



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"DR. IGNACIO CHÁVEZ"

**PAPEL DEL INTERFERÓN LAMBDA EN ARTRITIS REUMATOIDE**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
REUMATOLOGÍA

DRA. INGRID MARIBEL JUÁREZ MORA  
ASESOR: DR LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA  
MÉXICO, D.F. JULIO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



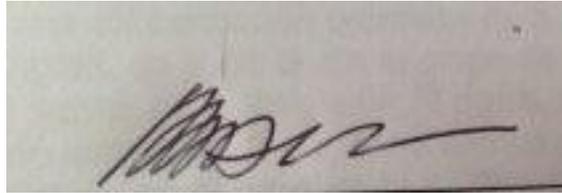
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

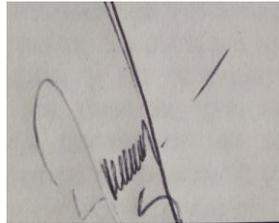
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



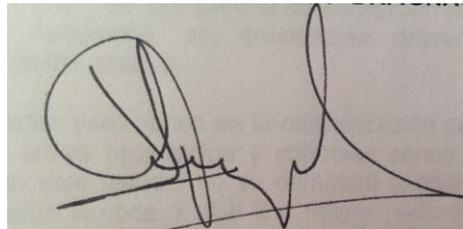
---

**DR. MANUEL MARTÍNEZ-LAVIN  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



---

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO  
JEFE DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



---

**DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA  
ASESOR DE TESIS  
MÉDICO REUMATÓLOGO E INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

## **DEDICATORIA**

A mis papás, Andy y Mati.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi amada Universidad Nacional Autónoma de México, sin la cual jamás habría podido llegar hasta este punto.

Dr. Luis Amezcua: gracias por tu apoyo y respaldo, por enseñarme a ser una persona más segura, pero especialmente por ayudarme a entender y amar la “ciencia ficción” que algunos llaman Inmunología.

-Por orden ortográfico-

Dra. Aline Martínez: por tu paciencia, y por siempre tener una sonrisa para mí.

Dr. Manuel Martínez-Lavin: por abrirme las puertas a este maravilloso servicio, que no tiene comparación. Me atrevo a decir que, sin duda, estos dos años cambiaron el curso de mi vida y mi futuro... No tengo manera de agradecerle, el permitirme formar parte de esta familia.

Dr. Luis H. Silveira: por su apoyo incondicional, por sus tarjetazos, por permitirme llamarlo “ridi-papá” y por siempre preocuparse por mí, no sólo como residente, sino como persona (eso es invaluable).

Dra. Angélica Vargas: agradezco muchísimo cuando me exigiste más, porque me impulsaste a ser mejor... gracias por tus enseñanzas y por hacer que no odie más la anatomía... y gracias también por tu apoyo a lo largo de estos dos años.

A mis compañeros y amigos de Reuma, especialmente a ti Maya (Jazmín Nastia Nicté)... ¡Poder sinovial!

A mis amigos “M’s” y “Kike”... definitivamente “los amigos son los hermanos que se escogen” y ustedes se han convertido en mis hermanos... se que, en adelante formarán parte de mi vida, a pesar de nuestra ubicación geográfica... gracias por tantos momentos felices, que me recuerdan que Dios siempre nos da motivos para sonreír a la vida... sin ustedes, estos dos años jamás habrían sido lo mismo.

Gracias PDEO, por enseñarme a no tomar la vida tan en serio.

A mi familia y mis amigos de toda la vida, por aguantar dos años más de distancia.

Al INC, porque me dio la oportunidad de aprender lo que más me gusta en la vida (la Reumatología, claro) de la mano de los mejores.

## **Resumen.**

El interferón lambda, es actualmente motivo de estudio en inmunología. Recientemente, un estudio demostró elevación en la concentración del mismo, en pacientes con artritis reumatoide (AR), particularmente en presencia de sinovitis de rodilla. Lo anterior, sugiere que el IFN  $\lambda$ , tiene papel en la patogenia de AR.

**Objetivos:** Investigar la relación entre la concentración de interferón lambda y actividad de AR, y en forma comparativa, evaluar la concentración del mismo, en un grupo control.

**Metodología:** Estudio transversal, comparativo y analítico. Se determinó mediante ELISA, la concentración de IFN lambda en un grupo de pacientes con AR y un grupo control. Para los análisis de correlación se utilizó coeficiente rho de Spearman y para las diferencias entre grupos prueba Mann Whitney. Se fijó valor de significancia de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se analizaron 43 pacientes con AR y 43 controles. En el grupo con AR, el tiempo promedio de evolución fue 8.4 años ( $\pm 8.17$  DS), y el DAS 28 de 2.70. Se comparó la concentración de interferón lambda 1, 2 y 3 entre grupos, en los tres casos con significancia estadística, ( $p < 0.001$  para IL-29 e IL-28B y  $p = 0.005$  para IL-28A). No se observó asociación entre la concentración de interferón lambda y el nivel de actividad de AR.

**Conclusión:** Existen diferencias en la concentración de interferón lambda entre pacientes con AR y controles sanos. No se demostró asociación entre la concentración de interferón lambda y el nivel de actividad de AR.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, interferón lambda.

# ÍNDICE

I. Título.....	1
II. Introducción .....	2
III. Planteamiento del problema .....	10
IV. Pregunta de investigación .....	11
V. Justificación .....	12
VI. Hipótesis .....	13
VII. Objetivos .....	14
VIII. Material y métodos.....	16
IX. Resultados .....	21
X. Discusión .....	33
XI. Conclusiones .....	36
XII. Anexos .....	37
XIII. Bibliografía .....	40

## **I. Título**

Papel del interferón lambda en artritis reumatoide.

## II. Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por inflamación sinovial crónica, destrucción articular y respuesta inmunológica anormal. (Qian Wu, 2013) Es favorecida y sostenida por diversas citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6). (SL Choi, 2010)

A pesar de que la patogenia de la artritis reumatoide permanece sin ser esclarecida, existe evidencia de que diversas citocinas tienen un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la actividad de la enfermedad. Numerosos estudios han demostrado que diversas citocinas, incluido el TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-7, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32 e IL-33 contribuyen en la patogenia de la enfermedad. Por ello, se han estudiado terapias biológicas que tienen como objetivo al TNF- $\alpha$  e IL-6, lo cual ha cambiado drásticamente la estrategia terapéutica en artritis reumatoide. (Fang Wang, 2012)

La infiltración sinovial por células del sistema inmunológico, como macrófagos, linfocitos B y T, tiene un papel crucial en la patogenia de la artritis reumatoide, al inducir producción de citocinas proinflamatorias, tales como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ . (N, 2008)

Se sabe que los pacientes con artritis reumatoide, tienen una mayor concentración de IL-6 a nivel sinovial, por lo que se ha propuesto que esta citocina puede constituir un elemento central en la respuesta inmunológica de la enfermedad, al afectar la maduración de linfocitos B, linfocitos T y macrófagos, y al promover la diferenciación de linfocitos Th17 (de manera conjunta con el factor de crecimiento transformante B). La producción de IL-6 en células mononucleares periféricas y monocitos (en pacientes con artritis reumatoide), aumenta gracias al interferón lambda (IFN  $\lambda$ ) tipo 1. (Qian Wu, 2013)

Dado el conocido efecto que las citocinas proinflamatorias tienen, en la generación de la respuesta inflamatoria en artritis reumatoide, diversos tratamientos biológicos que tienen como objetivo dichas citocinas, se encuentran actualmente en uso, o bajo estudio en ensayos clínicos. (Abe T, 2001)

Por otra parte, los interferones, conocidos por sus propiedades antivirales, anti-proliferativas y efecto inmunomodulador, son una de las primeras líneas de defensa del sistema inmunológico, contra infecciones virales y bacterianas. (Rik A de Groen, 2014)

