



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA.
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN
TNFAIP3 Y SU RELACIÓN CON MANIFESTACIONES
EXTRAARTICULARES EN ARTRITIS REUMATOIDE EN
MEXICANOS”**

PRESENTA

DRA. MAYRA MATÍAS CARMONA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

DR. ROSA ELDA BARBOSA COBOS

DR. JULIAN RAMÍREZ BELLO

ASESORES DE TESIS

**DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA
Dr. Carlos Viveros Contreras

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
Dr. José Manuel Conde Mercado

ASESORA
Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS

HJM 0109/16-R

DEDICATORIA

A mis padres Alfredo y Amelia, que han sido y serán lo más importante en mi vida, gracias por su amor infinito y apoyo incondicional en cada paso dado, “sin ustedes no sería lo que soy”, mi profundo amor y respeto para ustedes, padres.

A mis hermanos Alfredo y Pedro, siempre juntos, siempre unidos y apoyándonos en cada momento; mis compañeros de vida.

A ti, puesto que te llevo en el corazón a cada instante...

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros; me han enseñado todo lo que un ser humano y un médico debe llevar consigo; son un ejemplo de vida, me han formado con la más alta calidad y excelencia.

A mis tutores Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos y Dr. Julián Ramírez Bello, por compartirme su excelencia académica y humana.

A mis compañeros y amigos, cuatro años recorridos hombro a hombro, aprendiendo como ser internista y ser humano.

A todos ustedes mi eterno respeto, agradecimiento y cariño.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
 - 2.1 Artritis reumatoide
 - 2.1.1 Definición y epidemiología
 - 2.1.2 Susceptibilidad genética
 - 2.1.2.1 TNFAIP3
 - 2.1.2.2 Variantes genéticas de TNFAIP3
 - 2.1.3 Manifestaciones clínicas
3. JUSTIFICACIÓN
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
5. HIPÓTESIS
6. OBJETIVOS
 - 6.1 Objetivo primario
 - 6.2 Objetivos secundarios
7. METODOLOGÍA
 - 7.1 Tipo de estudio
 - 7.2 Ubicación temporal y espacial
 - 7.3 Criterios de selección de la muestra
 - 7.4 Cálculo del tamaño de muestra
 - 7.5 Variables
 - 7.6 Descripción operativa
 - 7.6.1 Detección de pacientes
 - 7.6.2 Exploración de pacientes
 - 7.6.3 Revisión de expedientes
 - 7.6.4 Toma de muestras
 - 7.6.5 Extracción de ADN
 - 7.6.6 Genotipificación de TNFAIP3
8. Análisis estadístico
9. RECURSOS
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
12. RESULTADOS
13. DISCUSIÓN
14. BIBLIOGRAFÍA

ABREVIATURAS

AR	Artritis reumatoide
PCC	Anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado
HLA	Antígeno leucocitario humano
TNFAIP3	Proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa
IL- β	Interleucina 1 beta
TLR	Receptor Toll-like
SNP	Polimorfismos de un solo nucleotide
TRAF1	Factor de necrosis tumoral asociado a factor 1
C5	Complemento 5
MCF	Metacarpofalángicas
IFP	Interfalángicas proximales
MTF	Metatarsofalángicas
MExa	Manifestaciones Extraarticulares
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
DM	Diabetes Mellitus
RI	Rango intercuartílico
QUP	Queratitis ulcerative periférica

1. RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) se define como una enfermedad autoinmune con afección principalmente articular, sin embargo por su carácter sistémico, pueden presentar diversas manifestaciones extraarticulares (MExa). Recientemente se ha demostrado que ciertos polimorfismos genéticos pueden influir en la susceptibilidad a AR, los polimorfismos del gen *TNFAIP3* se han relacionado con MExa en otras poblaciones, asociándose a un curso insidioso y de mayor severidad de la enfermedad.

Objetivo. Determinar si las variantes genéticas tipo polimorfismos de un solo nucleótido (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T) localizadas en *TNFAIP3* se asocian con MExa en pacientes con AR mexicanos

Material y métodos. Se incluyeron 157 casos de pacientes con diagnóstico de AR, 149 (94.9%) mujeres y 8 (5.1%) hombres, con una mediana de 49, rango intercuartílico de 40-58. Se evaluó la prevalencia de las MExa: nódulos reumatoides, fenómeno de Raynaud, epiescleritis, escleritis, queratitis ulcerativa periférica, mononeuritis múltiple, polineuritis múltiple y vasculitis cutánea; y de comorbilidades: sobrepeso, obesidad, HAS, DM2, EVC e hipotiroidismo. Se compararon los grupos sin y con la MExa más frecuente. Se evaluó la frecuencia de las variantes de *TNFAIP3* y su asociación con MExa.

Resultados. Las MExa se presentaron en 18 (11.4%) pacientes, con nódulos reumatoides en 8 (5.1%), fenómeno de Raynaud 4 (1.9%), epiescleritis 1 (0.6%), QUP 1 (0.6%), mononeuritis múltiple 2 (1.3%), polineuritis múltiple 1 (0.6%) y vasculitis cutánea 1 (0.6%). Se encontró HAS en 24 (15.3%) pacientes, DM2 en 12 (7.6%), EVC en 1 (0.6%) e hipotiroidismo en 8 (5.1%). No se encontró diferencia estadística entre los grupos de pacientes con y sin nódulos reumatoides. No se encontró asociación de los SNP de *TNFAIP3* con el desarrollo de MExa.

Conclusiones. Se requiere completar la muestra para identificar si existe asociación de los SNP de *TNFAIP3* con las MExa en la población mexicana, ya que se ha reportado riesgo de presentarlas en otras poblaciones.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Artritis reumatoide

2.1.1 Definición y epidemiología

La artritis reumatoide (AR) se define como una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria, caracterizada por poliartritis periférica de pequeñas y grandes articulaciones; la cual conlleva a deformidad articular, su etiología es aún desconocida. Aunque la AR es considerada como una enfermedad propia de las articulaciones y su órgano blanco sea la membrana sinovial, la respuesta inmune anormal es sistémica, por lo cual causa una gran variedad de manifestaciones extraarticulares.^{1,2} La causa de la AR se desconoce, sin embargo, se han identificado factores endocrinos, ambientales y genéticos en su desarrollo, los cuales pueden variar de una población a otra. Se considera una enfermedad autoinmune dada la presencia de autoanticuerpos como el factor reumatoide y los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado (PCC), mismos que incluso pueden preceder a las manifestaciones clínicas de la entidad.³

La AR es la causa más común de artropatía inflamatoria en adultos, la cual se asocia considerablemente a discapacidad progresiva, complicaciones sistémicas, repercusiones socioeconómicas y mortalidad temprana, por tal razón se ha convertido en un problema de salud pública.⁴ Tan solo en EUA^{5,8} generó 9 millones de visitas médicas y 250,000 hospitalizaciones anuales, con una pérdida de 17,6 billones de salarios y una invalidez permanente de 2.5% por año.⁶ La mortalidad reportada en pacientes con AR es mayor que en la población general, demostrándose una reducción en su expectativa de vida. Afecta del 0.2 al 2% de la población, su incidencia es estable alrededor del mundo, en general afecta a todas las razas, sin embargo se ha observado que en China la incidencia es menor a 0.3%, mientras que en otros grupos como los indios Pima de Norte América, la incidencia es notablemente mayor a 5%.¹

