



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA.
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

**“IDENTIFICACIÓN DE LOS ALELOS HLA CLASE I -II Y
ANTICUERPOS CONTRA PÉPTIDOS CÍCLICOS
CITRULINADOS POSITIVOS EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE DEL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO”**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. VICTORIA OBIALA EZENWA

**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
ASESOR DE TESIS**

**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA**

Ciudad de México

Julio 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

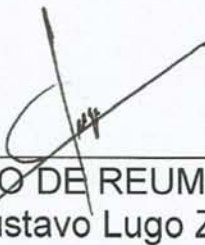
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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



TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA y ASESOR
Dr. Gustavo Lugo Zamudio

ASESOR
M. en C. María de los Dolores Ochoa

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS
HJM 0065/15-R

“El éxito no es la clave de la felicidad. La felicidad es la clave del éxito”.

Albert Schweitzer

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir.

A mi madre Mariastina, por su gran amor, enseñanzas, apoyo y ejemplo brindados.

A mis hermanos Elizabeth, Victor y Raphael por su amistad, por creer en mí y ser mi motivación.

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores: Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, Dra. Anna Sofía Vargas Avilés y Dra. Lizbeth Becerril Mendoza por sus enseñanzas, comprensión y apoyo.

A mis compañeros y amigos.

Al Hospital Juárez de México por darme la oportunidad de realizar la especialidad en reumatología.

CONTENIDO

I.	ABREVIATURAS	1
II.	RESUMEN	3
III.	INTRODUCCIÓN	4
IV.	JUSTIFICACIÓN	36
V.	OBJETIVOS	37
VI.	METODOLOGÍA	38
VII.	RESULTADOS	42
VIII.	DISCUSIÓN	57
IX.	CONCLUSIÓN	59
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60

ABREVIATURAS

ACPA	Anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-citrullinated peptide antibodies)
ACR	Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AR	Artritis reumatoide
CTLA-4	Antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (cytotoxic-T lymphocyte-associated antigen 4)
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (Enzyme linked immunosorbent assay)
FR	Factor reumatoide
HJM	Hospital Juárez de México
HLA	Antígeno leucocitario humano
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleucina
IRAK1	Cinasa asociada al receptor de interleucina 1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 1)
kD	Kilodaltons
MHC	Complejo principal de histocompatibilidad (major histocompatibility complex)
PADI4	Peptidilarginindeiminasa tipo 4 (peptidyl arginine deiminase isotype 4)
PCR	Proteína C reactiva
SNP	Polimorfismos de un solo nucleótido (single nucleotide polymorphism)
STAT4	Transductor de señal y activador de la transcripción 4 (signal transducer and activator of transcription-4)

TCR	Receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés: T-cell receptor)
TLR	Receptores tipo toll (Toll-like receptors)
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa

RESUMEN

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica inflamatoria y sistémica que causa dolor y destrucción articular resultando en incapacidad funcional. Se caracteriza por presencia e sinovitis persistente, inflamación sistémica y la presencia de varios autoanticuerpos. La etiología es desconocida, aunque una variedad de estudios sugieren que la interacción entre factores genéticos y ambientales son los responsables; cualquiera de ellos es necesaria, pero no suficiente para la expresión completa de la enfermedad. Se han relacionado con susceptibilidad para artritis reumatoide los alelos HLA-DRB1*01,-DRB1*04, -DRB1*13 y -DRB1*15.

Metodología

Se realizó el estudio de casos y controles que incluyó 56 pacientes con diagnóstico de AR del servicio de reumatología del HJM así como 56 controles (donadores de trasplante renal sanos). Se obtuvo OR de los alelos HLA clase I - II y frecuencia de alelos HLA en paciente con ACPA positivos. Con los alelos más frecuentes se realizó comparación de la frecuencia entre el grupo de casos y controles, con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

En los pacientes con AR se observó un incremento en la frecuencia del alelo HLA DRB1*14:01 con OR de 9.69 y p 0.03; y una asociación negativa ante la presencia de alelos HLA clase II: DRB1*14:10, DQB1*02:01 y HLA de clase I A*68:01 comparándose con los controles. En el grupo de pacientes con ACPA positivos los alelos: A*02:01, A*24:02, B*15:01, DQB1*03:0, DQB1*03:02, DQB1*03:03, DQB1*04:01, DQB1*05:01, DRB1*04:01 y DRB1*08:01 fueron los más frecuentes encontrados.

Conclusión

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica y de curso variable donde un gran número de factores genéticos puede influir en el curso de la enfermedad. La identificación de factores de susceptibilidad genética para la artritis reumatoide requiere un enfoque multidisciplinario (reumatólogos, biólogos así como especialistas en estadística y bioinformática) y esta puede producir muchos beneficios, al abrir nuevas posibilidades terapéuticas, vías de diagnóstico y pronóstico

INTRODUCCIÓN

Definición de artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica inflamatoria y sistémica que causa dolor y destrucción articular resultando en incapacidad funcional. Se caracteriza por presencia e sinovitis persistente, inflamación sistémica y la presencia de varios autoanticuerpos. (1) (2)

Epidemiología

La artritis reumatoide es la enfermedad autoinmune articular común. La prevalencia mundial es en promedio del 1%, se presenta con una relación mujer: hombre de 3:1, (3) puede manifestarse en población de cualquier edad. En México, la prevalencia es de 1.6%, siendo del 1.8% en mujeres y 0.8% en hombres. (4)

Etiología

La etiología es desconocida, aunque una variedad de estudios sugieren que la interacción entre factores genéticos y ambientales son los responsables; cualquiera de ellos es necesaria, pero no suficiente para la expresión completa de la enfermedad. (5)

- Genética

La contribución total de los factores genéticos para el desarrollo de la AR se ha investigado históricamente a través del análisis genealógico. Se ha documentado que la posibilidad de que un familiar en primer grado de un paciente con artritis reumatoide comparta el diagnóstico de la enfermedad es de 2 a 10 veces más que la prevalencia en la población general. La base genética de lo anterior se confirma por la concordancia del 15% que existe entre gemelos homocigóticos y hasta 5 veces más en gemelos dicigóticos, los estudios en gemelos han permitido realizar una estimación de la heredabilidad (proporción de variación fenotípica que puede ser atribuida a la genética) que es de hasta el 65% en la artritis reumatoide. (3) (6)

- **Complejo mayor de histocompatibilidad**

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés: mayor histocompatibility complex) está conformado por un conjunto de genes cuyos productos son expresados en la superficie de las células del sistema inmune, se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6 ocupando un segmento de 3,500 kilobases. Dentro del MHC se ubican un conjunto de genes que codifica y controlan la síntesis de glicoproteínas de membrana celular. La principal característica de estos genes es su elevado polimorfismo; esto es, la presencia de una gran cantidad de variaciones en cada uno de los individuos. Inicialmente estos genes se llamaron antígenos humanos leucocitarios (HLA, por sus siglas en inglés: human leukocyte antigen), ya que se pensó que eran solamente expresados por leucocitos. Los tres primeros loci definidos mediante técnicas de serología se llamaron HLA-A, HLA-B y HLA-C y hoy se conocen como genes o antígenos de clase I. Posteriormente se describieron los loci HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, que en conjunto forman parte de los genes de clase II. (7)