Se han descrito tres familias de interferones: tipo I, II y III, los cuales se distinguen por tener complejos correceptores compartidos, a través de los cuales señalizan. (Rik A de Groen, 2014) Se sabe que los interferones de las familias tipo I y II,

juegan un papel importante en la inmunidad innata y adaptativa, durante infecciones virales e inflamación autoinmune. (Xu Lingxiao, 2013) (Fang Wang, 2012)

El IFN  $\lambda$  es una citocina perteneciente a la familia de los interferones tipo III (IFN III), la cual a su vez se compone de el IFN  $\lambda$  1, conocido como IL-29, IFN  $\lambda$  2 o IL-28A, IFN  $\lambda$  3 o IL-28B, e IFN  $\lambda$  4. (Xu Lingxiao, 2013) (Qian Wu, 2013) Los interferones tipo III se asemejan a la familia de interferones tipo I, en términos de expresión después de infecciones virales, al igual que en lo concerniente a la señalización intracelular y activación de factores antivirales en el huésped. (Fang Wang, 2012)

Esta familia de interferones (IFN III) se expresa en múltiples tejidos, es producida por células mononucleares en sangre periférica y células dendríticas durante infecciones virales y/o por estimulación por polisacáridos o lipopolisacáridos. (Qian Wu, 2013) Su actividad específica es determinada, en parte, por el nivel de expresión de cadena del receptor de IL-28Ra, que se expresa en un rango limitado de tejidos y células, como el pulmón, corazón, hígado y próstata, células dendríticas y líneas celulares A549 y HeLa S3. (Fang Wang, 2012)

Cuando se describió por primera vez el IFN  $\lambda$  se creía que su acción primaria se encontraba en las células de origen epitelial, considerándolo así, parte de la

respuesta inmune innata. Los hepatocitos, también responsables de la estimulación de IFN  $\lambda$ , cobraron interés sólo hasta que se descubrió que la presencia de polimorfismos de nucleótido único, localizados cerca de gen codificador para IFN  $\lambda$  3, se asocian con la remisión espontánea o inducida farmacológicamente, del virus de hepatitis C, demostrando además, que la actividad del IFN  $\lambda$  no se encuentra restringida a las células epiteliales. (Rik A de Groen, 2014)

El IFN  $\lambda$  1 (IL-29) entre los miembros de la familia de interferones tipo III, muestra el mayor nivel de actividad, especialmente gracias a su potencial función inmunoreguladora. (Fang Wang, 2012)

Los efectos proinflamatorios del IFN  $\lambda$ , en las células mononucleares en sangre periférica, incluyen la regulación a la alza de IP-10 (del inglés IFN-inducible protein 10), (Fang Wang, 2012) la monocina inducida por IFN  $\gamma$  (MIG) y el I-TAC/CXCL11 (del inglés, IFN- $\gamma$ -inducible T cell  $\alpha$  chemoattractant). (Qian Wu, 2013) La regulación a la baja, de la señalización de los interferones tipo I y III, es regulada mediante transductores de señal janus cinasa y activadores de transducción de señal de transcripción. Contrario al receptor de IFN  $\alpha$ , que es altamente expresado, el receptor de IFN  $\lambda$  tiene expresión más limitada, convirtiéndolo

potencialmente en un activador de respuestas inmunes más específicas. (Rik A de Groen, 2014)

Los interferones de la familia tipo III, en particular el IFN  $\lambda$  1, han cobrado interés en el campo de la inmunología, con publicaciones recientes enfocadas en su papel en la artritis reumatoide. (Fang Wang, 2012) (Ank Nina, 2008) Se ha identificado que la mayor expresión de IL-29 (IFN  $\lambda$  1) en el tejido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, se encuentra en los macrófagos sinoviales y fibroblastos. (Fang Wang, 2012)

Pese a que estudios recientes indican que el IFN  $\lambda$  1 puede inhibir respuestas de células T cooperadoras (Th2) en humanos, mediante la disminución en la secreción de IL-13 y el aumento en la regulación de IL-6 e IL-8 en monocitos; el rol del IFN  $\lambda$  1 en artritis reumatoide, es aún incierto. (Qian Wu, 2013) De forma similar, no existen estudios, que hayan determinado si el IFN  $\lambda$  2 y 3 tienen algún papel en la patogenia de la artritis reumatoide.

Existe la teoría, de que la interacción entre factores genéticos y ambientales, contribuye a la patogenia en artritis reumatoide. Por ejemplo, los receptores tipo Toll (TLR) posiblemente reconocen al virus Epstein-Barr y citomegalovirus, desencadenando autoinmunidad en el huésped. Los receptores tipo Toll, son moléculas conservadas filogenéticamente, que reconocen patrones moleculares

asociados a patógenos y eliminan dichos patógenos invasores, mediante la activación de respuestas inmunes. En artritis reumatoide, varios de estos receptores tipo Toll (incluidos TLR2, TLR3, TLR4 y TLR7) son altamente expresados en tejidos sinoviales, y sus ligandos inducen la expresión de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IFN  $\alpha$ ), quimiocinas (IL-8) y metaloproteasas de matriz en fibroblastos sinoviales, lo cual contribuye a la patogenia de artritis reumatoide. (Xu Lingxiao, 2013) Tanto el IFN I, como el IFN III, se expresan en respuesta a infecciones virales y ligandos de TLR. (Ank Nina, 2008)

Xu y cols. demostraron por primera vez, que la interacción de TLR2, TLR3 y TLR4 con los sinoviocitos similares a fibroblastos, en artritis reumatoide, induce IL-29 endógena, gracias al aumento en la expresión de TLR2, TLR3 y TLR4; esto a su vez, da lugar a un incremento en la expresión de IL-6 e IL-8. (Rik A de Groen, 2014) (Ank Nina, 2008) Dichos hallazgos, demuestran que el IFN  $\lambda$  1, además de una potente actividad antiviral, tiene también la capacidad de aumentar la producción de citocinas en sinoviocitos similares a fibroblastos de pacientes con artritis reumatoide, lo cual probablemente da lugar a respuestas inmunes contra los patógenos que contribuyen a la inflamación en artritis reumatoide. (Xu Lingxiao, 2013) (Rik A de Groen, 2014)

Xu y cols. demostraron también el posible efecto deletéreo del IFN  $\lambda$  en pacientes con artritis reumatoide, ocasionado por el incremento en la liberación de citocinas proinflamatorias, mediada por fibroblastos, lo cual finalmente contribuye a la inflamación sinovial. (Xu Lingxiao, 2013) Efectos similares del IFN  $\alpha$ , se han demostrado en fibroblastos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide. (Roelofs MF, 2009)

Un estudio realizado recientemente, en pacientes con artritis reumatoide, pacientes con espondilitis anquilosante y controles sanos, evaluó la concentración de IFN  $\lambda$  1. En dicho estudio, se demostró una elevación anormal en la concentración de IFN  $\lambda$  1 en el grupo de pacientes con artritis reumatoide, comparativamente con los otros dos grupos. No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la concentración de IFN  $\lambda$  1 y alteraciones en los estudios de laboratorio de los pacientes con artritis reumatoide (factor reumatoide, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y velocidad de sedimentación globular), sin embargo se observó que los pacientes portadores de artritis reumatoide con sinovitis de rodilla, tuvieron una mayor concentración de IFN  $\lambda$  1. No se observó correlación entre IFN  $\lambda$  1, con la presencia de sinovitis en otras articulaciones. Lo anterior, sugiere la posibilidad de que el IFN  $\lambda$  1, se encuentre involucrado en la patogenia de la artritis reumatoide. Los resultados de dicho estudio, sugieren también que una mayor concentración de IFN  $\lambda$  1 puede

asociarse con la presencia de sinovitis, que es una de las características distintivas entre artritis reumatoide y espondilitis anquilosante (población con la cual se comparó, y en la cual no se encontró un mayor nivel de una mayor concentración de IFN  $\lambda$  1). (Qian Wu, 2013)

Teniendo en cuenta que, aproximadamente 30% de los pacientes con artritis reumatoide experimenta una respuesta inadecuada al tratamiento con los fármacos biológicos actuales, aún es un reto identificar citocinas clave, involucradas en la patogenia de la enfermedad, que puedan representar futuras estrategias terapéuticas. (Higgs BW, 2012)

### **III. Planteamiento del Problema**

Recientemente, en un estudio realizado en pacientes portadores de artritis reumatoide, se encontró asociación entre una mayor concentración de IFN  $\lambda$  1 y la presencia de sinovitis de rodilla. Hasta ahora no existen estudios que hayan tenido como fin, investigar la asociación entre un mayor nivel de actividad de artritis reumatoide, con la concentración de IFN  $\lambda$  2 y 3. Tampoco se ha establecido una asociación directa entre el IFN  $\lambda$  1 y la patogenia de la artritis reumatoide.