Predomina en el grupo etario con mayor capacidad laboral, lo que refleja un peso epidemiológico destacado, que se expresa en los altos índices de incapacidad y ausentismo laboral en nuestro país.^{7,8,10} La edad de inicio es a los 40 años \pm 10, aunque puede comenzar a cualquier edad, existen reportes de enfermedad manifestada a edad temprana la cual se ha asociado a la presencia del *HLA* y ciertos genes. Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 3:1, esta diferencia de sexos disminuye en edades más avanzadas.^{4,9} Según el estudio epidemiológico COPCORD realizado en México, la AR se encuentra en los primeros lugares de enfermedades reumáticas, con predominio del sexo femenino, con alta prevalencia en los estados de Yucatán, Sinaloa y Chihuahua, únicamente superada por la osteoartritis.¹⁰

Del 5 al 20% de la población con AR presenta un curso monocíclico o autolimitado, el resto de los pacientes lo presentan policíclico con exacerbaciones y remisiones parciales o completas o rápidamente progresivo, que de no limitarse ocasiona daño articular irreversible, con gran pérdida de la funcionalidad y disminución de la calidad de vida.^{7,11}

2.1.2 Susceptibilidad genética

Existe evidencia contundente de la trascendencia de los factores genéticos en la patogenia de la AR.¹² El factor genético tiene una influencia de entre 50 a 60% en la presentación de la enfermedad, siendo un 30% la asociación a *HLA* y el resto a diversos genes no *HLA*.^{8,9,13,25} Algunos alelos *HLA-DRB1*, especialmente en pacientes con FR y PCC y el antecedente de tabaquismo en portadores de *HLA-DRB1*, se han vinculado con la susceptibilidad de un individuo para desarrollar la enfermedad. Aún cuando se conoce el efecto que tienen los genes *HLA* en la patogenia de AR, a través de análisis de asociación del genoma, se han identificado otros genes localizados en la región del *HLA*, y que no únicamente confieren susceptibilidad, sino también gravedad y respuesta terapéutica.¹⁴

La AR tiene como principio la combinación de factores predeterminados y eventos relacionados al azar, la susceptibilidad está dada por patrones genéticos inherentes, asociados al antígeno leucocitario humano (*HLA*) así como a determinados genes no-*HLA* como *TNFAIP3*.^{8,9,12,15}

2.1.2.1 *TNFAIP3*

El gen *TNFAIP3* (Proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa) se localiza en la banda citogenética 6p23, y codifica para la proteína citoplasmática A20 que inhibe la activación del NF- κ B.^{14,16} La expresión de *TNFAIP3* es inducida por el TNF- α , y regula diversos procesos celulares importantes, como la apoptosis mediada por TNF- α .^{17,18,23,19} También se ha documentado un papel importante en la activación de factores de transcripción e interleucina 1beta (IL-1 β).¹⁶ A20 limita el proceso inflamatorio inducido por TNF- α y NF- κ B, así como también restringe la señalización mediada por el receptor Toll-like (TLR).^{8,9,14,16} Diversos estudios muestran que *TNFAIP3* tiene un rol en el funcionamiento del sistema linfocitario debido a que este inhibe la señalización del NF- κ B y podría jugar un rol importante en la linfomagénesis.^{18,20,21} Actúa formando complejos multiprotéicos para regular la cascada de señalización de NF- κ B y de TNF- α e induce apoptosis celular.^{9,22} De manera negativa, regula la maduración, producción de citocinas inflamatorias y el potencial de inmunoestimulación de células dendríticas.^{16,23,24}

2.1.2.2 Variantes genéticas de *TNFAIP3*

Estudios de resecuenciación de *TNFAIP3*, muestran que este *loci* contiene diversas variantes genéticas, las principalmente encontradas son del tipo polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés: single nucleotide polymorphisms).^{19,25,26,27} Diversos estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés: genome-wide association study) y de gen candidato han identificado y confirmado la asociación de diversos SNPs¹⁴.

Se ha reportado la asociación de rs10818488 y rs675520 con mayor progresión de enfermedad articular, los genes cerca de este locus, codifican para el receptor de Factor de Necrosis Tumoral asociado a factor 1 (TRAF1), complemento C5 (C5) y TNF- α inducido proteína 3 (*TNFAIP3*; una proteína que inhibe la activación del NF- κ B, un principio básico en estudios de asociación genética para evaluar múltiples cohortes y validar los hallazgos observados.^{24,26,28} Un estudio realizado en 2666 pacientes con AR, originarios de Suecia, Reino Unido, North America Rheumatoid Arthritis Consortium, National Databank of Rheumatic Disease, Vichita y Leiden Cohorte; se evaluó la asociación entre *TRAF1*, *C5* y *TNFAIP3* en la progresión de destrucción articular, los datos mostraron un aumento en el índice de destrucción articular por año, *rs10818488G/A* de *TRAF1* se asoció con destrucción articular en un tiempo promedio de 2 años, *rs675520GA/A* tuvo una relación estrecha con pacientes y títulos elevados de PCC, sin embargo no fue asociado con progresión del daño articular.^{26,28,29} La susceptibilidad genética conferida por *TNFAIP3* se ha dividido en tres categorías; categoría uno fuerte positividad para PCC, categoría 2 PCC positivos o negativos y categoría 3 PCC positivos.^{19,22,30} Las asociaciones entre polimorfismos de *TNFAIP3* y RA se han reportado en diferentes grupos étnicos, pero los resultados son contradictorios, ya que la frecuencia alélica de diversos SNPs difiere sustancialmente.^{15,16,19,28,31} Un meta-análisis reveló la asociación significativa entre el polimorfismo *rs6920220G/A* y el riesgo de desarrollar AR en europeos, mientras los *rs10499194C/T*, *rs2230926G/T* fueron asociados en asiáticos y todos los sujetos, respectivamente; por lo que el análisis sugiere que los dos primeros polimorfismos están asociados a la susceptibilidad de desarrollar AR en europeos y asiáticos.^{34,32,33}

Dichos polimorfismos se han asociado con gravedad, este estudio reveló que la prevalencia de los alelos antes mencionados son dependientes de los grupos étnicos, por lo cual, se puede afirmar que se requieren de otros estudios genéticos para determinar si los polimorfismos de *TNFAIP3* contribuyen a la susceptibilidad en diferentes poblaciones.^{19,30,34,35}

2.1.3 Manifestaciones clínicas

La AR se ha asociado con riesgo incrementado de morbilidad y muerte prematura secundaria a eventos cardiovasculares a temprana edad, enfermedad pulmonar y neoplasias.³⁶

La AR tiene manifestaciones clínicas diversas, el cuadro clínico denominado clásico, se caracteriza por un inicio insidioso y rigidez matutina y dolor y aumento de volumen articular. Las articulaciones característicamente afectadas al inicio de la enfermedad son metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), interfalángica del dedo pulgar, muñecas y metatarsfalángicas (MTF); en menor porcentaje, codos, hombros, tobillos y rodillas.³⁷

Esta patología al ser sistémica puede presentar manifestaciones extraarticulares (MExa), existe variación en la literatura acerca de la prevalencia de esta expresión clínica en los distintos estudios realizados en diversas poblaciones. Lo anterior podría asociarse a que no existe un consenso actual con respecto a la clasificación y el grado de severidad de las MExa, y las definiciones son heterogéneas. Recientes estudios epidemiológicos destacan la presencia de MExa como un predictor de severidad y muerte prematura en AR, por lo que deben diagnosticarse y tratarse oportunamente, con una monitorización estricta y continua.

