TRAF1/C5 and STAT4 genes polymorphisms on susceptibility and severity of rheumatoid arthritis in Egyptian population. *Cellular immunology [Internet]*. 2012; 273(1):[67-72 pp.].
91. Kelley JM, Hughes LB, Malik A, Danila MI, Edberg Y, Alarcón GS, Conn DL, Jonas BL, Callahan LF, Smith EA, Brasington RD, Edberg JC, Kimberly RP, Moreland LW, Bridges SL. Genetic variants of STAT4 associated with rheumatoid arthritis in persons of Asian and European ancestry do not replicate in African-Americans. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):625-6.
92. Sevilla SD. Metodología de los estudios de asociación genética. *Insuf card*. 2007;2:111-4.
93. Nemegyei JA, Gutiérrez BLN, Sánchez JAA. Enfermedades Reumáticas y discapacidad laboral en población adulta rural. *Rev Med IMSS [Internet]*. 2005; 43(4):[287-92 pp.]. Disponible en: [http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=996&Itemid=](http://revistamedica.imss.gob.mx/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=996&Itemid=).

94. Li H, Zou Q, Xie Z, Liu Y, Zhong B, Yang S, Zheng P, Yang F, Fang Y, Wu Y. A haplotype in STAT4 gene associated with rheumatoid arthritis in Caucasians is not associated in the Han Chinese population, but with the presence of rheumatoid factor. *Rheumatology (Oxford, England)* [Internet]. 2009 Nov; 48(11):[1363-8 pp.].
95. Quiceno JM, Alpi SV. Evolución de la intervención psicológica de la artritis reumatoide. *Revista de psicología de la Universidad del Norte* [Internet]. 2011; (27). Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/psicologia/article/view/3085/5387>.
96. Vega AMD, Granados J, Anaya JM. Epidemiología Genética De La Artritis Reumatoide: ¿Qué Esperar De América Latina? *Revista del Instituto Nacional de Salud*. 2006:562-84.
97. Mould-Quevedo J, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Esquivel-Valerio J, Ventura- Ríos L, Aceves-Ávila F, Bernard-Medina A, Goycochea M, Adolf H, Burgos-Vargas R, Shumski C, Elizondo MG, Remus CR, Villalpando JE, Hernández EÁ, Diana FA, Amado JR, Vargas JC, Skinner-Taylor C. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. *Gac Méd Méx* [Internet]. 2008; 144:[225-31 pp.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2008/gm083f.pdf>.
98. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Association between the rs7574865 polymorphism of STAT4 and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatology international* [Internet]. 2010 Mar; 30(5):[661-6 pp.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588142>.
99. Secretaría de Salud. NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológicoinfecciosos. Clasificación y especificaciones de manejo. México, D.F.: Diario Oficial de la Federación; 2002.

100. Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-178-SSA1-1998, Que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de establecimientos para la atención médica de pacientes ambulatorios. México D.F.: Diario Oficial de la Federación; 1998.

101. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215. Epub 1988/02/11.

102. Flores-Alfaro E, Burguete-García AI, Salazar-Martínez E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Pública.* 2012;31:88-94.

### 13. ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario realizado a casos



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT**  
**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICO**  
**BIOLOGICAS Y FARMACEUTICAS**

Proyecto

**ASOCIACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS DE INFLAMACIÓN CON**  
**ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LA REGIÓN PACÍFICO**  
**CENTRAL DE MÉXICO**

Fecha \_\_\_\_\_

DATOS GENERALES DEL ENTREVISTADO.