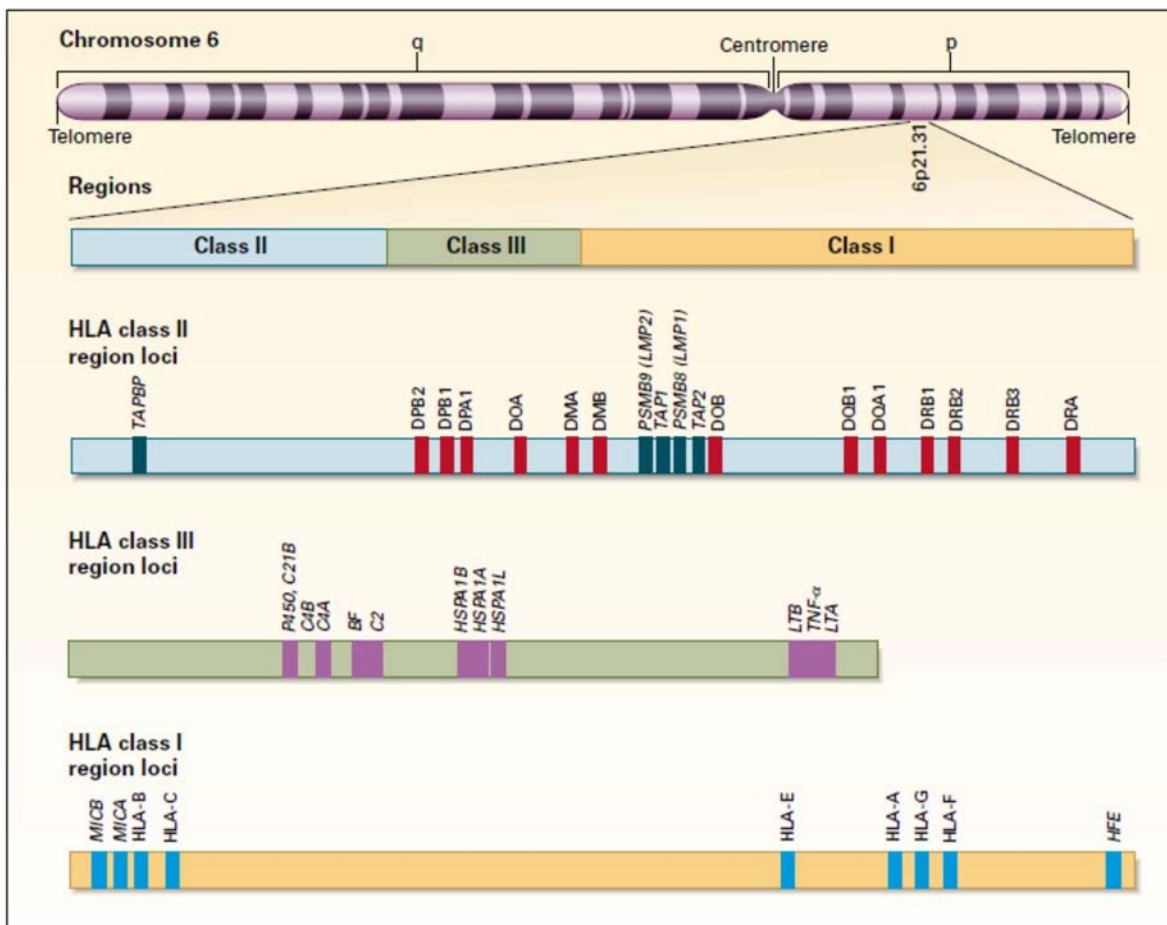
Cada variante de un gen polimórfico se denomina alelo, el cual puede estar en ambos cromosomas (homocigocidad) o ser diferente para cada cromosoma (heterocigocidad). El grupo total de alelos del MHC (clases I, II y III) detectados en un cromosoma se denomina haplotipo. Los dos haplotipos de cada individuo constituyen el genotipo. Padre y madre transmiten, cada uno de ellos, un haplotipo el cual se hereda de forma codominante. La frecuencia de cada alelo y haplotipos varía entre cada una de las poblaciones. (7)

El MHC está dividido en tres regiones diferentes y los genes de clase II están localizados más cerca del centrómero. (Fig 1) Esta región contiene los loci: HLA-DRA, DRB, DQA, DQB, DPA, DPB, DNA, DMA, DMB, DOB y algunos pseudogenes involucrados en el procesamiento y transporte intracelular de antígenos como LMP1, LMP, TAP1 y TAP2. En la región más telomérica se ubican los genes clase I: HLA-A, B, C y otros recientemente en vías de caracterización: HLA E, F, G, H, J, al parecer relacionados con la presentación antigénica a células T $\gamma\delta$ y con la tolerancia al feto durante la gestación. Entre las regiones de clase I y II se encuentra un grupo heterogéneo de genes que codifican algunas de las proteínas del sistema del complemento, el gen de la enzima 21-hidroxilasa, genes de las proteínas de choque térmico y genes de la familia del factor de necrosis tumoral, entre otros; a todo el conjunto se le denomina región de clase II del MHC. (7) (8)

- Estructura de las moléculas MHC clase I

Las moléculas de clase I están compuestas de dos cadenas polipeptídicas separadas, una cadena α codificada por el MHC de 44 kilodaltons (kD) y otra cadena β de 12 kD codificada por el cromosoma 15. Las tres cuartas partes de cada cadena α se encuentran en la región extracelular, incluyendo el extremo aminoterminal, un segmento corto que atraviesa la membrana y el restante, que incluye el extremo carboxiterminal, se interna en el citoplasma. La cadena β se une mediante enlaces no covalentes con la porción externa de la cadena α y carece de contacto directo con la membrana celular (Fig. 2). La región extracelular de la cadena α se divide en dos partes: una región aminoterminal de unión al péptido y otra región similar a las inmunoglobulinas (Igs).

Figura 1. Cromosoma 6, organización de los antígenos clase I y clase II.



Tomado de: Klein J. Sato A. The HLA system. First of two parts. N Eng J Med 2000; 343:702-9.