Un estudio realizado en la población de Argentina con AR reportó que hasta el 40% de los pacientes desarrollará manifestaciones extraarticulares, mismas que se asociaron con la positividad de PCC y FR a títulos altos. De acuerdo a la literatura, dichas manifestaciones ocurren en el 17.8 a 40.9% de los pacientes con AR.³⁸ Esta incidencia fue aún mayor en población del norte de Europa. Se ha establecido una estrecha relación entre la severidad de dichas manifestaciones y el incremento en los índices de mortalidad, principalmente las asociadas a complicaciones cardiovasculares de tipo isquémico, siendo la principal causa de

muerte en este grupo de pacientes. Se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de manifestaciones extraarticulares, como tabaquismo, sexo masculino, enfermedad incapacitante en etapas tempranas, presencia de anticuerpos antinucleares y FR positivo a títulos altos y factores genéticos que incluyen genes de *HLA DRB1*04*, tirosin fosfatasa, *PTPN22* y cambios epigenéticos.

La afección cardiovascular se manifiesta en el 18-30% de la población con AR; se pueden presentar pericarditis, miocarditis, enfermedad valvular, arritmias y enfermedad cardíaca isquémica.^{39,40} El pulmón se afecta entre un 5 y 10 %, las manifestaciones incluyen pleuritis, neumopatía intersticial, fibrosis, enfermedad nodular pulmonar, bronquiolitis, hipertensión pulmonar, enfermedad de vías aéreas pequeñas o patología pulmonar secundaria al tratamiento.^{41,42} Las infecciones de vías respiratorias se asocian generalmente con el tratamiento de la enfermedad.⁴³ La afección renal es rara; la glomerulonefritis, en su mayoría mesangial, se presenta en el 60%, amiloidosis en el 25 % y con menor frecuencia nefritis intersticial.⁴⁰

La severidad de las MExA en AR se ha relacionado con un incremento de la tasa de mortalidad, principalmente asociada a complicaciones isquémicas que fueron la principal causa de muerte en este grupo de pacientes.⁴⁴ Los factores de riesgo que se han identificado para que un individuo con AR presente MExA y una expresión severa de la enfermedad incluyen sexo masculino, tabaquismo, enfermedad incapacitante en etapas tempranas, presencia de anticuerpos antinucleares y FR y factores genéticos tales como genes de *HLA DRB1*04*, tirosin fosfatasa, *PTPN22* y cambios epigenéticos.

Las manifestaciones cutáneas se presentan en el 51% de los pacientes con AR incluyen nódulos reumatoides, fenómeno de Raynaud y vasculitis cutánea. Los nódulos reumatoides se presentan en 30 %, y hasta el 90 % son factor reumatoide (FR) positivo y se asocian con riesgo de presentar otras MExA.⁴⁵

La prevalencia de la neuropatía periférica en AR es de 32%, aumenta conforme se deteriora la clase funcional, se presenta en pacientes con evolución de la enfermedad mayor a 10 años.⁴⁶ Se han reportado alteraciones electrofisiológicas en 85% de los casos.⁴⁵ La vasculitis reumatoide es una complicación infrecuente de la AR, abarca del 0.6-3.6% y comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre ellas se incluyen arteritis distal (hemorragias en astilla, infartos periungueales y gangrena), ulceración cutánea (incluyendo pioderma gangrenoso), púrpura palpable, neuropatía periférica (mononeuritis múltiple o neuropatía en guante y calcetín), y arteritis visceral; en el 80% de los casos, se manifiesta en piel.⁴⁷

Las MExa oculares de la AR se presenta hasta en el 27% de los pacientes,^{48,49} incluyen queratoconjuntivitis *sicca*, nódulos conjuntivales, espiescleritis, escleritis, queratitis ulcerativa periférica (QUP) y muy raro, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica anterior o vasulitis retiniana;^{48,49} la más frecuente es la queratoconjuntivitis *sicca*, presentándose en el 15-27%,^{50,51} la espiescleritis/escleritis y la QUP se han reportado con un rango entre 4-10% y 1.4-3%, respectivamente.⁵²

A nivel hematológico, las MExa se expresan entre el 33 y 60 % de los pacientes con AR; predominan la anemia microcítica hipocrómica y niveles bajos de ferritina, se observa con poca frecuencia aplasia de células rojas o Eosinofilia.^{¡Error! Marcador no definido.} El síndrome de Felty se manifiestan en menos del 1 % de los casos y se asocia con enfermedad grave.

3. JUSTIFICACIÓN

En estudios recientes, varios genes han sido asociados con la susceptibilidad para desarrollar AR. Es relevante buscar la relación que existe entre las variantes del gen *TNFAIP3* y MExa en pacientes con AR mexicanos. La mayoría de los estudios de acuerdo a la base genética se han hecho en población caucásica, los cuales

sugieren la asociación de polimorfismos de *TNFAIP3*, sin embargo, es necesario evaluar si en la población Mexicana con AR, este *locus* está asociado a presentar MExa.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Las variantes genéticas tipo polimorfismos de un solo nucleótido (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T) localizadas en *TNFAIP3* están relacionadas con MExa en una muestra de pacientes mexicanos con AR?

5. HIPÓTESIS

La presencia de las variantes genéticas antes mencionadas de *TNFAIP3* se encuentran en mayor frecuencia en pacientes con AR y MExa en comparación con los casos sin MExa.

6.OBJETIVOS

6.1 Objetivo primario

Determinar si los SNPs (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T) del gen *TNFAIP3* confieren riesgo para desarrollar MExa en pacientes con AR.

6.2 Objetivos secundarios

6.2.1. Determinar la frecuencia de comorbilidades en pacientes mexicanos con AR.

6.2.2. Determinar la frecuencia de las variantes de *TNFAIP3* (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T) en pacientes mexicanos con AR con y sin MExa.

6.2.3 Conocer si los SNPs de *TNFAIP3* (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T) están asociados con MExa en pacientes mexicanos con AR.

7.METODOLOGÍA

7.1 Tipo de estudio

Observacional, retrospectivo, transversal y analítico

7.2 Ubicación Temporal y Espacial

Servicio de reumatología y Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas del Hospital Juárez de México

Marzo 2015 a Junio 2016

7.3 Criterios de selección de la muestra

De inclusión

Pacientes con diagnóstico de AR acorde a los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010

Ambos sexos, edad entre 18 y 65 años

Mestizos mexicanos (persona nacida en México, la cual tiene 2 generaciones ascendentes nacidas en México, dato evaluado por cuestionario) y residentes de México

Consentimiento informado firmado

De exclusión

De no inclusión

Coexistencia de otras enfermedades autoinmunes, excepto Síndrome de Sjögren

Coexistencia con neoplasias activas

Infecciones agudas

De eliminación

Revocación del consentimiento

Muestra insuficiente

Muestra coagulada

Muestra mal procesada

7.4 Cálculo del tamaño de muestra

De acuerdo al programa QUANTO, el cual evalúa el tamaño de muestra tomando en cuenta la frecuencia de las variantes a evaluar, el OR, un poder estadístico de al menos 80%, un valor de p menor a 0.05, la prevalencia de la enfermedad y un modelo genético, el número es de 220 pacientes con AR.