No. de Folio UAN \_\_\_\_\_

1. Nombre: \_\_\_\_\_

Nombre(s)

Apellido Paterno

Apellido Materno

2. No. Seguro Social: \_\_\_\_\_

DAS28: \_\_\_\_\_

HAQ: \_\_\_\_\_

*CUESTIONARIO DE LA ENTREVISTA*



## 1. INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA

1.1. ¿Cuántos años tiene?		<input type="text"/> <input type="text"/> Edad en años cumplidos
1.2. Fecha de nacimiento		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Día Mes Año
1.3. ¿Cuál es su estado civil actual?	Soltera(o).....1 Casada(o).....2 Viuda(o).....3 Divorciada(o) o separada(o) ... 4 Vive con su pareja(o) .....5	<input type="text"/>
1.4. Hasta que grado escolar ha cursado	Sin estudios..... 0 Primaria..... 1 Secundaria.....2 Preparatoria.....3 Universidad.....4 Posgrado.....5	<input type="text"/>

## 2. HÁBITOS DE FUMAR PASADOS Y ACTUALES

2.1. ¿Ha fumado alguna vez en su vida?	Sí .....1 No .....2	<input type="text"/>
--	------------------------	----------------------

2.1.1 ¿Cuántos años tenía cuando empezó a fumar?		[ ] [ ] Edad en años
2.2. ¿Actualmente fuma?	Sí ..... 1 No ..... 2	<b>Pase a pregunta 2.3</b> [ ]
2.2.1 ¿Cuánto hace que dejó de fumar?		[ ] [ ] Años
2.2.2 ¿Cuántos cigarros fumaba diariamente en promedio antes de que dejara de fumar regularmente?	Diario..... 1 Semanal..... 2 Mensual ..... 3 Ocasional ..... 4 Al menos una vez al año..... 5 No sabe..... 99	[ ] [ ] No. de cigarros [ ] Frecuencia <b>Pase a pregunta 3</b>
2.3 ¿Cuántos cigarros fuma y con qué frecuencia?	Diario..... 1 Semanal..... 2 Mensual ..... 3 Ocasional ..... 4 Al menos una vez al año..... 5 Dejo de fumar ..... 6 No sabe..... 99	[ ] Frecuencia [ ] [ ] No. de cigarros

### 3. HÁBITOS DE TOMAR BEBIDAS ALCOHÓLICAS

<p>3.1 ¿Ha tomado bebidas alcohólicas?</p>	<p>Sí ..... 1</p> <p>No ..... 2</p>	<p>[ ]</p> <p><b>Pase a pregunta 4</b></p>
<p>3.3 ¿Cuántos años tenía cuando empezó a tomar?</p>		<p>[ ] [ ]</p> <p>Edad en años</p>
<p>3.2 ¿Actualmente toma bebidas alcohólicas?</p>	<p>Sí ..... 1</p> <p>No ..... 2</p>	<p>[ ]</p> <p><b>Pase a pregunta 4</b></p>
<p>3.3 ¿Cuántas bebidas toma a la semana?</p>		<p>[ ] [ ]</p> <p>Bebidas</p>

### 4. OTRAS ENFERMEDADES EN GENERAL

<p>4.1. ¿Algún médico le ha diagnosticado a usted, alguna enfermedad crónica?</p>	<p>Sí ..... 1</p> <p>No ..... 2</p>	<p>[ ]</p> <p><b>Pase a pregunta 5</b></p>
---	-------------------------------------	--

<p>4.2. ¿Cuál de estas enfermedades le han diagnosticado?</p> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; text-align: center; margin: 10px 0;"> <p><b>PUEDE ANOTAR MÁS DE UNA</b></p> </div>	Diabetes mellitus (azúcar en sangre).....1	[ ] [ ]
	Colesterol alto (grasa en sangre).....2	[ ] [ ]
	Presión alta.....3	[ ] [ ]
	Infección urinaria.....4	[ ] [ ]
	Cálculos renales .....5	[ ] [ ]
	Infarto o angina de pecho .....6	[ ] [ ]
	Artritis.....7	[ ] [ ]
	Úlcera gástrica o duodenal (úlceras del estómago) .....10	
	Asma.....11	
	Lupus.....12	
	Esclerosis múltiple .....13	
	Otra .....14	
	No responde .....88	
	No sabe .....99	
	Indique	

**5. MEDICAMENTOS (TRATAMIENTO)**

---



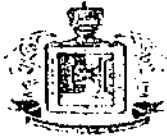
---



---

Anexo 2. Cuestionario realizado a casos

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT



Proyecto  
Asociación de Marcadores Genéticos de inflamación con  
Artritis Reumatoide en pacientes de la Región Pacífico Central de México.