La región de unión al péptido es la más importante dentro de la estructura de la molécula, está compuesta por aproximadamente 180 aminoácidos de la cadena α divididos en dos segmentos simétricos $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de 90 residuos cada uno. Estos segmentos forman una plataforma de ocho hojas planas β que soportan dos cadenas hélices α . Las dos cadenas hélices α forman las paredes de una hendidura cuyo piso está formado por las hojas planas β . Cada molécula de clase I puede presentar péptidos diferentes, pero sólo uno al mismo tiempo. La región similar a las Igs está formada por los 90 aminoácidos restantes de la estructura extracelular; este segmento llamado $\alpha 3$ es una región no polimórfica que establece contacto con la molécula CD8 de las células T durante la unión de la célula efectora y la célula presentadora de antígenos de clase I. La región intracelular posee un segmento transmembranal y está compuesta aproximadamente de 25 aminoácidos hidrofóbicos. (7) (8)

- Estructura de las moléculas MHC clase II

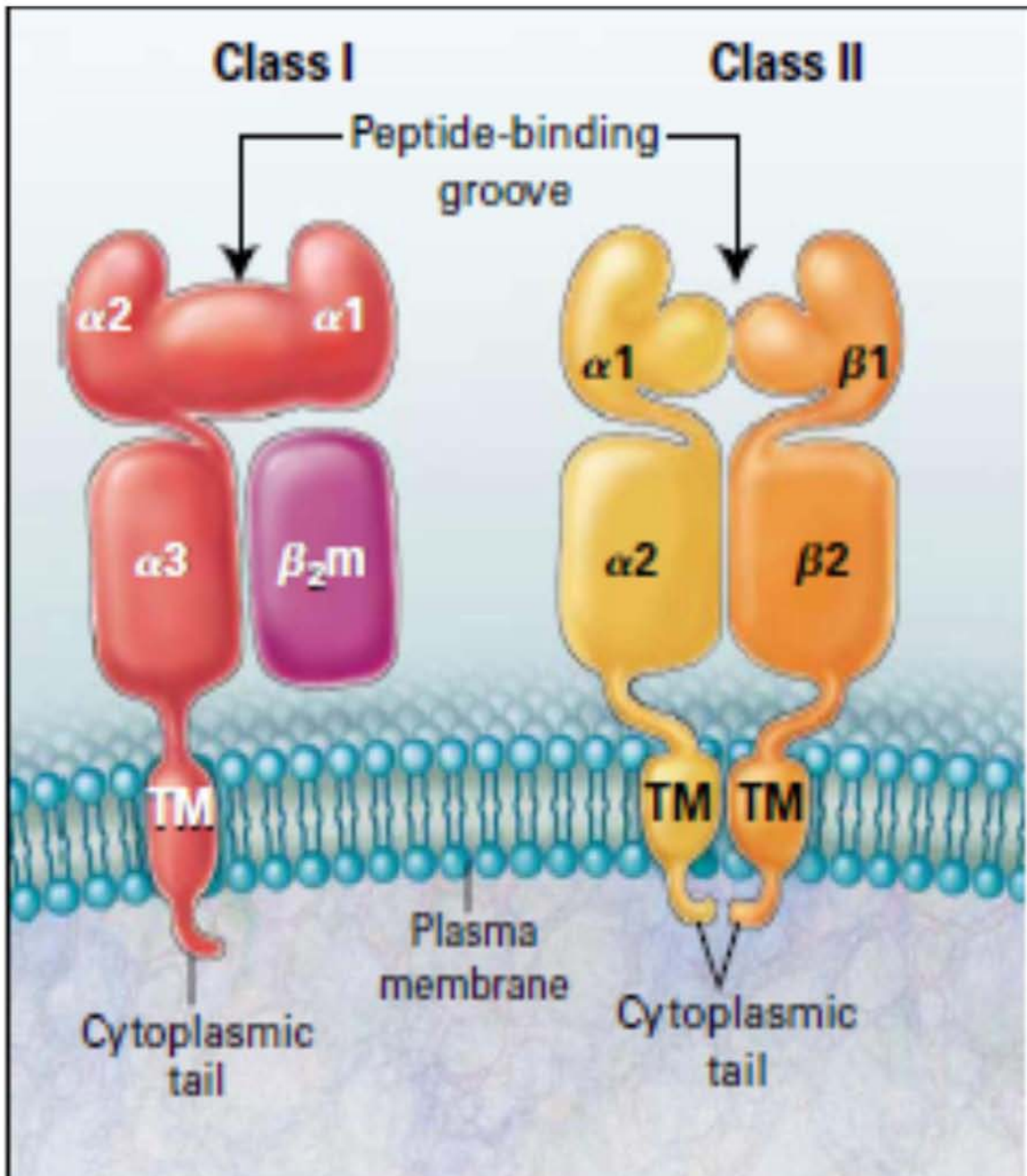
La molécula de clase II está formada por dos cadenas polipeptídicas diferentes que están asociadas no covalentemente. Existe una cadena α de 32 a 34 kD y una β de 29 a 32 kD. Ambas cadenas codificadas por el MHC, con excepción de la cadena α de la región HLA-DR, son polimórficas.

Similar a la clase I, la molécula clase II se divide estructuralmente en una región extracelular y otra intracelular. La región extracelular se divide en segmentos de 90 aminoácidos, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$. A diferencia de la clase I, la zona de unión al péptido está formada por ambas cadenas, segmentos $\alpha 1$ y $\beta 1$, respectivamente. Estas cadenas forman la hendidura, al igual que en la molécula clase I, los residuos más polimórficos se concentran en esta área. La región similar a Igs está formada por los segmentos $\alpha 2$ y $\beta 2$. La región intracelular también comprende una zona intramembrana-celular y otra intracitoplasmática. (7) (8)

La designación de sus loci en el cromosoma 6 se compone de tres letras: la primera (D) indica la clase, el segundo (H, O, P, Q, R o) la familia, y el tercero (A o B) la cadena (α o β , respectivamente). Así un HLA-DRB es sinónimo de genes clase II de la familia R que codifica para la cadena β . Los genes individuales del sistema HLA se distinguen por números arábigos y la notación para las numerosas variantes alélicas de estos genes es un número precedido por un asterisco, por ejemplo HLA-

DRB1 * 0401 significa variante alélica 0401 del gen 1, que codifica la cadena β de una molécula clase II perteneciente a la familiar R. (8)

Figura 2. Estructura de moléculas HLA clase I-II



Tomado de: Klein J. Sato A. The HLA system. First of two parts. N Eng J Med 2000; 343:702-9.