Es importante realizar estudios al respecto, ya que, en caso de confirmarse que existe asociación entre la concentración de IFN  $\lambda$  y el nivel de actividad de artritis reumatoide, esto podría representar un potencial blanco terapéutico.

#### **IV. Pregunta**

¿Existe asociación entre la concentración de IFN  $\lambda$  1, 2 y 3 y el nivel de actividad de la artritis reumatoide?

## **V. Justificación**

La asociación entre la concentración de IFN  $\lambda$  1 y el nivel de actividad de la artritis reumatoide es un campo poco estudiado. De igual manera, la asociación entre la concentración de IFN  $\lambda$  2 y 3 y el nivel de actividad de la artritis reumatoide, hasta ahora no ha sido estudiado. En caso de demostrarse que existe asociación entre la concentración de estos interferones y un mayor nivel de actividad de la artritis reumatoide, potencialmente podría significar un blanco terapéutico para el tratamiento de pacientes portadores de artritis reumatoide.

## **VI. Hipótesis**

### Hipótesis Alternativa

Existe asociación entre mayor concentración de IFN  $\lambda$  1, 2 y 3 y mayor nivel de actividad de la artritis reumatoide.

### Hipótesis Nula

En las personas con menor concentración de IFN  $\lambda$  1, 2 y 3, existe menor nivel de actividad de la artritis reumatoide.

## VII. Objetivos

### Objetivo General

- Determinar la asociación entre la concentración de IFN  $\lambda$  1, 2 y 3 y el nivel de actividad de la artritis reumatoide.

### Objetivos Particulares.

- Determinar la concentración de IFN  $\lambda$  1, 2 y 3 en un grupo de pacientes portadores de artritis reumatoide.
- Evaluar el nivel de actividad de artritis reumatoide, en el mismo grupo de pacientes.
- Determinar la concentración de IFN  $\lambda$  1, 2 y 3 en un grupo control.
- Determinar si existen diferencias en la concentración de IFN  $\lambda$  1, 2 y 3 en pacientes portadores de artritis reumatoide, comparativamente con un grupo control.

- Determinar si existe asociación entre una mayor concentración de IFN  $\lambda$  1, 2 y 3 y un mayor nivel de actividad de la artritis reumatoide.

## **VIII. Material y métodos**

### Diseño del estudio

Se trató de un estudio transversal, descriptivo, comparativo y analítico, en el cual se incluyó a pacientes con artritis reumatoide, en seguimiento en la consulta externa del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

### Población de estudio

Pacientes ambulatorios consecutivos, portadores de artritis reumatoide, que se encontraran en seguimiento en la consulta externa del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”.

### Criterios de Selección

#### a) Criterios de Inclusión:

- Grupo con artritis reumatoide: pacientes que reunieron los criterios ACR/EULAR 2010 para artritis reumatoide, y no contaran con

diagnóstico de otra entidad similar, que firmaron consentimiento informado.

- Grupo control: personas sanas, mayores de 18 años de edad, sin diagnóstico de enfermedades reumatológicas, que firmaron consentimiento informado.

b) Criterios de Exclusión:

- Grupos casos o controles: sujetos portadores de hepatitis B, sujetos portadores de hepatitis C, sujetos portadores de virus de inmunodeficiencia humana, sujetos portadores de infecciones activas (de cualquier tipo), sujetos portadores de neoplasias (de cualquier tipo).
- Pacientes del grupo con artritis reumatoide, que no contaran con estudios paraclínicos actualizados.

## Procedimientos

A la población que firmó el consentimiento informado, se les realizó una toma de sangre venosa (8 cc). Posteriormente, se determinaron por ELISA, los niveles de IFN  $\lambda$  tipo 1, 2 y 3. El personal responsable del procesamiento de las muestras, desconocía información acerca del paciente o sujeto control en cuestión.

En el caso del grupo control, estos se parearon por edad y género.

En el grupo de pacientes con artritis reumatoide, se realizó exploración física (conteo articular, con registro de articulaciones dolorosas e inflamadas) y se registró el DAS 28 al momento de la toma de muestra. Se documentó edad, género, comorbilidades (síndrome de Sjögren, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y dislipidemia), tratamiento farmacológico al momento de realizarse las mediciones y tiempo de evolución de la enfermedad.

Se registró el valor del factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, en caso únicamente contar con determinación cualitativa, se documentó positividad o negatividad. Se realizó un promedio de las últimas tres determinaciones de velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. Como parte de la evaluación del estado general de los pacientes, se registraron los valores de leucocitos, hematocrito, plaquetas, nitrógeno ureico, creatinina, aspartatoaminotransferasa y alaninoaminotransferasa.

El tiempo aproximado de la toma de muestra sanguínea, fue de cinco minutos en el caso de los controles. En el grupo de pacientes con artritis reumatoide, el tiempo aproximado de la evaluación clínica y toma de muestra sanguínea, fue de 15 minutos.

Los estudios de laboratorio, valor del factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, fueron obtenidos del expediente clínico. Se corroboró también con lo establecido en el expediente clínico, el tiempo de evolución de la enfermedad y tratamiento farmacológico de los pacientes con artritis reumatoide.

## Variables

Se consideraron dentro de las variables:

1. Sociodemográficas: edad y género.
2. Médicas (pacientes con artritis reumatoide): comorbilidades, años de evolución de la artritis reumatoide, tratamiento farmacológico, valor del DAS 28 al momento de las mediciones, promedio de las últimas tres determinaciones de PCR y VSG.
3. Status de artritis reumatoide (sí o no).

## Implicaciones Bioéticas

El objetivo del estudio y procedimientos a realizar, fueron ampliamente explicados a la población de estudio, y esta decidió libremente si deseaba participar. Los pacientes y controles sanos que aceptaron participar en este estudio, firmaron consentimiento informado. Se guardó completa confidencialidad de la identidad de los sujetos.

### Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva, se utilizaron proporciones y porcentajes para describir variables categóricas, mientras que para las variables dimensionales se utilizaron promedios  $\pm$  una desviación estándar. Para los análisis de correlación se utilizó el coeficiente rho de Spearman. Las diferencias entre grupos se buscaron mediante la prueba de Mann Whitney a dos colas y se fijó un valor de significancia en  $p < 0.05$ . Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico GraphPad Prism versión 4.02 (GraphPad Inc. San Diego, California).