Fecha \_\_\_\_\_ Número de Folio UAN \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_  
Nombre Apellido Paterno Apellido Materno

Edad \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_

Seguridad Social			
IMSS		Seguro Popular	
ISSSTE		Otras	
SSA		¿Cuál?	

Estado Civil		Escolaridad	
Soltero	(a)	Sin estudios	1
.....1		Primaria	2
Casado	(a)	Secundaria	3
.....2		Bachillerato	4
Viuda	(o)	Universidad	5
.....3		Posgrado	6
Divorciada (o) o separada (o)	(o)		
.....4			
Vive con su pareja (o)	(o)		
.....5			

Antecedentes Personales Patológicos

	Sí	No
Tabaquismo		
Alcoholismo		

¿Algún médico le ha diagnosticado a usted alguna enfermedad crónica?	Sí	No

¿Cuáles de estas enfermedades le han diagnosticado?	
---	--

Diabetes Mellitus .....1	Úlcera gástrica o duodenal .....7
Presión Alta (Hipertensión Arterial) ....2	Asma .....8
Colesterol Alto (Hipercolesterolemia).3	No sabe .....9
Infección urinaria .....4	No responde .....10
Cálculos renales .....5	Otra .....11
Infarto o angina de pecho .....6	¿Cuál?

¿Cuáles de estas enfermedades Reumáticas le han Diagnosticado?	
Artritis Reumatoide .....1	Granulomatosis de Wegener ...10.3
Lupus Eritematoso Sistémico .2	Arteritis de la Temporal .....10.4
Osteoartrosis .....3	Arteritis de Takayasu .....10.5
Gota e Hiperuricemia .....4	Enfermedad de Kawasaki .....10.6
Espondilitis Anquilosante .....5	Púrpura de Schönlein-Henoch ..10.7
Síndrome de Sjögren .....6	Enfermedad de Buerger .....10.8
Enfermedad ósea de Paget....7	Síndrome de Behcet .....10.9
Polimiositis y Dermatomiositis .....8	Crioglobulinemias.....10.10
Esclerosis Sistémica .....9	No sabe .....11
Vasculitis .....10	No responde .....13
Panarteritis Nodosa .....10.1	Otra .....11
Enf. Churg-Strauss .....10.2	¿Cuál?

Anexo 3. Permiso solicitado en la empresa Productora agropecuaria Alpera



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE NAYARIT

Tepic, Nayarit a 11 de Junio de 2014.

C.P. JOSE MANUEL MADRIGAL ESPINOZA  
GERENTE DE DESARROLLO ORGANIZACIONAL  
PRODUCTORA AGROPECUARIA ALPERA SAPI DE CV  
**P R E S E N T E:**

Reciba un saludo con afecto y al mismo tiempo solicito de su autorización para que los C. América del Carmen Castro Zambrano, Gabriela Noemí Espinoza de León, Raquel Rocío Hernández Pacheco y Julio José Pérez Pacheco, estudiantes del Programa de QFB puedan tomar muestra de sangre venosa a personal que labora en su institución y que acepte de manera voluntaria participar en el proyecto "ASOCIACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS DE INFLAMACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LA REGIÓN PACÍFICO CENTRAL DE MÉXICO", con registro ante la Secretaría de Investigación y Posgrado de la UAN No SIP13-125, como responsable del proyecto está el Dr. José Francisco Zambrano Zaragoza.

Agradeciendo de antemano la atención al presente y en espera de contar con su apoyo, quedo de Ud.

ATENTAMENTE  
"POR LO NUESTRO A LO UNIVERSAL"

OFB. MANUEL SALINAS MARDUENO  
DIRECTOR

Ex p. Archivo

Edificio de la UAN de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas  
Calle 59 de la cultura "Amado Nervo"  
C.P. 6155, Tepic, Nayarit

Tel. (311) 211-88-00 Ext. 8890

**UAN**  
Unidad Académica  
de Ciencias Químico  
Biológicas y Farmacéuticas

Anexo 4. Permiso solicitado en la empresa TELMEX



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE NAYARIT

Tepic, Nayarit a 17 de Junio de 2014.