- Diversidad genética

En México, la heterogeneidad del acervo genético poblacional es complejo. No sólo se debe tomar en cuenta la contribución de al menos tres fuentes principales de alelos (América, Europa y África), sino también el factor único del mestizaje, que, además de modificar las frecuencias alélicas de generación en generación, puede generar nuevos haplotipos y modificar las asociaciones entre alelos de HLA. (9) (10)

Se han encontrado representantes de prácticamente todos los grupos de alelos principales de este sistema. Se debe entender que entre los alelos presentes en nuestra población, hay algunos que son específicos de determinados grupos humanos (nativos americanos, africanos, norafricanos, europeos, asiáticos de Oriente Medio y Lejano Oriente o habitantes nativos de Australia e islas del Océano Pacífico) y otros que son prácticamente ubicuos, es decir, que han conservado su presencia en muchas de las poblaciones humanas desde su dispersión a partir de los primeros grupos que salieron de África hace unos 50,000 o 60,000 años, descendientes de poblaciones de Homo sapiens anatómicamente modernos que vivieron en África hace cerca de 100,000-150,000 años; dentro del sistema HLA, destacan los alelos HLAA*02, -A*24, -A*68 y -B*35 como ejemplo de variantes que provienen del Éste de África. (9)

Otros se encuentran presentes en los grupos humanos nativos que habitaban grandes extensiones geográficas desde antes de las expansiones coloniales de los siglos XVI a XIX: el alelo HLA-DRB1*04 se encuentra en grupos europeos, asiáticos y nativos americanos; el alelo -B*39, en asiáticos y nativos americanos; alelos del grupo -B*14, distribuidos por el llamado Viejo Mundo, y las variantes del alelo -DRB1*03, en grupos africanos subsaharianos o norafricanos, europeos y mediorientales. (9)

Hay algunos alelos restringidos a determinadas poblaciones o grupos humanos, como el HLA-B*47 encontrado en grupos judíos, el alelo -B*46 de los grupos del Este Asiático (japoneses, chinos, etc.) o el subtipo DRB1*14:02 encontrado en grupos nativos de América, en particular en América del Norte. Además el sistema continuamente arroja nuevos alelos, ya sea por mutaciones puntuales, recombinación o conversión génica, lo que hace más complicado el panorama genético poblacional. (9)

Gracias al conocimiento de los alelos y a los estudios realizados en distintas poblaciones alrededor del mundo, se confirma que el haplotipo HLA-A*33/-B*14/-DRB1*01/-DQB1*05 tiene un origen mediterráneo con fundamentos en su distribución reportada (España, Túnez, Portugal, Marruecos) y las frecuencias en los lugares donde se encuentran (0.01-0.04), en vez de adscribir un origen filogeográfico a un alelo. Un resumen de algunos de los haplotipos más frecuentemente encontrados en poblaciones de México se presenta en la tabla 1, y se puede observar cómo correlaciona con algunos de los datos de la historia social, demográfica y política de nuestro país, discutidos previamente. (9)

Tabla 1. Principales halotipos del sistema HLA encontrados en México.

Tabla 1. Principales haplotipos del sistema HLA encontrados en México				
HLA-A	HLA-B	HLA-DRB1	HLA-DQB1	Reportado en
A*02	B*39	DRB1*04	DQB1*0302	Mazatecos, mayas, D.F., Ver, Tor, Pue
A*02	B*35	DRB1*04	DQB1*0302	Mazatecos, mayas, nahuas, Mty, D.F., Ver, Tor, Pue, Sin, Son
A*68	B*39	DRB1*04	DQB1*0302	Mayas, D.F., Ver, Tor, Pue, Yuc
A*02	B*35	DRB1*08	DQB1*04	Nahuas, mayas, D.F., Mty, Ver, Tor, Pue, Yuc
A*33	B*1402	DRB1*01	DQB1*05	Mor, Mty, D.F., Tor, Ags, Sin, Son
A*24	B*35	DRB1*04	DQB1*0302	Mazatecos, Yuc, D.F., Ver, Tor
A*02	B*4002	DRB1*04	DQB1*0302	Mayas, D.F., Yuc, Tor
A*68	B*35	DRB1*04	DQB1*0302	Mayas, nahuas, Yuc, Ver, D.F., Oax, Pue
A*68	B*4002	DRB1*04	DQB1*0302	Teenek, Yuc, Ver
A*24	B*35	DRB1*16	DQB1*0301	Zapotecos, mixtecos, Ver, D.F.
A*29	B*44	DRB1*07	DQB1*02	Tor, D.F., Qro, Sin, Son
A*01	B*08	DRB1*0301	DQB1*02	Tor, Ver, D.F., Mty, Sin, Qro
A*24	B*39	DRB1*04	DQB1*0302	Mazatecos, D.F., Ver, Tor, Yuc, Mor
A*02	B*1501	DRB1*04	DQB1*0302	D.F., Tor, Pue, Sin

Tomado de: Barquera R. El papel de la genética de poblaciones en la inmunología del trasplante en México. Gaceta Médica de México. 2012;148:52-67

- Gen HLA y AR

Los estudios genéticos han demostrado que las personas que tienen ciertos alelos HLA tienen un mayor riesgo de presentar enfermedades autoinmunes que las personas sin estos alelos. (11)

Se han relacionado con susceptibilidad para artritis reumatoide los alelos HLA-DRB1*01 (Tabla 2), -DRB1*04, -DRB1*13 y -DRB1*15. (5) El gen HLA-DRB1 codifica para la cadena β del MHC II de las células presentadoras de antígenos como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, cuya función es la presentación de antígenos a las células T colaboradoras CD4+. (5)

Los alelos asociados con artritis reumatoide codifican una secuencia conservada de cinco aminoácidos en la muesca de unión del heterodímero final del MHC clase II. Las secuencias asociadas a susceptibilidad son QKRAA, QQRAA y KKRAA (Q-glutamina, k-lisina, R-arginina, A-alanina). Los alelos de este epítoto compartido confieren susceptibilidad dosis-efecto, los individuos homocigotos presentan un mayor riesgo sobre los heterocigotos, también se describe un patrón similar en el caso de la severidad de la enfermedad.

Los análisis de exploración amplia del genoma de hermanos por asociación confirman la asociación al locus HLA en la población americana y europea, pero no en la japonesa, en lo que destaca la importancia de las consideraciones étnicas al interpretar los estudios genéticos. Contrariamente se ha documentado que la secuencia de aminoácidos DERRAA (D-aspartato, E-glutamato, R-arginina, A-alanina, A-alanina), es protectora de susceptibilidad para presentar artritis reumatoide. (10)

La región HLA incluye 3000 kilobases de ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico que contiene no solo los genes que codifican para las proteínas MHC clases I y II, sino un amplio rango de otros genes relevantes a nivel inmunológico. Diversos estudios han investigado las asociaciones adicionales posibles de estos genes con la susceptibilidad a artritis reumatoide, pero aún no son concluyentes. (6) Por su parte la contribución del HLA-DRB1 a la heredabilidad de la artritis reumatoide se ha estimado hasta del 37%. (10)

Tabla 2. Nomenclatura para alelos HLA-DR y su asociación con artritis reumatoide

Nomenclatura antigua (Alelos HLA-DRB1)	Nomenclatura actual	Asociación con artritis reumatoide
HLA-DR1	0101	+
HLA-DR4 Dw4	0401	+
HLA-DR4 Dw14	0404/0408	+
HLA-DRDw14 Dw16	1402	+
HLA-DR4 Dw10	0402	-
HLA-DR2	1501, 1502, 1601, 1602	-
HLA-DR3	0301, 0302	-
HLA-DR5	1101-1104, 1201, 1202	-
HLA-DR7	0701, 0702	-
HLA-DRw8	0801, 0803	-
HLA-DR9	0901	-
HLA-DRw10	1001	-
HLA-DRw13	1301-1304	1301 asociado a protección
HLA-DRw14 Dw9	1401	-

Tomado de: Firestein G. 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.