## **IX. Resultados**

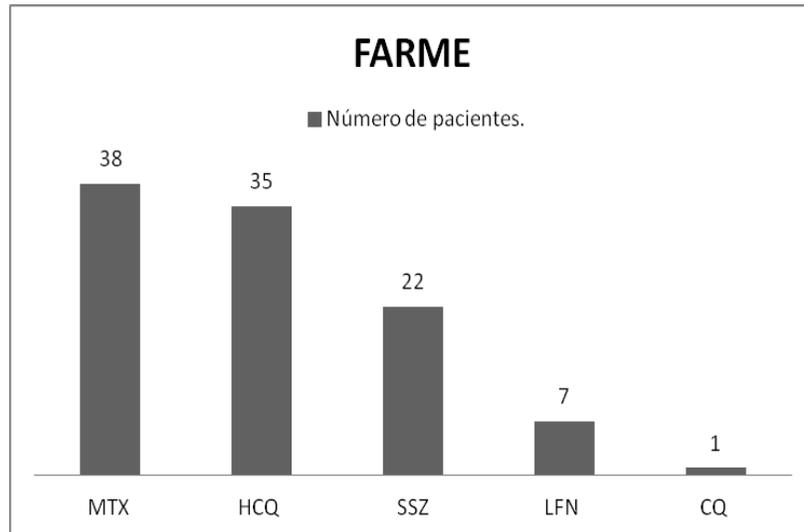
Se analizó a un total de 43 pacientes con artritis reumatoide, y 43 controles sanos, los cuales fueron pareados por edad y género.

Del total del grupo de pacientes con artritis reumatoide, 37 (86.04%) fueron mujeres y 6 (13.95%) hombres, la edad promedio fue de 45.3 años ( $\pm$  10.32 DS) y el tiempo de evolución de la enfermedad, fue en promedio de 8.4 años ( $\pm$  8.17 DS).

Ninguno de los pacientes invitados a participar en el estudio, pertenecientes a ambos grupos, tuvo antecedente de ser portador de virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana y/o cáncer.

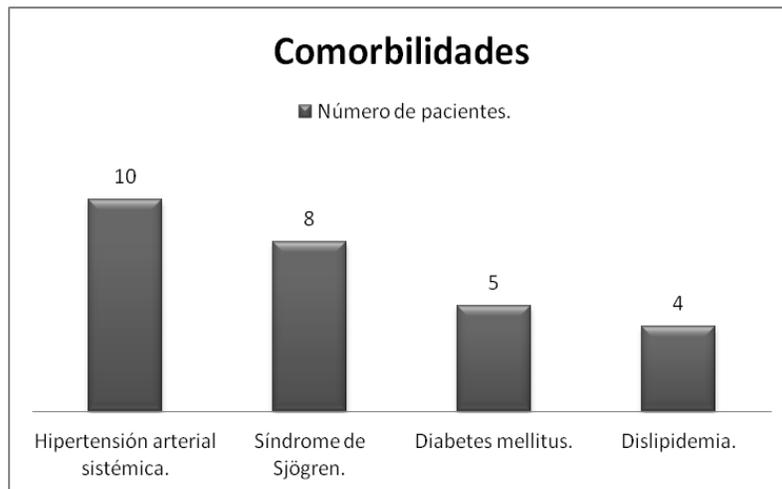
En cuanto al tratamiento farmacológico, en el grupo de pacientes con artritis reumatoide, todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento con al menos un fármaco modificador de la enfermedad (FARME). El número promedio de fármacos modificadores utilizados al momento de la toma de muestra sanguínea, fue de 2.39. Once pacientes se encontraban además en tratamiento con glucocorticoides, uno de ellos (2.3%) con prednisona > 10 mg/día y doce (27.9%) con prednisona < 10 mg/día. Dentro del grupo de pacientes portadores de artritis

reumatoide, también se incluyó a una paciente (2.3%) que se encontraba bajo tratamiento con tocilizumab.



**Figura 1.** Pacientes con artritis reumatoide, en tratamiento con FARME.

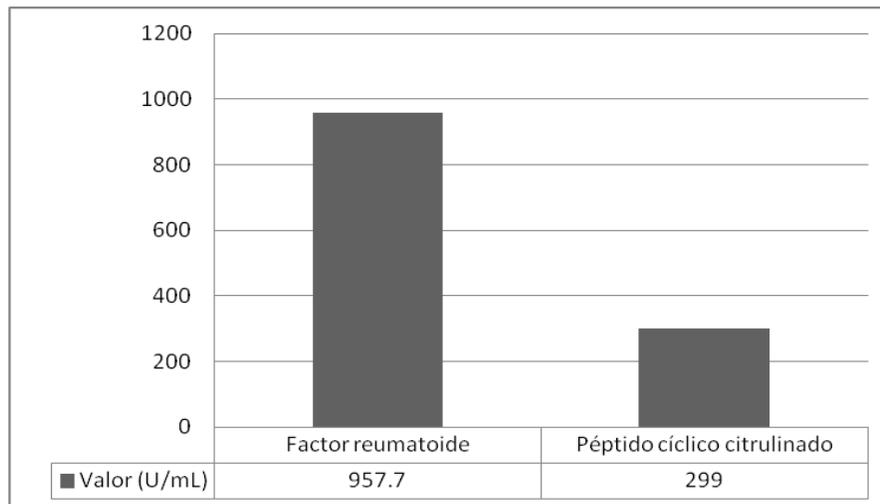
En cuanto a las comorbilidades de los pacientes en el grupo de pacientes con artritis reumatoide, diez pacientes (23.2%) tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, ocho (18.6%) diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario, cinco pacientes (11.6%) diagnóstico de diabetes mellitus, y cuatro pacientes (9.3%) con dislipidemia.



**Figura 2.** Comorbilidades en el grupo de pacientes con artritis reumatoide.

El factor reumatoide se reportó positivo en cuarenta pacientes, tres pacientes (6.9%) no contaban con determinación en el expediente y una paciente (2.3%) sólo contaba con reporte cualitativo. Treinta y nueve pacientes (90.6 %) si contaban con determinación cuantitativa, en los cuales el valor promedio del mismo, fue de 957.7 U/mL ( $\pm$  1663.16 DS).

Los anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado fueron positivos, con determinación cualitativa, en veintiún pacientes (48.8%), negativos, también con determinación cualitativa, en cuatro pacientes (9.3%). Seis pacientes (13.9 %) no contaban con determinación en el expediente. Doce pacientes (27.9%) contaban con determinación cuantitativa de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, con un valor promedio de los mismos, de 299 U/mL ( $\pm$  117.77 DS).



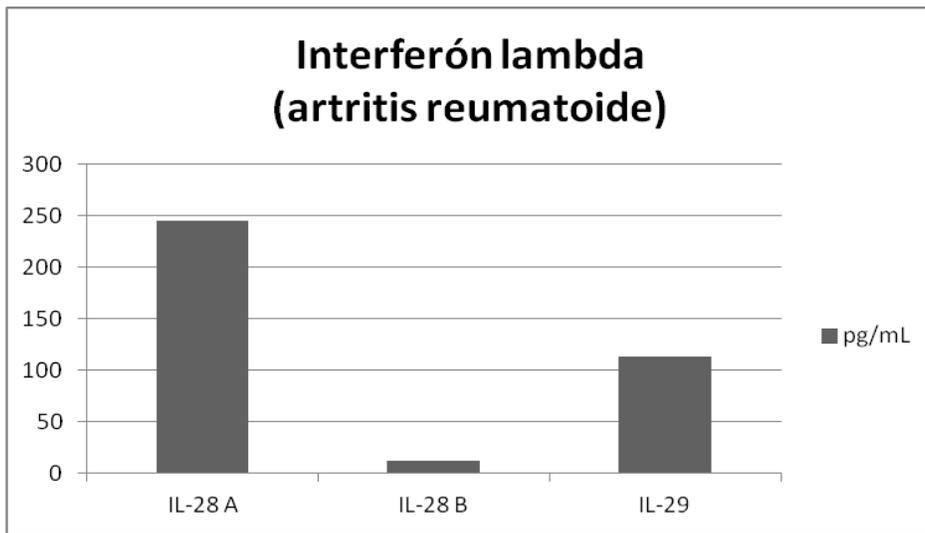
**Figura 3.** Valor del factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, en el grupo de pacientes con artritis reumatoide.