7.5 Variables

Variable	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual	Definición operativa
Dependiente				
Manifestaciones clínicas extraarticulares	cualitativa dicotómica nominal	presente o ausente	manifestaciones en otros órganos y sistemas diferentes al involucro articular	nódulos reumatoides, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, epiescleritis, escleritis, queratitis ulcerativa periférica síndrome de Felty, mononeuritis y polineuritis
Independiente				
Genotipos TNFAIP3 <i>rs6920220G/A</i> <i>rs10499194C/T</i> <i>rs2230926G/T</i>	cualitativa dicotómica nominal	presente o ausente	localizado en el brazo largo del cromosoma 6, expresión inducida por el TNF- α , codifica una proteína citoplasmática que inhibe la activación del NFK β y la apoptosis mediada por el TNF- α	localizado en el brazo largo del cromosoma 6, expresión inducida por el TNF- α , codifica una proteína citoplasmática que inhibe la activación del NFK β y la apoptosis mediada por el TNF- α

7.6 Descripción operativa

7.6.1 Detección de pacientes

Se detectaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de selección, en la clínica de AR de la consulta externa de reumatología de los días martes y jueves. Se invitó a los pacientes detectados a participar en el protocolo de investigación, en caso de aceptar se procedió a la firma del consentimiento informado.

7.6.2 Exploración de pacientes

Se realizó exploración física dirigida en búsqueda de nódulos reumatoides, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea y se documentaron peso, talla e índice de masa corporal.

7.6.3 Revisión de expedientes

Se realizó revisión de expedientes en búsqueda de antecedentes de nódulos reumatoides, fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea, espiescleritis, escleritis, queratitis ulcerativa periférica, síndrome de Felty, mononeuritis múltiple, polineuritis múltiple, hipotiroidismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus 2, EVC isquémico y cardiopatía isquémica y se documentaron velocidad de sedimentación globular , proteína C reactiva, factor reumatoide y PCC del momento de diagnóstico.

7.6.4 Toma de muestras

Se tomó una muestra de sangre periférica de 5 ml, en tubos vacutainer que contenían EDTA como anticoagulante.

7.6.5 Extracción de ADN

1. Las muestras contenidas en tubos con EDTA fueron centrifugadas a 3000 r.p.m durante 10 minutos.
2. Se tomó la capa de leucocitos y se colocó en un tubo limpio de 15 ml para iniciar el procedimiento de extracción del ADN.
3. Se agregó a cada tubo de 15 ml, 6 ml de buffer de lavado
4. Nuevamente, se centrifugó la muestra obtenida de la mezcla, durante 5 minutos a 3500 r.p.m.
5. Se decantó el sobrenadante.
6. Se agregaron 6 ml de buffer de lisis de células
7. Se decantó el sobrenadante y se colocó buffer y proteinasa K (30 microlitros) a la muestra, posteriormente; se incubó la muestra con la mezcla de reactivos durante 10 minutos a temperatura ambiente.
8. Se agregó isopropanol (3 ml) a la mezcla de reacción, posteriormente se centrifugó la muestra a 3500 r.p.m durante 5 minutos.
9. Posteriormente se decantó el sobrenadante y se agregaron 3 ml de alcohol etílico al 70%, nuevamente se centrifugó a 3500 r.p.m. durante 5 minutos.
10. Se decantó el sobrenadante y se dejó secar el ADN a temperatura ambiente por 5 minutos.
11. Finalmente, se agregó buffer de elusión de ADN (600 microlitros), se cuantificó el ADN y se hicieron diluciones a 5 ng/microlitro

7.6.6 Genotipificación de *TNFAIP3*

Los genotipos de los SNPs rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T de *TNFAIP3* fueron evaluados mediante la técnica 5' exonucleasa "TaqMan". El vial contiene un par de sondas para identificar cada uno de los alelos de los SNPs (los cuales presentan dos alelos: bialélicos). Cada sonda en su extremo 5' contiene un fluoróforo, en una de ellas contiene a los fluoróforos VIC o FAM, que se excitan y emiten fluorescencia a diferente longitud de onda, la cual es detectada por un software y traducida en colores en un plot de discriminación alélica.

- De cada paciente se emplearon 2 microlitros de reacción (cada microlitro contuvo 5 ng).
- Los 2 microlitros se colocaron en lugares específicos de una placa de 96 pozos.
- Posteriormente, cada pozo se le agregaron 5 microlitros de reacción (cada 5 microlitros contuvo lo siguiente; 2.5 microlitros de master mix 2X, 2.465 de agua y 0.035 microlitros de sonda).
- Las placas fueron colocadas posteriormente en un equipo de PCR en tiempo real (de BioRad) durante 45 ciclos, cada ciclo de PCR consistió en 15 segundos 95°C y 1 minuto a 60°C.
- Después de 2 horas, los resultados fueron visualizados en la pantalla del equipo.
- Finalmente, se hizo la discriminación alélica para los SNPs rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T de TNFAIP3.

8.ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico descriptivo se realizó con el software IBM SPSS versión 21 y el inferencial con el programa previo y con FINETTI.

La variable cuantitativa demográfica –edad, y las otras variables cuantitativas -tiempo de evolución, VSG, PCR e IMC, se describieron mediante la mediana y rangos intercuartílicos. Por otro lado, la variable demográfica cualitativa dicotómica binomial –sexo- se describió mediante frecuencia y porcentaje, al igual que las otras variables cualitativas dicotómicas nominales –SNP, FR, PCC, MExa, IMC, HAS, DM2, EVC e hipotiroidismo y la cualitativa ordinal –IMC.

Posteriormente se realizó un análisis de homogeneidad de las variables entre los grupos de AR sin y con nódulos reumatoides. De las variables demográficas, para la edad se utilizó el estadístico de Levene, mientras que para el sexo se usó la prueba Chi-cuadrada; con respecto a las otras variables, para tiempo de evolución

y PCR U de Mann-Whitney, para VSG t de student y para FR y CCP, Chi-cuadrada.

La comparación de las medianas de VSG, y PCR entre los grupos de pacientes con AR con y sin MExa, se realizó mediante *t de Student*.

Los genotipos se cuantificaron por conteo directo. La prueba estadística empleada en este estudio fue la X^2 . El valor de OR, IC 95% y el valor de p se obtuvo con el programa FINETTI, el cual además evalúa el equilibrio de Hardy-Weinberg entre genotipos de los SNPs rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T de *TNFAIP3*.

9.RECURSOS

Equipo médico del servicio de reumatología, auxiliares e investigador de la Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas.

10.CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo se realizó de acuerdo a lo dispuesto en la ley general de salud, en materia de investigación en salud y en materia de del genoma humano que se publicó en el diario oficial de la federación del 16 de noviembre 2011. El estudio se apegó a los principios de la asamblea médica mundial para la investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki.