- Genes no-HLA y AR

Se han documentado asociaciones con genes que contienen polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés: single nucleotide polymorphism), los cuales han facilitado con éxito los estudios de asociación de casos y controles en la AR para probar supuestos enlaces con variantes genéticas fuera del MHC. (3)

Algunas de estos SNP son de los genes: PTPN22, CCR6, el factor asociado al factor de necrosis tumoral -1 (TRAF-1, por sus siglas en inglés: tumor –necrosis-factor-associated factor-1).

El gen PTPN22, localizado en el cromosoma 1 (p13), codifica para la proteína tirosinofosfatasa linfocítica específica cuya mutación específica permite que el receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés: T-cell receptor) escape de la regulación de esta enzima e incremente su actividad, condicionando a la predisposición de adquirir enfermedades autoinmunes, no obstante, esta asociación no se generaliza a todos los grupos étnicos, ya que se identificó como una variante de riesgo en población blanca en Estados Unidos. El gen CCR6 codifica para un receptor de quimiocinas expresado en las células T cooperadoras Th17 CD4+ y sus polimorfismos han sido asociados con una mayor predisposición de adquirir enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. Asimismo, la región en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33-34) contiene genes que codifican TRAF-1 y al complemento C5, en este sentido se ha sugerido que los polimorfismos de ambos productos podrían relacionarse con la propagación de la respuesta inflamatoria. Algunos otros genes cuyos polimorfismos (Tabla 3) (11) se han involucrado en la artritis reumatoide son: el antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4, por sus siglas en inglés: cytotoxic-T lymphocyte-associated antigen 4), la peptidilargininindeiminasa tipo 4 (PADI4, por sus siglas en inglés: peptidyl arginine deiminase isotype 4) y el transductor de señal y activador de la transcripción 4 (STAT4, por sus siglas en inglés: signal transducer and activator of transcription-4).

Por su parte, el estudio de los cromosomas sexuales en la artritis reumatoide es escaso, en 2010 se mostró por primera vez una asociación entre el locus del cromosoma X y el gen que codifica la cinasa asociada al receptor de interleucina 1 (IRAK1, por sus siglas en inglés: interleukin-1 receptor-associated kinase 1), en dicha asociación se ha planteado un mecanismo epigenético. (3) (6)

En conjunto HLA y PTPN22, probablemente representen, por efecto aditivo, el 50% de la heredabilidad a la artritis reumatoide, aunque otros genes podrían aportar un riesgo combinado por efecto multiplicativo, más que aditivo, debido a la suma de sus mecanismos de acción moleculares. (6)

Si se considera el papel crítico de varias citocinas (como el TNF y la IL-1) en la patogénesis de la AR y se considera la heterogeneidad de la regulación genética de

éstas, así como la presencia de estas moléculas en la articulación, es posible que los polimorfismos que regulan la producción de estas citocinas afecten el curso natural de la enfermedad. Recientemente se ha identificado un gran número de polimorfismos con posibles fenotipos funcionales, mayoritariamente en la región promotora de varias citocinas, y se sospecha que son de gran importancia para mantener el equilibrio entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Factor de necrosis tumoral: Una de las moléculas que desempeña un papel importante en la patogénesis de la AR es la citocina proinflamatoria TNF. Esta molécula pertenece a una familia de proteínas involucradas en la regulación del sistema inmune y en la programación de la muerte celular. Las concentraciones de TNF en sujetos con AR están elevadas crónicamente en sangre y más específicamente en las articulaciones. Dos receptores intervienen en las funciones de esta molécula: TNFRSF1A y TNFRSF1B, que están presentes como monómeros tanto en la superficie celular como en las formas solubles. Se sabe que el TNF está involucrado en la estimulación de la producción de citocinas (incrementa la expresión de moléculas adherentes) y en la activación de neutrófilos.
(3) (13)

El TNF es también un coestimulador de la activación de células T y de la producción de anticuerpos por células B. Además, contribuye a la regulación de la homeostasis y desempeña un papel importante en la inflamación. Un 60% de la variación en la producción de TNF está determinada genéticamente, lo que indica una influencia genética sobre la producción de citocinas. Todas estas características, además de su localización en el cromosoma 6 en la región MHC clase III entre los genes HLA-B y HLA-DR, permiten especular con la existencia de polimorfismos funcionales en este gen. Como consecuencia de todo lo descrito, se ha considerado al gen TNF como un gen candidato a estar asociado a la enfermedad.

Dentro del gen TNF se ha descrito la presencia, mayoritariamente en la región promotora, de SNP. El primer polimorfismo identificado fue una transición entre guanina (G) y adenina (A) en la posición -308. El alelo A, poco común, tiene una fuerte asociación al haplotipo HLA-A1-B8-DR3-DQ2 y también se asocia a enfermedades autoinmunes y a fenotipos que ocasionan una mayor producción de TNF. Este alelo puede facilitar la desregulación de la red de citocinas y originar la AR.

Los estudios del polimorfismo situado en la posición -238 de la región promotora del TNF mostraron una mayor presencia del alelo G frente al alelo A. De los 3 posibles genotipos, GG y GA son los más comunes; el primero de estos es el que parece estar asociado a erosiones articulares más graves, mientras que los sujetos que portan el genotipo GA presentan un deterioro más lento. Otros estudios mostraron una asociación similar en la posición +489: los individuos con el genotipo GG en esta posición reflejaban una erosión más grave en el desarrollo de la enfermedad.

Los polimorfismos descritos anteriormente, así como otros presentes en este gen, tales como -1031 T/C, -863 C/A, -857 C/T o +1304 G/A, pueden contribuir a la susceptibilidad de la AR debido a un incremento en la producción de TNF- α , y pueden participar en varios haplotipos debido tanto al gran número de polimorfismos potencialmente relevantes como a los patrones complejos de desequilibrio de ligamiento que tienen lugar en la región del MHC. (13)

Se ha descrito un SNP en el exón 6 del receptor de tipo 2 del TNF- α (TNFRSF1B), que consiste en una sustitución de una única base en el codón 196 (T a G, de ATG a AGG), que implica un cambio aminoacídico no conservado (de metionina a arginina). El alelo 196G parece ser más efectivo en la producción de IL-6 que el alelo 196T. El alelo 196G puede afectar también a los receptores de membrana. (3)

En el locus del TNF, al igual que en el caso anterior, también se han descrito secuencias de ácido desoxirribonucleico microsatélite. Las repeticiones consisten en secuencias de bases A y T y se localizan en regiones no codificantes. Estas secuencias sirven como marcadores genéticos cuando se encuentran en desequilibrio de ligamiento con un polimorfismo funcional en las proximidades del gen.