En el grupo de pacientes con artritis reumatoide, se registró el promedio de las últimas tres determinaciones de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), reportadas en el expediente clínico. El valor promedio de la VSG fue 20.9, en dos pacientes sólo se contaba con una determinación de la misma y en cuatro pacientes con dos determinaciones, cercanas al momento de realizar la toma de muestra sanguínea. En lo respectivo a la PCR, el valor promedio fue de 9.7, en este caso, un paciente sólo tenía una determinación cercana al momento de realizar la toma de muestra sanguínea, y cinco pacientes sólo dos determinaciones.

Dentro de la evaluación clínica realizada al grupo de pacientes con artritis reumatoide, el promedio de articulaciones dolorosas fue de 3.05 y el de articulaciones inflamadas de 3.5. El DAS28 promedio fue de 2.70, en tres de los pacientes no se encontraba consignado en el expediente.

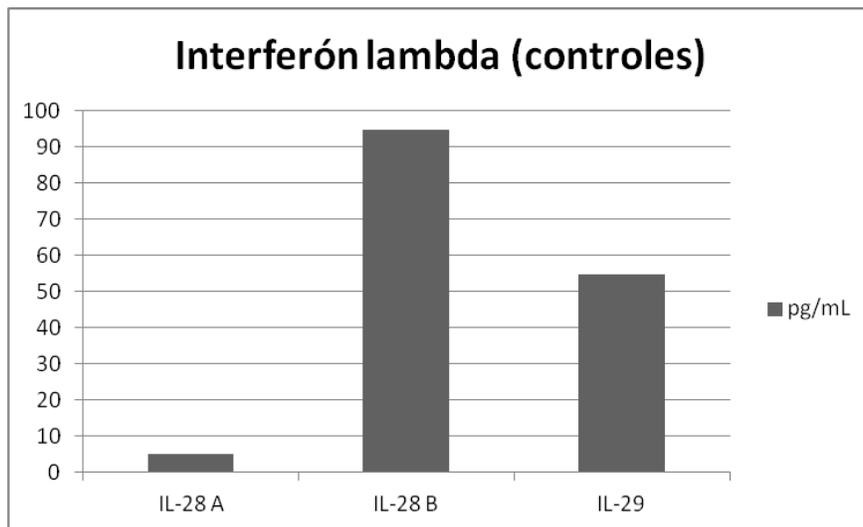
En lo referente al estado general de las pacientes, los valores promedio de las determinaciones registradas, fueron las enunciadas a continuación: leucocitos 7050, hematocrito 40.49, plaquetas 276 125, nitrógeno ureico 12.9, creatinina 0.74, TGO 23.7, TGP 23.9. Tres pacientes no tenían determinación de plaquetas, dos no contaban con determinación de hematocrito, una paciente no tenía determinación reciente de leucocitos y dos no tenían determinación de aspartatoaminotransferasa, alaninoaminotransferasa, nitrógeno ureico y creatinina cercanos al momento de la toma de la muestra.

Finalmente, en ambos grupos se realizó determinación de la concentración de interferón  $\lambda$  1, 2 y 3. En el grupo de pacientes con artritis reumatoide, se encontró una concentración promedio de IL-29 de 113.5 pg/mL, IL-28A de 245.4 pg/mL, y 12.7 pg/mL de IL-28 B.



**Figura 4.** Concentración de interferón lambda en pacientes con artritis reumatoide.

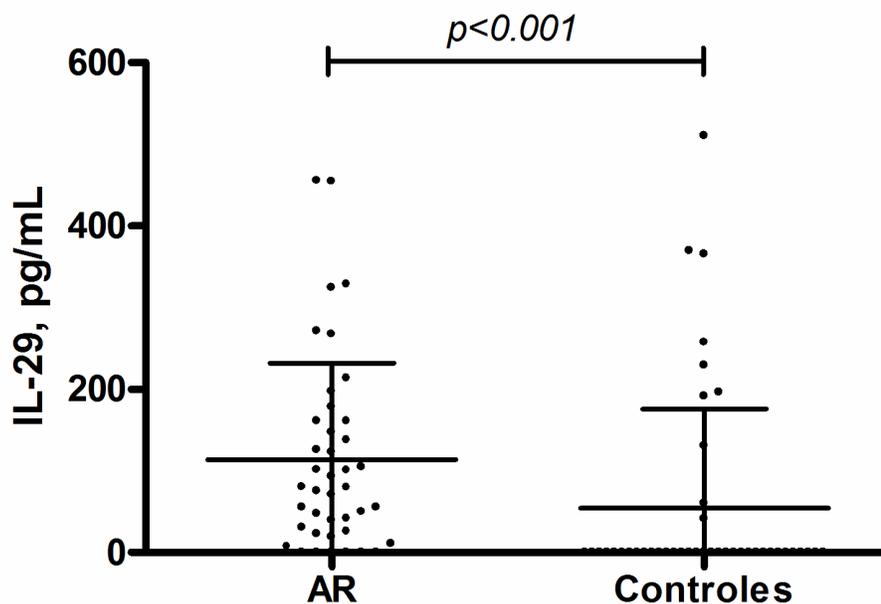
En el grupo de controles, se encontró una concentración promedio de IL-29 de 54.6 pg/mL, IL-28A de 5.01 pg/mL, y 94.77 pg/mL de IL-28 B.



**Figura 5.** Concentración de interferón lambda en controles sanos.

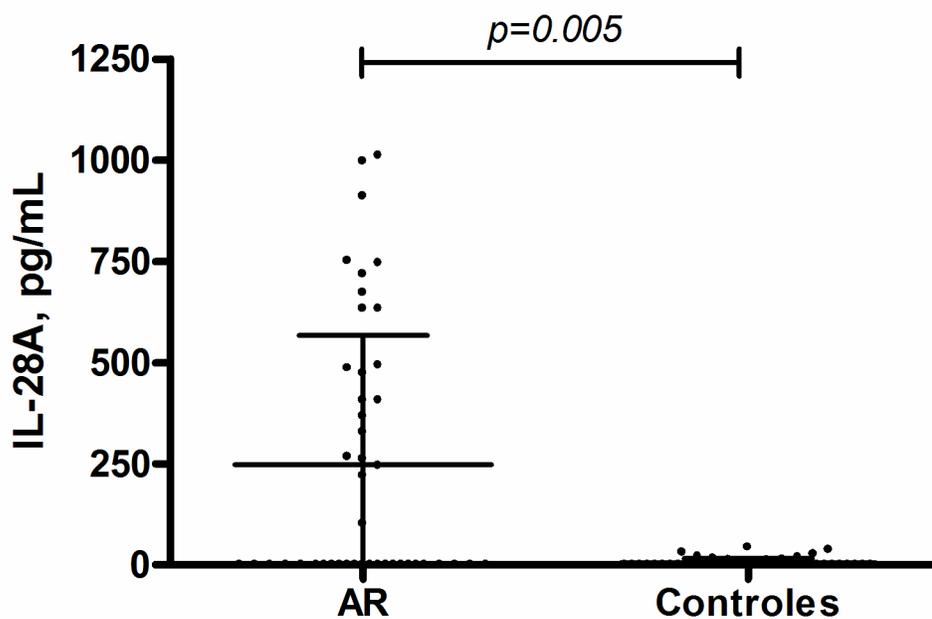
En el grupo de pacientes con artritis reumatoide, se realizó correlación entre el promedio de DAS 28 y de PCR, VSG, IL-29, IL-28A e IL-28B; únicamente en el caso de la proteína C reactiva se encontró una correlación directa moderada. El coeficiente de correlación de Spearman para PCR fue de 0.4132. En todos los casos, el DAS 28 fue calculado de acuerdo al valor de la proteína C reactiva.