C. ERNESTO IVAN PACHECO VILLARREAL  
SECRETARIO GENERAL SECCIÓN 51  
P R E S E N T E:

Reciba un saludo con afecto y al mismo tiempo solicito de su autorización para que los C. América del Carmen Castro Zambrano, Gabriela Noemí Espinoza de León, Raquel Rocío Hernández Pacheco y Julio José Pérez Pacheco, estudiantes del Programa de QFB puedan tomar muestra de sangre venosa a personal que labora en su institución y que acepte de manera voluntaria participar en el proyecto "ASOCIACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS DE INFLAMACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LA REGIÓN PACÍFICO CENTRAL DE MÉXICO", con registro ante la Secretaría de Investigación y Posgrado de la UAN No SIP13-125, como responsable del proyecto está el Dr. José Francisco Zambrano Zaragoza.

Agradeciendo de antemano la atención al presente y en espera de contar con su apoyo, quedo de Ud.

ATENTAMENTE  
"POR LO NUESTRO A LO UNIVERSAL"

QFB. MANUEL SALINAS MARBUENO  
DIRECTOR

C. p. - Archivo



Recibi  
Escalante García B.  
20/06/2014

Oficina de UAN de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas  
Ciudad de la Cultura, Amada Nayarit  
C.P. 66500 Tepic, Nayarit

Tel. (311) 211-88-00 Ext. 8890



Unidad Académica  
de Ciencias Químico  
Biológicas y Farmacéuticas



## Anexo 5. Convenio con el IMSS para realizar el trabajo



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. Hiliana Ortiz Martínez, Médico Reumatólogo adscrito a este hospital; el cual fue sometido a autorización del Comité Local de Investigación N° 1802 de esta Institución.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**ATENCIAMENTE**  
"Seguridad y Solidaridad Social"

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



HOSPITAL GENERAL DE TEPIC, S.S. (S.A. de C.V.)  
RETAJERA DE TEPIC, NAYARIT  
TEPIC, NAYARIT

gma

"COORDINADOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD"

Anexo 6. Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**Carta de Consentimiento informado para participar en protocolos de investigación**

Por medio de la presente hago constar que acepto participar libre y voluntariamente en el proyecto de investigación titulado "ASOCIACIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS DE INFLAMACIÓN CON ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DE LA REGIÓN PACÍFICO CENTRAL DE MÉXICO", cuyo objetivo es la aplicación de distintas metodologías de análisis celular y molecular, el cual se realiza con fines de investigación no lucrativos.

Autorizo al Dr. José Francisco Zambrano Zaragoza y/o Dra. Liliana Ortiz Martínez de la Clínica de Reumatología del Servicio de medicina Interna del IMSS HGZ No. 1, para obtener una muestra sanguínea venosa, la cual es considerada como de riesgo mínimo. Dicha muestra se utilizará para obtener ADN, suero y células monocleares, que se utilizarán en el estudio con el fin de aportar datos básicos sobre asociación con enfermedades, los cuales, eventualmente podrán aplicarse al mejoramiento de las estrategias de manejo de enfermedades. En caso de algún daño físico resultante de la investigación se me brindarán las facilidades necesarias, tratamiento de emergencia y servicios profesionales disponibles tal como lo están para la comunidad en general.

Entiendo que mi muestra se codificará y que se mantendrá en completo anonimato mi persona, con respecto a terceras personas.

La información anterior me fue explicada por mencionado Doctor. Entiendo que contestarán cualquier pregunta que yo pueda tener en relación a las pruebas a realizarse. Yo puedo localizarlos en el teléfono (311) 9097862. Entiendo que mi participación en éste proyecto puede culminar en el momento que yo desee y que no acarreará ningún inconveniente en la atención que se me presta en esta institución.

Nombre y firma de participante

Testigo

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre de la persona que toma la muestra

\_\_\_\_\_

Tepic, Nayarit. \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_