El locus del TNF tiene 5 microsatélites (de TNFa a TNFe) que se basan en el número de secuencias repetidas. Estudios in vitro indican que TNFd y TNFa2 están asociados a concentraciones altas de TNF- α , mientras que TNFa6 está asociado a concentraciones bajas. Algunos haplotipos microsatélite, como TNFa6; TNFb5; TNFc1; TNFd3, y TNFe3, se han asociado al aumento de la susceptibilidad a presentar AR.

Tabla 3. Loci citogenético de genes de susceptibles de la AR y su función (11)

Genes	Localización	Función
<i>HLA-DRB1</i>	6p21.3	Codifica los antígenos de superficie de célula que presentan las proteínas a los linfocitos T
<i>TNF-α</i>	6p21.3	Juega un papel central en la cascada inflamatoria en las articulaciones afectadas y la sorprendente eficacia de los antagonistas del TNF- α como agentes terapéuticos
<i>PADI4</i>	1p36.13	Codifica las enzimas responsables de la conversión de residuos de arginina en residuos de citrulina. Este gen puede desempeñar un papel en el desarrollo de colonias de granulocitos y macrófagos conduciendo a la inflamación y respuesta inmune
<i>PTPN22</i>	1p13.2	Codifica una proteína fosfatasa de tirosina que se expresa principalmente en los tejidos linfoides. Esta enzima participa en varias vías de señalización asociadas a la respuesta inmune
<i>STAT4</i>	2q32.2–q32.3	Proporciona instrucciones para una proteína que actúa como un factor de transcripción, lo que significa que se une (ATA) a regiones específicas del ADN y ayuda a controlar la actividad de ciertos genes. Codifica un factor de transcripción para las señales de ciertas citoquinas
<i>TRAF1-C5</i>	9q33–34	Implicados en la señalización de las vías que juegan un papel en la diferenciación y proliferación celular, apoptosis, hueso remodelación y activación o inhibición de citoquinas
<i>CD244</i>	1q23.3	Una de las moléculas que se activa o inhibe las células asesinas naturales han indicado que desempeñan papeles críticos en el sistema inmunológico y enfermedades autoinmunes
<i>CTLA4</i>	2q33	Miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y codifica una proteína que transmite una señal inhibitoria a las células T

<i>TNFAIP3</i>	6q23	Codifica una proteína citoplasmática de dedos de zinc que inhibe la apoptosis mediada por el TNF y la activación de NFKB (factor nuclear kappa luz polipéptido potenciador del gen en las células de B)
<i>SPRED2</i>	2p14	Implicados en la regulación de células CD45 +, a través de la vía de Ras-MAP kinasa

Tomado de: Vasanth K. M., Nalini G. and Rajasekhar G. 2014 Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis. J.G enet. 93, 597–605.

Interleucina-1: La IL-1 es otra citocina que contribuye a la destrucción crónica que tiene lugar en la AR. Se acepta que la artritis puede inducirse en ratones mediante una inyección local de citocinas recombinantes (TNF o IL-1) en la articulación de la rodilla. La actividad biológica de la IL-1 depende del equilibrio entre 2 citocinas proinflamatorias (IL-1 α y IL-1 β) y una proteína antiinflamatoria (el antagonista del receptor de IL-1 [IL-1RA]). El IL-1RA bloquea la unión de IL-1 α y IL-1 β a su receptor y regula la activación de estas 2 citocinas. La IL-1 es importante ya que induce la supresión de la síntesis de la matriz llevada a cabo por los condrocitos y la liberación de agreganastas, enzimas causantes de la pérdida de proteoglicanos.

Los genes que codifican estas 3 proteínas (IL-1 α , IL-1 β y IL-1RA) están localizados en una región de 430kb en el cromosoma 2. En cada uno de estos genes hay SNP y otros tipos de alteraciones que originan la existencia de haplotipos comunes en la población, dado el elevado desequilibrio de ligamiento que tiene lugar en esta región. Entre los polimorfismos de interés se encuentran: a) SNP bialélicos en el gen IL-1 α localizados en la posición -889 C/T y en el exón 5 en la posición +4845 G/T; b) en el gen IL-1 β en la posición -511 C/T y en el exón 5 en la posición +3953 C/T; c) en el gen IL-1RA en la posición +2018 C/T en el exón 2, y d) un sitio polimórfico pentaalélico en el intrón 2 que contiene un VNTR (variable number of tandem repeats 'número variable de repeticiones en tándem') de una secuencia de 86 bp. (14)

Algunos estudios han reflejado la asociación entre la presencia de los alelos menos prevalentes en los genes IL-1 α (+4845) o IL-1 β (+3953) y un incremento tanto en la susceptibilidad a la AR como en la destrucción de la articulación. Otros estudios han

relacionado algunos de los polimorfismos descritos anteriormente, IL-1 α (-889), IL-1 α (+4845), IL-1 β (+3953) o el VNTR del intrón 2 de IL-1RA, con una producción alterada de IL-1. También se ha descrito que el genotipo en la IL-1 β puede influir en las concentraciones de IL-1RA. Por otra parte, el polimorfismo IL-1RA +2018 C/T parece tener un efecto proinflamatorio.

Interleucina-6: La IL-6 es otra citocina pleiotrópica con un gran rango de actividades biológicas, incluidas la regulación de la respuesta inmune, la inflamación, la hematopoyesis y el metabolismo del hueso. La sobreproducción de IL-6 parece tener un papel en la patogénesis de la AR. En algunos trabajos se ha descrito que las concentraciones de IL-6 en suero tienen una correlación con la actividad de la enfermedad y con daños en las articulaciones detectados en radiografías. Sin embargo, otros autores proponen que la IL-6 actúa como un mediador antiinflamatorio. Se ha observado que la IL-6 aumenta las concentraciones de IL-1RA y de receptores solubles de TNF en la circulación, y ambos aspectos podrían provocar un efecto antiinflamatorio, ya que suprimiría la acción de IL-1 y de TNF.

Se han descrito polimorfismos en la región promotora de la IL-6, entre los que se encuentran una transversión de G/C en la posición -174 y una transición de G/A en la posición -622; ambos se encuentran en completo desequilibrio de ligamiento. Se demostró que el polimorfismo de la posición -174 afecta las concentraciones de IL-6 y se ha asociado a la artritis idiopática juvenil sistémica. Sin embargo, los últimos datos parecen descartar la importancia del papel de estos polimorfismos en la susceptibilidad a la AR.