Por otra parte, se comparó la concentración de interferón lambda 1, 2 y 3, entre los pacientes del grupo con artritis reumatoide y el grupo control. En el caso de la IL-29, se observó diferencia estadísticamente significativa en la concentración de la misma, entre ambos grupos ( $p < 0.001$ ).



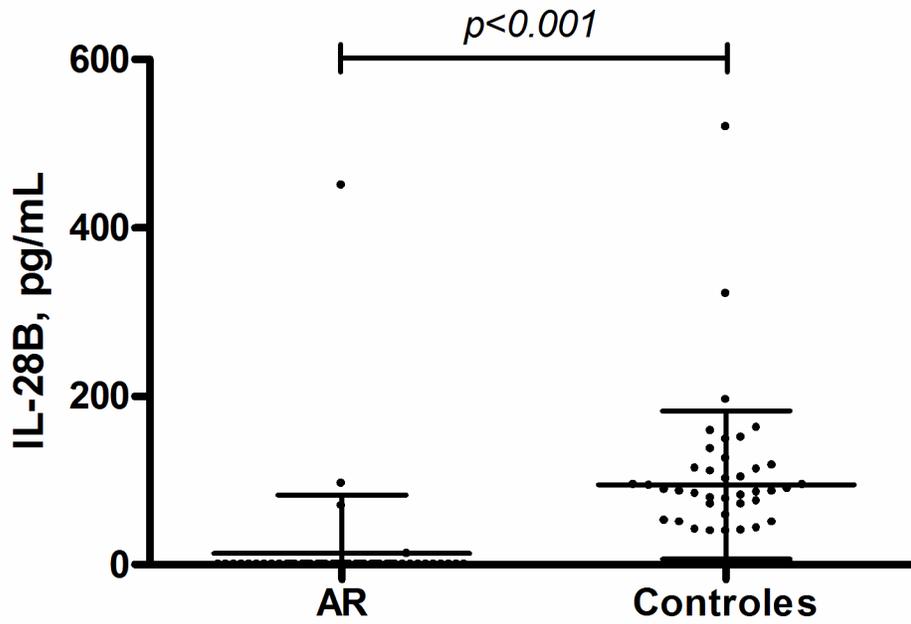
**Figura 6.** Comparación de la concentración de IL-29 entre pacientes con artritis reumatoide y grupo control.

En el caso de la IL-28A, también existió diferencia en la concentración de la misma, entre ambos grupos, con concentraciones mayores en el grupo de pacientes con artritis reumatoide, también en este caso con significancia estadística ( $p= 0.005$ ).



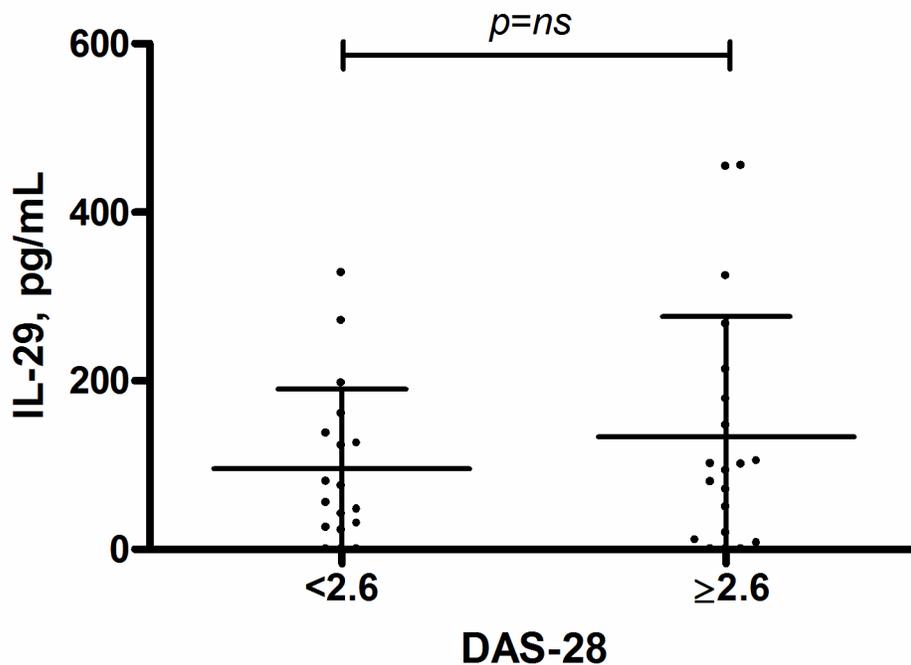
**Figura 7.** Comparación de la concentración de IL-28A entre pacientes con artritis reumatoide y grupo control.

Finalmente, en el caso de la concentración de IL-28B, también existió diferencia entre ambos grupos, siendo esta mayor en el grupo control ( $p < 0.001$ ).