Esta investigación se categorizó con un riesgo mínimo debido a que se extrajo un volumen de sangre de 12ml por punción venosa en adultos hemodinámicamente estables en una ocasión. Este estudio requirió consentimiento informado por escrito.

El proyecto se aprobó por el comité de ética, investigación y bioseguridad del Hospital Juárez de México.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Marzo 2015			Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016
Inclusión de pacientes						
Toma de muestras						
Determinación de variantes genéticas						
Análisis de resultados						

12. RESULTADOS

Se incluyeron 157 pacientes con diagnóstico de AR, se describen las características demográficas en la tabla 1. La variable –edad- presenta distribución normal, de acuerdo a asimetría y curtosis.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide

Variable	Pacientes con Artritis reumatoide
Tamaño - Número	n = 157
Edad - Años	
Mediana	49
Rango intercuartílico	40 – 58
Asimetría	0.2
Curtosis	-0.32
Sexo - Número (%)	
Femenino	149 (94.9)
Masculino	8 (5.1)

Se identificaron 18 (11.4%) pacientes con AR y MExa, las manifestaciones evaluadas fueron: nódulos reumatoides, Raynaud, QUP, epiescleritis, escleritis,

mononeuritis múltiple, polineuritis múltiple, Felty y vasculitis cutánea, de la cuales se identificaron: nódulos reumatoides, Raynaud, QUP, epiescleritis, mononeuritis múltiple, polineuritis múltiple y vasculitis cutánea cuya frecuencia y porcentaje se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Manifestaciones extrarticulares en la población con artritis reumatoide

MExa	NR	Raynaud	QUP	Epi	MM	PM	VC
n (%)	8 (5.1)	4 (1.9)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)

NR-nódulos reumatoide, QUP-queratitis ulcerativa periférica, Epi-epiescleritis, MM-mononeuritis múltiple, PM-polineuritis múltiple, VC-vasculitis cutánea.

La comorbilidad evaluada en los pacientes fue: HAS, DM2, CI, EVC e hipotiroidismo; la frecuencia y porcentaje se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Comorbilidad en la población con artritis reumatoide

CM	HAS	DM2	EVC	Hipotiroidismo
n (%)	24 (15.3)	12 (7.6)	1 (0.6)	8 (5.1)

CM-comorbilidad, HAS-hipertensión arterial sistémica, DM2-diabetes mellitus, EVC evento vascular cerebral isquémico

Con respecto a los reactantes de fase aguda, FR y PCC, en el momento del diagnóstico de artritis reumatoide e IMC, se describen en la tabla 4, 5 y 6. La variable VSG presentó distribución normal y las variables tiempo de evolución, PCR e IMC, distribución libre. La mediana (rango intercuartílico) de la variable tiempo de evolución fue 34 (12-84).

Tabla 4. Reactantes de fase aguda de la población con artritis reumatoide

	VSG	PCR
Mediana	38	0.14
Asimetría	-0.37	8.7
Rango intercuartílico	26-45	0.035-0.30
Curtosis	-0.04	83.1

VSG-velocidad de sedimentación globular, PCR-proteína C reactiva

Tabla 5. Factor reumatoide y CCP de la población con artritis reumatoide

Títulos	FR n (%)	PCC n (%)
Negativo	13 (8.3)	3 (1.99)
Positivo bajo	25 (15.9)	6 (3.8)
Positivo alto	118 (75.2)	76 (48.4)
Sin muestra	1 (0.6)	72 (45.9)

FR-factor reumatoide, PCC-anticuerpos anti-péptido cíclico

La mediana (RI) de la variable IMC fue 26.2 (23.7-29.3). La población estudiada se clasificó de acuerdo al IMC en normal, con sobrepeso o con obesidad, cuya frecuencia y porcentaje se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Clasificación de la población con artritis reumatoide de acuerdo al Índice de masa corporal

IMC	n (%)
Normal	61 (38.9)
Sobrepeso	62 (39.5)
Obesidad	34 (21.7)
Total	157 (100)

* IMC-índice de masa corporal

Se compararon los grupos de los pacientes con AR sin y con nódulos con respecto a la edad, sexo, tiempo de evolución, VSG, PCR, FR. No se evaluó PCC, por que no se reportó el dato en el expediente en 67 pacientes sin nódulos y 5 con nódulos.

La distribución por edad y sexo, reactantes de fase aguda y de otros biomarcadores diagnósticos y pronósticos se describe en las tablas 7, 8 y 9 respectivamente.

No se identificó diferencia estadística significativa en ninguna variable.

Tabla 7. Características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide sin y con nódulos

Variable	sin nódulos	con nódulos
Tamaño - Número	n = 149	n = 8
Edad – Años		
Media	48.16	53.75
DS	(±12.52)	(±12.32)
Sexo - Número (%)		
Femenino	142 (95.3)	7 (87.5)
Masculino	7 (4.7)	1 (12.5)

DS-desviación estándar

Tabla 8. Reactantes de fase aguda de la población con artritis reumatoide sin y con nódulos

Variable	sin nódulos	con nódulos
Tamaño - Número	n = 149	n = 8
VSG mm/hr		
Media	34.91	40.75
DS	±12.79	±7.36
PCR mg/L		
Media	0.51	2.78
DS	±2.29	±5.78

DS- desviación estándar, VSG-velocidad de sedimentación globular, PCR-proteína C reactiva

Tabla 9. Factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado de la población con artritis reumatoide sin y con nódulos

Variable	sin nódulos	con nódulos
Tamaño - Número	n (%)	n (%)
FR		
Negativo	13 (8.7)	0
Positivo bajo	25 (16.7)	0
Positivo alto	110 (73.8)	8 (100)
Sin muestra	1 (0.6)	0
PCC		
Negativo	2 (1.34)	1 (12.5)
Positivo bajo	6 (4)	0
Positivo alto	74 (49.6)	2 (25)
Sin muestra	67 (44.9)	5 (62.5)

FR-factor reumatoide, PCC-anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado

Equilibrio de Hardy-Weinberg

Los datos de los genotipos de los SNPs de *TNFAIP3* (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T) en casos y controles estuvieron en Equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$) (Información no mostrada), finalmente se obtuvieron dos poblaciones, se compararon pacientes con AR y con AR con MExa, con una población total de 157 individuos.