Interleucina-10: Otra citocina que media en la regulación de la respuesta inflamatoria es la IL-10, que actúa como regulador negativo de TNF- α y de otras citocinas proinflamatorias. Hay distintos polimorfismos en la IL-10 (su gen está localizado en el cromosoma 1) que pueden afectar a las concentraciones de las citocinas producidas. Así, las alteraciones puntuales en las posiciones -1082 G/A, -819 T/C y -592 A/C pueden dar como resultado el haplotipo ACC que se asocia a valores bajos de expresión de IL-10. Estas variaciones también se correlacionan con manifestaciones autoinmunes, en particular el genotipo -1082AA se asocia al desarrollo de la AR en mujeres. Por el contrario, el genotipo -1082GG de esta citocina se asocia a una regulación positiva en la producción de IL-10 por parte de los linfocitos.

- Epigenética

La epigenética se define como el estudio de los cambios en la función de un gen que son mitótica y/o meiótica heredables y que no conllevan un cambio en la secuencia de ADN. (12) Los resultados de los estudios de gemelos apoyan un papel sustancial para los desencadenantes ambientales para determinar el riesgo RA, como se evidencia por las altas tasas de discordancia entre gemelos monocigóticos. Sin embargo, las identidades de las exposiciones ambientales no compartidos permanecen en gran parte difícil de alcanzar. Una de las maneras en que los individuos pueden responder a una exposición ambiental es a través de cambios en su epigenoma.

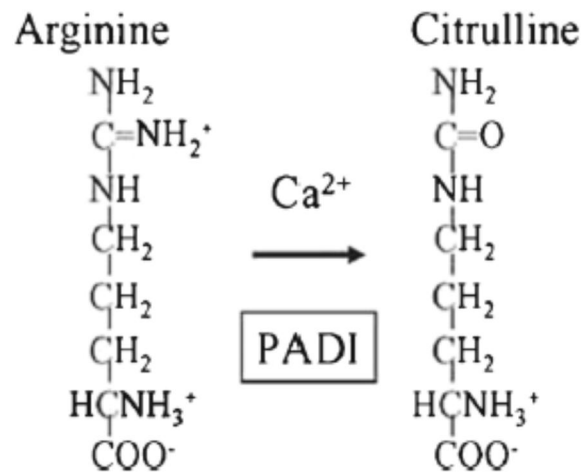
Los fenómenos epigenéticos mejor entendidos incluyen modificaciones postraduccionales de las histonas y la metilación del ADN, ambos de los cuales tienen una profunda influencia en la expresión génica. Un individuo puede responder a una exposición ambiental modificando su epigenoma, (3) ya que tiene la suficiente plasticidad para reaccionar a estímulos internos y externos del entorno, (12) además, la influencia epigenética puede incrementar la expresión de genes proinflamatorios, este mecanismo se ha sugerido en artritis reumatoide, aunque la información epigenética está aún limitada. En este sentido, pacientes con artritis reumatoide muestran hipometilación en células T, sinoviocitos parecidos a fibroblastos y a células mononucleares en sangre periférica (en la región promotora de la IL-6). (3)

La metilación de residuos de citosina de DNA en la posición del carbono 5, la generación de 5-metilcitosina, se produce principalmente en el contexto de dinucleótidos de citosina-guanina (CpG, por sus siglas en inglés: cytosine-guanine dinucleotides). Una característica inesperada del genoma humano es la relativa escasez de CpG debido a la mutación frecuente de 5-metilcitosina a timina. Regiones del genoma con alto contenido en CpG, denominadas islas CpG (CGI), a menudo se hipometilan y están asociados con la regiones promotoras de los genes transcritos activamente. Los extremos N-terminales de las proteínas histonas están sujetos a una amplia gama de diferentes modificaciones que incluyen la acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación. Más de 60 sitios de modificación de histona diferentes se han descrito. Una conexión mecánica existe claramente entre las modificaciones de histonas y la metilación del ADN. (3)

- **Anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados**

Un elemento clave en la artritis reumatoide es la inducción de la enzima peptidil arginin deiminasa (PAD, por sus siglas en inglés: peptidylarginine deiminase), la cual convierte la arginina (carga positiva) en citrulina (neutra). (Fig. 3). (11)

Figura 3. La enzima peptidil deiminasa cataliza la peptidil arginin postraduccional modificando de arginina a citrulina, generando proteínas citrulinadas.



Tomado de: Vasanth K. M., Nalini G. and Rajasekhar G. 2014 Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J.G enet.* 93, 597–605.

Esta modificación post-traduccional tiene el potencial de alterar la estructura, la antigenicidad, y la función de las proteínas. Los ACPA están bien establecidos para el diagnóstico clínico de la AR. (13) Cuatro antígenos citrulinados: fibrinógeno, vimentina, colágeno tipo II y alfa-enolasa, se han identificado, los demás requieren más caracterización. Estas cuatro proteínas se expresan en la articulación, y hay evidencia de que anticuerpos contra fibrinógeno y colágeno de tipo II median la inflamación a través de la formación de complejos inmunes, tanto en seres humanos y modelos animales. Los anticuerpos frente a proteínas citrulinados están asociados con alelos HLA ' epítomos compartidos ', y la autoinmunidad al menos a una secuencia antigénica. (14)

La citrulinización no es específica de artritis reumatoide y ocurre regularmente en estado de salud y con estrés ambiental, ocurriendo preferencialmente en concentraciones supranormales de calcio intracelular, (6) sin embargo en esta enfermedad se presenta propensión a la respuesta inmunológica ante los neoepítopes creados por la citrulinización proteínica, con la subsecuente producción de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (ACPA, por sus siglas en inglés: anti-citrullinated peptide antibodies). La presencia de estos anticuerpos tiene una especificidad >95% para la artritis reumatoide, con una sensibilidad de aproximadamente el 65%. (13) Los ACPA tienen una prevalencia de 41-48% en pacientes con AR temprana, mientras que las tasas de prevalencia en ausencia de la enfermedad se han reportado en 3-9%. (15)

Los ACPA pueden aparecer hasta 10 años antes del cuadro clínico de la artritis reumatoide, (14) su presencia predice una enfermedad más severa y con erosiones, y se encuentra presente en la sinovia de la artritis reumatoide, lo que les confiere un posible papel patogénico.

La asociación entre la citrulinación de proteínas en los pulmones de fumadores y el inicio de la respuesta inmune contra dichas proteínas en AR es un fenómeno que podría no ser exclusivo de fumadores. La exposición a otros contaminantes puede causar daño al tejido pulmonar, liberación de PAD, la cual aumenta la citrulinación de proteínas liberadas por el daño y en individuos genéticamente susceptibles incrementa el riesgo de desarrollar autoinmunidad.