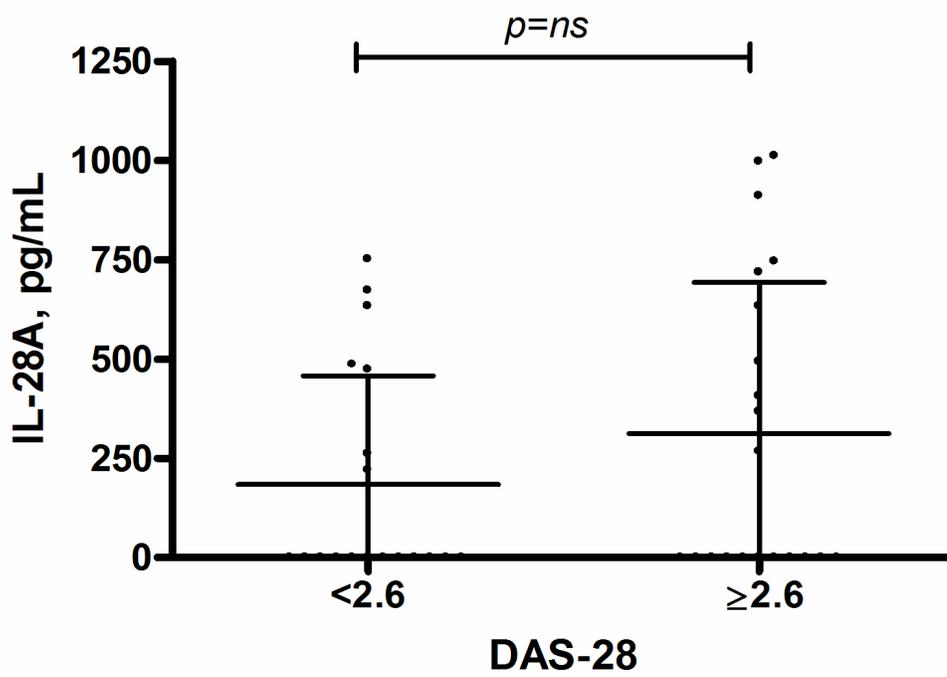


**Figura 8.** Comparación de la concentración de IL-28B entre pacientes con artritis reumatoide y grupo control.

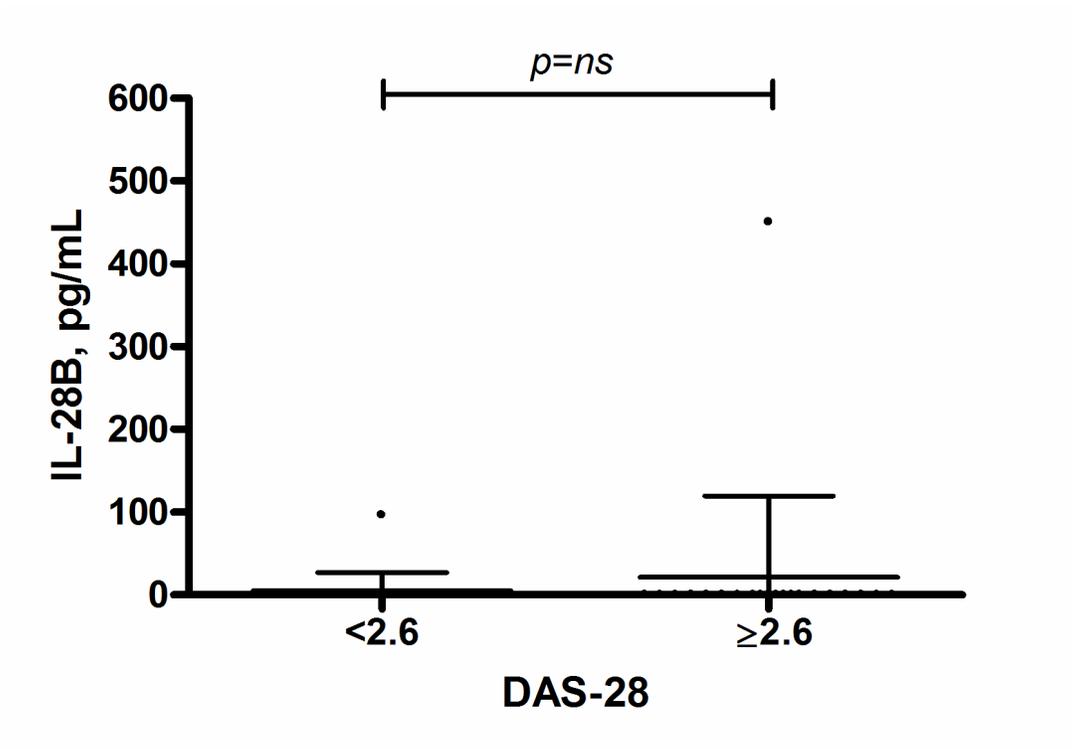
Se realizó un análisis posterior, en los resultados obtenidos de las muestras sanguíneas de los pacientes pertenecientes al grupo con artritis reumatoide. Se dividió a dicho grupo de acuerdo a DAS 28, en pacientes con remisión de la enfermedad (aquellos con DAS 28 < 2.6) y pacientes con actividad de la misma (pacientes con DAS 28 > 2.6). Se comparó la concentración del interferón lambda 1, 2 y 3, entre ambos subgrupos, sin encontrarse diferencia estadísticamente en ninguno de los análisis.



**Figura 9.** Concentración de IL-29 en pacientes con artritis reumatoide en remisión y pacientes con artritis reumatoide activa.



**Figura 10.** Concentración de IL-28A en pacientes con artritis reumatoide en remisión y pacientes con artritis reumatoide activa.



**Figura 11.** Concentración de IL-28B en pacientes con artritis reumatoide en remisión y pacientes con artritis reumatoide activa.

## **X. Discusión**

La artritis reumatoide es una de las enfermedades reumatológicas más frecuentes, con gran incidencia en el norte de Europa y Norteamérica. En base a los criterios ACR de 1987, existen reportes acerca de una incidencia de 29 casos (de 24 a 36) por cada 100 000 habitantes en Europa del norte, y 38 casos (de 31 a 45) en el caso de Norteamérica. En cuanto a la prevalencia de la enfermedad, se estima en general, que esta se encuentra, en promedio, en un rango de 0.4% a 1%.

(Katherine P. Liao, 2012) (Firenstein, 2012)

A pesar de que la artritis reumatoide es considerada una enfermedad primordialmente de las articulaciones, existen respuestas inmunológicas sistémicas anormales evidentes, que pueden causar una variedad de manifestaciones extra-articulares.

Se conocen numerosos factores que intervienen en la predisposición y el desarrollo de la artritis reumatoide, como son los factores ambientales y genéticos, sin embargo la patogenia de la enfermedad, aún no es del todo conocida.

Ya que la pérdida ósea y de cartílago articular, ambas irreversibles, comienzan durante las etapas tempranas de la enfermedad, intervenciones tempranas,

posiblemente implican un mejor pronóstico a largo plazo. (Firenstein, 2012) Existe campo de investigación, aún poco estudiado, que potencialmente puede resultar en futuras estrategias terapéuticas.

Previamente, en un estudio se demostró asociación entre una mayor concentración de interferón lambda tipo 1 y la presencia de sinovitis de rodilla. (Qian Wu, 2013) En nuestro trabajo no se corroboró dicha asociación, ni se encontró correlación entre una mayor concentración de interferón lambda y mayor actividad de la artritis reumatoide, sin embargo si se demostró que existe una clara diferencia en las concentraciones de interferón lambda 1, 2 y 3 entre pacientes portadores de artritis reumatoide y población sana, de la misma edad y género.

Ya que la relación entre las concentraciones de esta familia de interferones y la artritis reumatoide es de reciente descripción, representa un prometedor campo de investigación a futuro.

Los resultados de nuestro estudio, demuestran que existen claras variaciones en la concentración de interferón lambda 1, 2 y 3, entre pacientes con artritis reumatoide y población sana, de la misma edad y género. No se observó una mayor concentración, relacionada a un mayor nivel de actividad de la enfermedad.

A favor de nuestro estudio, se encuentra el hecho de que, por primera vez, se realizó determinación de los tres tipos de interferones lambda 2 y 3, en pacientes con artritis reumatoide. También el hecho de que se realizó correlación con los niveles de los reactantes de fase aguda, DAS 28 y población sana de la misma edad y género.

En cuanto a las debilidades de nuestro estudio, podemos mencionar el hecho de que no todos los pacientes pertenecientes al grupo de artritis reumatoide, contaban con determinación cuantitativa de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado, el cual como sabemos, es un importante factor pronóstico y .puede relacionarse con artritis reumatoide de evolución más grave, lo cual podría predecir también que pacientes con un mayor nivel del mismo, tuvieran mayores concentraciones séricas de interferón lambda.

La siguiente pregunta por responder, es si existen variaciones en la concentración de interferones lambda 1, 2 y 3, proporcionales al nivel de actividad de la artritis reumatoide, durante la evolución de la enfermedad. Para resolver este cuestionamiento, es necesario realizar estudios prospectivos, que tengan como finalidad precisar dicha asociación.

## **XI. Conclusiones**

1. Existen variaciones en la concentración de interferón lambda 1, 2 y 3, entre pacientes con artritis reumatoide y controles sanos de la misma edad y género.
2. No se demostró asociación entre una mayor concentración de interferón lambda 1, 2 y 3 y mayor nivel de actividad de artritis reumatoide.
3. No se observó asociación entre una mayor concentración de interferón lambda 1 y la presencia sinovitis de rodilla ni en otras articulaciones.

## XII. Anexos

### Criteria de clasificación para artritis reumatoide (ACR/EULAR 2010).

**Table 3 The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for RA**

Target population (who should be tested?): patients who	
have at least one joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
with the synovitis not better explained by another disease	
Classification criteria for RA (score-based algorithm; add scores of categories)	
A–D a score of ≥6/10 is needed for classification of a patient as having definite RA†	
Joint involvement‡	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)**	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least one small joint)††	5
Serology (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Negative RF and negative ACPA	0
Low positive RF or low positive ACPA	2
High positive RF or high positive ACPA	3
Acute phase reactants (at least one test result is needed for classification)§	
Normal CRP and normal ESR	0
Abnormal CRP or normal ESR	1
Duration of symptoms¶¶	
<6 weeks	0
≥6 weeks	1

\*The criteria are aimed at classification of newly presenting patients. In addition, patients with erosive disease (typical rheumatoid erosions (RA) with a history consistent with prior fulfillment of the 2010 criteria should be classified as having RA. Patients with long-standing disease, including those whose disease is inactive (with or without treatment) who, based on retrospectively available data, have previously fulfilled the 2010 criteria should be classified as having RA.

†Differential diagnoses other than RA with different presentations, but may include conditions such as systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis and gout. If it is unclear about the relevant differential diagnoses to consider, an expert rheumatologist should be consulted.