Tabla 10. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs6920220G/A de TNFAIP3 y su relación con pacientes con AR sin y con nódulos reumatoides

SNP (rs6920220G/A)	Pacientes con AR sin NR n=149	Pacientes con AR con NR n=8	OR	95 % IC	p
Genotipo					
GG	141 (95)	8 (100)	--	--	--
GA	5 (3)	0 (0)	1.51	0.077-29.69	0.59
AA	3 (2)	0 (0)	2.38	0.11-49.86	0.68
Alelos					
G	287 (96)	16 (100)	--	--	--
A	11 (4)	0 (0)	0.76	0.04-13.42	1.95

AR-artritis reumatoide, NR-nódulo reumatoide, OR-odds ratio, IC interval de confianza, *p estadísticamente significativo

Tabla 11. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs6920220G/A de TNFAIP3 y su relación con pacientes con AR sin y con MExa

SNP (rs6920220G/A)	Pacientes con AR sin MExa n=139	Pacientes con AR con MExa n=18	OR	95 % IC	p
Genotipo					
GG	132 (95)	17 (94)	--	--	--
GA	4 (3)	1 (6)	1.94	0.20-18.39	0.55
AA	3 (2)	0 (0)	1.08	0.05-21.83	0.77
Alelos					
G	268 (96)	35 (97)	--	--	--
A	10 (4)	1 (3)	0.77	0.09-6.16	1.3

AR-artritis reumatoide, MExa-manifestaciones extraarticulares, OR-odds ratio, IC interval de confianza, *p estadísticamente significativo

Tabla 12. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs10499194C/T de TNFAIP3 y su relación con pacientes con AR sin y con nódulos reumatoides

SNP (rs10499194C/T)	Pacientes con AR sin NR n=149	Pacientes con AR con NR n=8	OR	95 % IC	<i>p</i>
Genotipo					
CC	69 (46)	2 (25)	--	--	--
CT	73 (49)	5 (62)	2.36	0.44-12.58	0.30
TT	7 (5)	1 (13)	4.92	0.39-61.45	0.17
Alelos					
C	211 (71)	9 (56)	--	--	--
T	87 (29)	7 (44)	1.88	0.68-5.22	0.26

AR-artritis reumatoide, NR-nódulo reumatoide, OR-odds ratio, IC interval de confianza, **p* estadísticamente significativo

Tabla 13. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs10499194C/T de TNFAIP3 y su relación con pacientes con AR sin y con MExa

SNP (rs10499194C/T)	Pacientes con AR sin MExa n=139	Pacientes con AR con MExa n=18	OR	95 % IC	<i>p</i>
Genotipo					
CC	66 (48)	5 (28)	--	--	--
CT	66 (48)	12 (67)	2.40	0.80-7.19	0.11
TT	7 (5)	1 (5)	1.88	0.19-18.51	0.58
Alelos					
C	198 (71)	22 (61)	--	--	--
T	80 (29)	14 (39)	1.57	0.77-3.23	0.21

AR-artritis reumatoide, MExa-manifestaciones extraarticulares, OR-odds ratio, IC interval de confianza, **p* estadísticamente significativo

Tabla 14. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs2230926G/T de TNFAIP3 y su relación con pacientes con AR sin y con nódulos reumatoides

SNP (rs2230926G/T)	Pacientes con AR sin NR n=149	Pacientes con AR con NR n=8	OR	95 % IC	p
Genotipo					
TT	143 (96)	8 (100)	--	--	--
GT	5 (3)	0 (0)	1.53	0.08-30.11	0.59
GG	1 (1)	0 (0)	5.63	0.21-148.7	0.81
Alelos					
T	292 (98)	16 (100)	--	--	--
G	6 (2)	0 (0)	1.18	0.06-21.52	2.0

AR-artritis reumatoide, NR-nódulo reumatoide, OR-odds ratio, IC interval de confianza, *p estadísticamente significativo

Tabla 15. Frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs2230926G/T de TNFAIP3 y su relación con pacientes con AR sin y con MExa

SNP (rs2230926G/T)	Pacientes con AR sin MExa n=139	Pacientes con AR con MExa n=18	OR	95 % IC	p
Genotipo					
TT	134 (96)	17 (95)	--	--	--
GT	4 (3)	1 (5)	1.97	0.21-18.67	0.55
GG	1 (1)	0 (0)	2.56	0.10-65.35	0.72
Alelos					
T	273 (98)	35 (97)	--	--	--
G	5 (2)	1 (3)	1.29	0.15-11.07	1.73

AR-artritis reumatoide, MExa-manifestaciones extraarticulares, OR-odds ratio, IC interval de confianza, *p estadísticamente significativo

13.DISCUSIÓN

La población de pacientes con AR incluida en el estudio presenta características demográficas similares a las reportadas en la literatura, identificando mayor prevalencia en el sexo femenino y como una mediana de edad, 49 años, implicando un grupo etario con gran impacto social y económico.

En el presente estudio reportamos una prevalencia de MExa en una población con AR del 11.46%, menor a la reportada en la literatura, con un rango de 17.8 a 40.9. Con respecto a los nódulos reumatoides, se encontraron en el 5.1% contrastando con el 30% reportado en otros estudios; fué la MExa más frecuente representando el 44% de las identificadas; todos los pacientes con esta expresión clínica presentaron títulos altos de FR; asociación fuertemente mostrada en los estudios realizados a nivel mundial; en el 62.5% no se reportaron los PCC por lo que no se buscó la asociación. El 100% de los pacientes en los que se determinaron PCC, los cuales fueron positivos en todos los casos, presentó FR positivo, se ha demostrado que la positividad de más de un biomarcador en el mismo paciente con AR, indica peor pronóstico o inicio temprano de la enfermedad.

La prevalencia de Raynaud en la población estudiada fué del 22%, similar a la casuística a nivel mundial (18%), fuerte asociación con un curso severo de la enfermedad.

La epidemiología de las MExa oculares es del 27%, nosotros pudimos reportar el caso de un individuo con QUP y otro con epidescleritis; a pesar de la incidencia tan baja que se ha reportado en la literatura, del 3 y el 10%. Se ha descrito que las alteraciones oculares son más prevalentes en pacientes con AR de larga evolución, seropositivas, erosivantes y con otras manifestaciones extraarticulares.

El 16% de los pacientes estudiados presentaron neuropatía, prevalencia menor a la reportada a nivel mundial (32%). La mononeuritis y la polineuritis múltiple, tuvieron una prevalencia en nuestros pacientes de 11.1% y 5.5%,

respectivamente, menor a la reportada en otras series. La búsqueda intencionada de las MExa tipo ocular, es de gran relevancia clínica, debido a la discapacidad funcional que presentan los individuos afectados, a una edad media. Se ha descrito que cerca del 85% de los individuos que padecen AR tienen alteraciones electrofisiológicas, con un curso indolente.

La vasculitis cutánea se presenta en el 5.5%, similar a la reportada en la literatura. es considerada una manifestación infrecuente pero con un gran impacto a nivel funcional .

La severidad de las MExa en AR se ha relacionado con un incremento en la tasa de mortalidad, mayor discapacidad funcional y física; así como un incremento en la mortalidad, de causa cardiovascular.

La menor prevalencia identificada en este estudio probablemente sea secundaria al diseño retrospectivo del estudio, ya que las MExa evaluadas pudiesen no haber sido registradas en el expediente clínico.

Las comorbilidades evaluadas en nuestra población fueron HAS, DM2, EVC e hipotiroidismo. La prevalencia de HAS en la población fue del 15.3%, similar a la reportada en series a nivel mundial; su prevalencia es directamente proporcional con el tiempo de evolución de la AR; lo que conlleva un alto riesgo cardiovascular. Razón por la cual, la detección temprana de HAS y el control estricto de las cifras tensionales impacta de sobremanera en los índices de muerte de origen cardiovascular. En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos han sugerido una mayor tasa de mortalidad por enfermedad cardíaca intrínseca en pacientes con AR en comparación con la población general de igual edad y sexo; lo que nos sugiere la importancia de un adecuado abordaje en esta población con la realización de estudios enfocados a determinar la afección cardiovascular que presentan y así disminuir el riesgo cardiovascular per sé.