‡Although patients with a score of less than 6/10 are not classifiable as having RA, their status can be reassessed and the criteria might be fulfilled cumulatively over time. §Joint involvement refers to any swollen or tender joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. Distal interphalangeal joints, first carpometacarpal joints and first metatarsophalangeal joints are excluded from assessment. Categories of joint distribution are classified according to the location and number of involved joints, with placement into the highest category possible based on the pattern of joint involvement.

¶Large joints† refers to shoulders, elbows, hips, knees and ankles.

\*\*Small joints† refers to the metacarpophalangeal joints, proximal interphalangeal joints, second to fifth metatarsophalangeal joints, thumb interphalangeal joints and wrists.

††In this category, at least one of the involved joints must be a small joint; the other joints can include any combination of large and additional small joints, as well as other joints not specifically listed elsewhere (eg, temporomandibular, acromioclavicular, sternoclavicular, etc.).

‡‡Negative refers to international unit (IU) values that are less than or equal to the upper limit of normal (ULN) for the laboratory and assay; low-positive refers to IU values that are higher than the ULN but three or less times the ULN for the laboratory and assay; high-positive refers to IU values that are more than three times the ULN for the laboratory and assay. When rheumatoid factor (RF) information is only available as positive or negative, a positive result should be scored as low positive for RF. §§Normal/abnormal is determined by local laboratory standards.

¶¶Duration of symptoms refers to patient self-report of the duration of signs or symptoms of synovitis (eg, pain, swelling, tenderness) of joints that are clinically involved at the time of assessment, regardless of treatment status. ACPA, anti-citrullinized protein antibody; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Artritis reumatoide								Controles		
	E	G (M/F)	AE	DAS 28	IL-28 A (Pg/mL)	IL-28 B (Pg/mL)	IL-29 (Pg/mL)	C: IL-28 A (Pg/mL)	C: IL-28 B (Pg/mL)	C: IL-29 (Pg/mL)
1	40	F	7	1.89	0	0	41.72906	0	0	0
2	56	F	4	1.6	220.6617	0	137.6872	0	86.69897	0
3	28	F	8	2.8	267.1388	0	0	0	41.99865	369
4	48	M	0	2.8	366.7325	0	147.1478	0	77.52968	257
5	52	F	15	2.03	0	0	328.2519	0	58.04493	0
6	38	M	14	3.64	0	0		0	50.02179	510
7	53	F	3	3.22	911.178	0	178.2329	0	71.79887	365
8	56	F	11	4.04	745.1885	0	0	43.1115	0	229
9	36	F	1	3.01	1010.772	0	10.64403	0	150.8841	0
10	37	F	4	4.3	492.8845	0	324.1973	0	39.70633	0
11	55	F	20	2.21	672.1531	0	30.91687	0	39.70633	0
12	45	F	3	1.8	260.4992	0	47.13515	0	137.1301	0
13	33	F	9	3.17	632.3157	0	213.3725	0	519.9482	0
14	28	F	5		0	0	55.24429	0	103.8914	0
15	53	F	27	2.1	486.2449	0	55.24429	12.93347	40.85249	0
16	60	F	5	3.5	0	0	93.08693	30.24874	195.5844	0
17	54	F	5	2.6	718.6302	0	101.1961	0	0	0
18	45	F	8	2.8	997.4925	0	267.4334	12.43875	113.0607	60
19	33	F	2	0.97	751.8281	0	122.8204	0	158.9072	130
20	44	F	1	1.5	632.3157	0	125.5235	0	84.40665	191
21	47	F	15	1.8	472.9658	0	0	0	93.57595	0
22	57	M	5		406.5699	0	160.6631	0	75.23736	0

**1. Tabla de resultados generales (parte 1).** E: edad, G (M/F): género (masculino/femenino), AE: años de evolución de la enfermedad, FARME: número de fármacos modificadores, PDN (S/N): prednisona (si/no), TCZ: tocilizumab, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, C: controles.

Artritis reumatoide								Controles		
	E	G (M/F)	AE	DAS 28	IL-28 A (Pg/mL)	IL-28 B (Pg/mL)	IL-29 (Pg/mL)	C: IL-28 A (Pg/mL)	C: IL-28 B (Pg/mL)	C: IL-29 (Pg/mL)
23	43	M	1	1.8	0	0	271.4879	0	125.6685	0
24	32	F	10	5	0	0	79.57169	0	71.79887	0
25	65	F	6		101.1493	0	39.02601	0	78.67584	0
26	44	F	6	3.67	406.5699	0	49.83819	0	94.72211	0
27	47	M	17	2.84	0	0	455.295	0	114.2069	0
28	28	F	9	2	0	0	25.51078	17.88069	86.69897	0
29	42	F	26	2.49	0	96.05878	22.80774	36.68012	110.7684	0
30	47	F	1	3.59	0	0	104.9333	14.91236	88.9913	196
31	52	F		4.54	0	0	0	20.84902	162.3457	0
32	37	F	0	2.9	0	0	454.3289	0	321.6622	0
33	45	F	8	4.13	0	450.4774	100.8548	0	117.6454	0
34	41	F	1	1.56	0	0		26.78568	52.31411	0
35	51	F	30	2.02	0	0	197.3804	0	43.14482	0
36	42	F	5	1.35	0	0	75.02399	0	0	0
37	50	F	3	3.87	0	0	70.94544	0	85.55282	0
38	68	F	30	1.68	0	0	80.46206	0	0	0
39	39	F		3.41	0	0	7.048195	0	50.02179	0
40	34	F	10	2.91	0	0	19.28384	0	148.5917	0
41	55	F	6	2.2	0	0	160.6735	0	82.11433	0
42	28	M	0	1.91	0	0	0	0	101.5991	0
43	61	F	5	2.36	0	0	0	0	0	41

**1. Tabla de resultados generales (parte 2).** E: edad, G (M/F): género (masculino/femenino), AE: años de evolución de la enfermedad, FARME: número de fármacos modificadores, PDN (S/N): prednisona (si/no), TCZ: tocilizumab, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, C: controles.

### **XIII. Bibliografía**

Abe T, T. T. (2001). Rheumatoid arthritis and tumor necrosis factor alpha. *Autoimmunity* , 291-303.

Amezcu-Guerra Luis M., F.-T. D.-M.-V.-R. (2014). Limited effectiveness for the therapeutic blockade of interferon alpha in systemic lupus erythematosus: a possible role for type III interferons . *Rheumatology* .

Ank Nina, I. M.-H. (2008). An Important Role for Type III Interferon (IFN- $\lambda$ ) in TLR-Induced Antiviral Activity. *Journal of Immunology* , 2474-2485.

de Groen Rik A., L. B.-S. (2014). Understanding IFN lambda in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy* , 16:102.

Fang Wang, L. X. (2012). Interleukin-29 modulates proinflammatory cytokine production in synovial inflammation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* , 14:R228.

Higgs BW, Z. W. (2012). Identification of activated cytokine pathways in the blood of systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma. *International Journal of Rheumatic Diseases* , 25-35.

Lingxiao Xu, X. F. (2013). IL-29 enhances Toll-like receptor-mediated IL-6 and IL-8 production by the synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research and Therapy* , 15:R170.

N, H. (2008). Lymphocyte-derived cytokines in inflammatory arthritis. *Autoimmunity* , 224-229.

Qian Wu, Q. Y. (2013). Serum IFN-lambda 1 is abnormally elevated in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmunity* , 40-43.

Roelofs MF, W. M.-R.-W. (2009). Type I interferons might form the link between Toll-like receptor (TLR) 3/7 and TLR4-mediated synovial inflammation in rheumatoid arthritis (RA). *Annals of the Rheumatic Diseases* , 1486-1493.

SL Choi, B. E. (2010). Rheumatoid arthritis therapy: Advances from bench to bedside. *Autoimmunity* , 478-492.