La prevalencia de DM2 en nuestros pacientes fue del 12%, según series publicadas en el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades muestran

que más del 50% de la población afectada con DM2 presentan algún tipo de artropatía; se ha visto que esta población está predispuesta a presentar mayor daño a nivel musculoesquelético, así como mayor puntuación en las escalas de dolor utilizadas y en los cuestionarios de síntomas de depresión. El control estricto de los niveles de glucosa produce un impacto a nivel cardiovascular, en el estilo de vida y en los riesgos a desarrollar alteraciones a nivel microvascular en la población general y aún más en la población con AR que presenta un riesgo cardiovascular aumentado.

El 5.1% de los individuos estudiados presentó alteraciones de la función tiroidea, epidemiológicamente la prevalencia de hipotiroidismo clínico en la población general es de 0.6 a 0.8% y la forma subclínica de 4 a 8%, las personas mayores de 60 años tienen una frecuencia mayor, calculada entre 9 y 16%; por lo cual se puede concluir que en la población con AR la incidencia es casi del doble respecto a la población general, mismos resultados obtenidos en este estudio, ya que no tuvimos pacientes mayores de 60 años, por lo que no se altera dicha relación por causa de la edad. De acuerdo a estudios realizados se ha visto que el hipotiroidismo puede modificar la expresión clínica de la AR y hacerla más sintomática; así como puede predisponer a otras artropatías como la mediada por cristales; es de suma importancia conocer que la etiología podría tener un carácter de autoinmunidad, lo que nos conduciría a un curso más severo de la enfermedad reumatológica de base.

Se clasificó a los pacientes incluidos en este estudio de acuerdo al IMC; es de destacar que el 39% presentó sobrepeso y el 21% obesidad. De acuerdo a estudios epidemiológicos se ha identificado que aproximadamente dos terceras partes de los individuos que padecen AR presentan sobrepeso y obesidad, en los cuales el exceso de grasa se ve reflejado en mayor limitación de movimiento, riesgo cardiovascular incrementado, mayor inflamación y disminución en la eficacia de los medicamentos. Se ha demostrado que los pacientes con incremento del IMC tenían un 50% menos de respuesta al tratamiento con agentes biológicos comparados con individuos con peso adecuado, se ha destacado que a

mayor cantidad de tejido adiposo mayor es la tensión mecánica a nivel articular, reflejándose en mayor erosión, demostrado por imágenes radiográficas.

Los reactantes de fase aguda, VSG y PCR con una mediana de 38 y 0.14, es bien conocido que los pacientes con AR tienen niveles constantemente elevados, asociado a un estado inflamatorio crónico por la reactividad inmune así como la alta tasa de infecciones. Tanto la PCR como la VSG tienen valor como indicadores de mal pronóstico en la AR, aunque los niveles de PCR se correlacionan mejor con la actividad de la enfermedad en AR. Sus niveles elevados se asocian con sinovitis precoz y erosiones que se detectan tempranamente mediante imágenes de resonancia magnética, con activación osteoclástica y baja densidad mineral ósea. Además, los niveles de reactantes de fase aguda se correlacionan con discapacidad laboral a largo plazo y similar a lo informado en la población general, con muerte por enfermedad cardiovascular. Al igual que la VSG, la PCR también predice la progresión radiográfica; sin embargo, la progresión del daño articular se puede presentar a pesar de una disminución en los valores de VSG y PCR.

El evaluar los títulos de FR y PCC, pudimos constatar lo plasmado en la literatura. la fuerte correlación entre MExa y títulos altos de FR, hasta en un 75% de la población. PCC tuvo una limitación en su valoración; puesto que el 45% de la población no tenía determinación de dicho biomarcador; a pesar de esta afirmación, el 48% de los pacientes tenían títulos altos. La asociación de más de 1 biomarcador en un mismo paciente se correlaciona fuertemente con severidad de la enfermedad, curso progresivo y mayor incidencia de MExa.

Nuestros resultados no proveen evidencia de asociación entre los polimorfismos de *TNFAIP3* y las MExa en pacientes con AR, probablemente debido a que no se alcanzó la muestra de población deseada. Dicha asociación se ha reportado en otras poblaciones como en China y Europa, por tal motivo este trabajo ofrece la oportunidad de dar continuidad al proyecto, haciendo más amplia la muestra y seguimiento de los pacientes.

14. Bibliografía

- ¹ Fries JF. The hierarchy of outcome assessment. *J Rheumatol*, 20, 1993. 546-7
- ² Gavira A, Ruiz F, Muñoz M, Flores S, Alvarez M. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Ministerio de Salud y protección social, Bogotá Colombia. Noviembre 2014; 7:32-87
- ³ Fries JF, Ramey DR, et al. Platonic outcomes. *J Rheumatol*, 20, 1993. 415-7
- ⁴ Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality of life outcomes. *N Engl J Med*, 334, 1996. 835-40.
- ⁵ Jääntti J, Aho K, Kaarela K, Kauitiannnen HI. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology*, 38, 1999, pp. 1138-41
- ⁶ Mould-Quevedo J, Peláez B, Vazquez M, Terán E, Esquibel V, Ventura R, et al. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. *GMM Vol 144*. No 3, 2
- ⁷ Katz PP, Yelin EH, Simos P, Ktistaki G, Dimitraki G, Papastefanakis E. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatoid arthritis*.
- ⁸ McInnes IB, Schett G, Kirkengen AL, Lygre H, Myasoedova E, Gabriel SE. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine* 365;23, December 8 2011
- ⁹ Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:37-48.
- ¹⁰ Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, Rodríguez-Amado J. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico a Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology* 2011. 38 suppl 86.
- ¹¹ Chopra A, Abdel-Nasser A. Epidemiology of rheumatic musculoskeletal disorders in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:583604.
- ¹² Mendoza R, Rodríguez E, Fragoso JM, Vargas A, Maldonado M, Rivas J. MHC2TA and FCRL3 genes are not associated with rheumatoid arthritis in Mexican patients. *Rheumatology Int* 2016 36:249-254
- ¹³ G. Garavito, A. Díaz, C. Malagón. Genetics Biomarkers of the MHC/HLA-DRB1* and PTPN 22 Systems Associated to Rheumatic diseases: idiopathic juvenile arthritis and rheumatoid of early installation. A descriptive approach in a pilot study, Laboratorio de Inmunología y Biología Molecular, Barranquilla 2013, 98;54-112.
- ¹⁴ Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45:170-179.
- ¹⁵ Ho Lee Y, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between TNFAIP3 gene polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2012, 61:635-641
- ¹⁶ I. Rego-Pérez, M. Fernández-Moreno, V. Carreira-García, F.J. Blanco, Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la AR, *Reumatología clínica*, Elsevier España 2008.
- ¹⁷ Rodríguez A, Zuñiga J, Vargas A, Hernández P, Rodríguez P, Pérez H. Tumor necrosis factor-alpha – 308 promoter polymorphism contributes independently to HLA alleles in the severity of rheumatoid arthritis in Mexican, *Journal of immunity* 2005; 24 (1):63-8.
- ¹⁸ Takai C, Matsumoto I, Inoue A, Umeda N, Tanaka Y, Kurashim Y et al. et al. Specific overexpression of tumor necrosis factor α -induced protein (TNFAIP3)9 in CD14 CD16 monocytes in patients with rheumatoid arthritis: comparative analysis with TNFAIP3. *Clinical & Experimental Immunology. The Journal of Translational Immunology*. 9 February 2015. 180(3):458-66.
- ¹⁹ Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto. Genetic basis of rheumatoid arthritis: A current review. Elsevier, 13 June 2014. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 19;452(2):254-62
- ²⁰ Firestein G, Stanford SM, Svensson MN, Sacchetti C, Pilo CA. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. En: Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Saunders; 2012. p. 1059-1108.
- ²¹ Mendoza R, Vargas A, Barbosa C, Lugo Z, Ramírez J, Fragoso J et al. MHC2TA and FCRL3 genes are not associated with rheumatoid arthritis in Mexican patients, *Rheumatology International*, 30 June 2015. 36(2):249-54
- ²² Rodríguez E, Maldonado M, Ramírez J, López M. Genética y genómica en artritis reumatoide, una actualización. *Gaceta Médica de México*. 2016; 152:218-27
- ²³ Zhaoyan W, Zongliang Z, Yuan J, Li L. Altered TNFAIP3 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis. *Biomedical reports*, 3: 675-680, 2015
- ²⁴ Plenge M, Seielstad M, Padyukov L, Lee A, Ding B, Liew A et al. TRAF1-C5 as a Risk Locus for Rheumatoid Arthritis. A Genomewide Study, *The New England Journal of Medicine*, September, 2007. 357(12):1199-209.
- ²⁵ Mele A, Cervantes JR, Friedman D, Ferran C. Single nucleotide polymorphisms at the TNFAIP3/A20 locus and susceptibility/resistance to inflammatory and autoimmune disease. *Adv Exp Med Biol* 2014; 809:163-83
- ²⁶ Crosteins BN. – Interleukin-6 – a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp J Dis*. 2007; 65(suppl 1): S11-S15. 4.
- ²⁷ Xingnan L, Ampleford E, Howard T, Moore W, Li H, Busse W. Genome wide association studies of asthma indicate opposite immunopathogenesis direction from autoimmune diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. June 13, 2012 130(4):861-8.e7

- ²⁸ Matsumoto I, Inoue A, Takai C, Umeda N, Tanaja Y, Kurashima Y et al. Regulatory roles of tumor necrosis factor alpha-induced proteins (TNFAIP3) 3 and 9 in arthritis. *Clinical Immunology Elsevier* 2014 153,73-78
- ²⁹ Ruiz M, Vargas A, Flores V, Villareal, Hernandez P, Yamamoto F. HLA-DRB1 Alleles Encoding the Shared Epitope are Associated With Susceptibility to Developing Rheumatoid Arthritis Whereas HLA-DRB1 Alleles Encoding an Aspartic Acid at Position 70 of the beta-chain are protective in Mexican Mestizos, *American Society for Histocompatibility and Immunogenetics* 2004;65(3):262-9.
- ³⁰ Wang Z, Zhang Z, Yuan J, Li L. Altered TNFAIP3 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis. *Biomedical Reports* 3. 675-680,2015. Sep;3(5):675-680.
- ³¹ Remmers F, Plenge R, Lee T, Graham R, Hom G, Behrens T, et al. STT4 and the Risk of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus, *The New England Journal of Medicine*, September 6, 2007. 357(10):977-86
- ³² Eyre S, Bowes J, Diogo D, Lee A, Barton A, Martin P, Zhernakova A, Stahl E, Raychaudhuri S, Remmers E, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nature genetics* letter42, 508-514(2010) :1336-40
- ³³ Hao G, Li Y, Liu J, Wo M, Zhang X, Li W, Zhang X. Single nucleotide polymorphisms in TNFAIP3 were associated with the risk of rheumatoid arthritis in northern Chinese Han population. *BMC Medical genetics*, 2014,15:56
- ³⁴ Knevel R, Rooy DP, Gregersen PK. Studying associations between variants in TRAF1-C5 and TNFAIP3-OLIG3 and the progression of joint destruction in rheumatoid arthritis in multiple cohorts. *ANN Rheum Dis*, October Vol 71 No 10. 1753-5
- ³⁵ Zhernakova A, Stahl E, Raychaudhuri S, Li Y, Plenge M, Turner G. Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen non-HLA shared loci. *PLOS Genetics*, February 24,2011,7(2):e1002004
- ³⁶ Mariana Lagrutta, Gelsomina Alle, Roberto Leandro Parodi y Alcides, Alejandro Greca, Manifestaciones extraarticulares graves de AR en ausencia de artritis activa, tras remisión espontánea sostenida, *Reumatología clínica* 27 de febrero de 2015. 7(1):3-65
- ³⁷ Tureson C, Matterson EL. – Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(3) 206-11 2.
- ³⁸ Citera G, Florencia M, Papasidero S, et al. Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea, grupo de estudio de artritis reumatoidea sociedad argentina de reumatología 2013.
- ³⁹ Moreland LW, Curtis JR. <<Systemic nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis: focus on inflammatory mechanisms>>. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 39:132-43.
- ⁴⁰ Prete M, Racanelli V, Digiglio L. <<Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: an update>>. *Autoimmun Rev* 2011; 11:123-31.
- ⁴¹ O'Donnell DE, Ora J, Webb KA. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;167(1):116–32. 2
- ⁴² Leslie K, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(4):369–78.
- ⁴³ Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. <<Rheumatoid arthritis>>. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 733-45.
- ⁴⁴ Richman N, MD, Yazdany J, Graf J, Chernitskiy V, BA, John B. Extraarticular Manifestations of Rheumatoid Arthritis in a Multiethnic Cohort of Predominantly Hispanic and Asian Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013; 92
- ⁴⁵ Flores, A, Suarez CI, Sanchez AD. Vasculitis cutánea, neutropenia y fiebre en una paciente con artritis reumatoide grave. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:465-469
- ⁴⁶ Morales CE, Santos RM, Garcpía VB. Neuropatía periférica en pacientes con artritis reumatoide. *Archivos de neurociencia (Mex)*. Vol 14, No 1, 22-26, 2009.
- ⁴⁷ Voskuyl AE, ZwindermanAHH, Westedt ML. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis, results of cases-control study. *Ann Rheum Dis* 1996-55:190-2
- ⁴⁸ Vignesh AP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Clin Ophthalmol* 2015; 9:393-7.
- ⁴⁹ Wong TY, Albani S. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? *Tong L, Thumboo J, Tan YK, Nat Rev Rheumatol* 2014;10(9):552-60
- ⁵⁰ Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:108-16.
- ⁵¹ Saray S, Sanchez A. Principales manifestaciones oculares en artritis reumatoide. *Revista científica de las ciencias médicas* 1727-89mX 2009
- ⁵² García AH, Hernández GR, Apolinaire JJ. Manifestaciones oculares más frecuentes de la artritis reumatoide del adulto. *Revista cubana de oftalmología* 1998; 11:22,26