Así estos anticuerpos pueden contribuir a la iniciación o exacerbación de la sinovitis, pero no necesariamente a la causa. (6)

- **Factor reumatoide (FR)**

La primera evidencia de autoinmunidad en artritis reumatoide fue la identificación y caracterización del factor reumatoide, anticuerpo que se une a la porción Fc (fracción constante o cristalizada) de la inmunoglobulina (Ig) G. Aunque el factor reumatoide puede preceder a la enfermedad clínica por 10 años, el papel que juega el FR en la etiopatogenia de la enfermedad se basa en evidencia circunstancial. (15) (5) El FR IgM determinado por ELISA, se presenta hasta en el 90% de los pacientes, en menor proporción se presentan también el FR IgG, IgE e IgA. La presencia de

FR se asocia con enfermedad clínica más severa y complicaciones a nivel vascular, en comparación con ausencia de FR en artritis reumatoide. (5)

- **Otros anticuerpos**

Además de ACPA y FR, se ha sugerido la participación de anticuerpos en contra de antígenos del cartílago articular y extra-articular en la etiopatogenia de la enfermedad. En este sentido, además de la formación de anticuerpos en contra de las proteínas citrulinadas, también se ha descrito la formación de anticuerpos que reconocen proteínas carbamiladas, en este sistema las células en estrés convierten lisina a homocitrulina. (16) Los antígenos del cartílago articular incluyen a la colágena tipo II, (17) glicoproteína 39, la proteína de unión a cartílago, proteoglicanos y agregan; mientras que los no articulares incluyen a la glucosa-6-fosfoisomerasa, HLA-DR, proteínas de choque térmico, entre otros. (5)

- **Género**

Así como en la mayoría de las enfermedades reumáticas autoinmunes, en la prevalencia de la artritis reumatoide, predominan mujeres, ya que existe una relación de tres mujeres por cada hombre que padece la enfermedad. Los efectos de los estrógenos no son concluyentes en la artritis reumatoide, a diferencia de otras enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico. El embarazo se asocia con frecuencia con remisión de la enfermedad en el tercer trimestre, más del 65% de las pacientes mejoran en el primer o segundo trimestre, pero el 90% de las pacientes presentan una recaída asociada a una elevación de los niveles de factor reumatoide en las semanas o meses siguientes al parto. El mecanismo de protección probablemente se debe a la expresión de citocinas como la IL10, la producción de alfa-fetoproteína o a las alteraciones en la inmunidad celular presentes durante el embarazo. Se ha observado que los niveles de DNA fetal en la sangre periférica materna correlacionan a la tendencia a mejorar los síntomas de la madre, probablemente se desarrolle una respuesta inmune en contra de los antígenos del HLA paterno y den lugar a la producción de anticuerpos en la circulación materna, no obstante los estudios no son concluyentes. (5)

- Factores ambientales

Factores de riesgo como el tabaquismo se ha encontrado que tienen asociaciones específicas con AR ACPA en AR mayor que con ACPA negativos particularmente en individuos con epítoto compartido.

Tabaquismo. Es el factor de riesgo ambiental mejor definido, su tiempo de exposición es predictivo. El riesgo de AR aumenta con la cantidad y duración del consumo de cigarrillos. Los más fumadores con más de 40 paquetes-años tienen un aumento de aproximadamente el doble de riesgo para AR que los que nunca han fumado. Por otra parte, un individuo se mantiene en mayor riesgo incluso después de la suspensión durante 20 años o más. Dicho riesgo disminuye lentamente después de cesar de fumar y se equiparan a los no fumadores hasta una década después. El riesgo de AR por fumar se modifica además por el número de copias de epítotoes compartidos (secuencia específica de aminoácidos en el alelo HLA - DRB1), es el factor de riesgo genético más fuerte conocido para la AR. El riesgo de desarrollar ACPA y AR para una persona que fuma y lleva dos copias de epítoto compartido es 21 veces mayor que los no fumadores que no llevan el epítoto compartido. (18) (19) También el tabaquismo se ha asociado al desarrollo de manifestaciones extra-articulares.

Alcohol. El consumo moderado de alcohol lo disminuye el riesgo de AR. Se ha observado que en pacientes con consumo mayor de 5 bebidas o 80g de etanol por semana tenían un riesgo menor de AR 40-50% en comparación con aquellos que presentaban bajo o ningún consumo (< 0.5 g de etanol por semana). (20)

Otros factores: La duración de la lactancia se asocia inversamente con el riesgo de presentar la enfermedad en la madre mientras que el efecto de los anticonceptivos no es concluyente. El alto peso al nacer y el bajo estado socioeconómico, incrementa el riesgo de presentar AR. (18)

Infecciones: Los factores de riesgo genéticos, hormonales y ambientales pueden no ser los únicos suficientes para causar la enfermedad, se ha planteado que una infección podría ser el factor desencadenante. En este sentido los agentes infecciosos podrían facilitar la activación de la inflamación a través de diferentes mecanismos, como por ejemplo los receptores tipo toll (TLR, por sus siglas en

inglés: toll-like receptors), y el complejo inflamósoma, aunque esto no se ha corroborado. (5)

Patogénesis

La AR se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial y la destrucción progresiva del cartílago articular y del hueso, con alteraciones estructurales, dolor y la consiguiente limitación funcional. El proceso inflamatorio está mediado fundamentalmente por la producción de mediadores solubles, en su mayoría citocinas, pero también factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extraarticulares.

Las citocinas son proteínas o glucoproteínas de bajo peso molecular (< 30kD) con vida media corta, producidas principalmente por las células del sistema inmunológico, así como también por determinadas células de otros tejidos, y son mediadores fundamentales de la transmisión de señales intercelulares.

Los factores etiológicos de la AR son poco conocidos, pero se ha avanzado mucho en el estudio de los mecanismos que intervienen en su fisiopatología. En la membrana sinovial que tapiza la superficie articular y las vainas tendinosas se produce una infiltración por diversas células inflamatorias, entre las que los linfocitos Th17, secretores de la citocina con mayor efecto proinflamatorio, la interleucina (IL-17), parecen desempeñar un papel iniciador, interaccionando con células dendríticas (CD), macrófagos y linfocitos B. Los macrófagos son células fundamentales en la fisiopatología y la magnitud de su infiltración se correlaciona con los síntomas, probablemente debido a la secreción de mediadores proinflamatorios claves, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la IL-1 β , implicadas en la perpetuación de la inflamación crónica en la AR. Los fibroblastos sinoviales son inicialmente activados por el microambiente local y posteriormente adquieren un fenotiposeudomaligno con regulación al alza de oncogenes, inhibición de la apoptosis y secreción de citocinas, quimiocinas, metaloproteinasas de la matriz y catepsinas, que median el proceso inflamatorio crónico y catalizan la destrucción articular.

La angiogénesis se refiere a la formación de nuevos capilares o neovascularización a partir de vasos preexistentes, a diferencia de la vasculogénesis o formación de capilares de novo a partir de células precursoras endoteliales. La angiogénesis es un proceso precoz y crítico en la fisiopatología de la AR, que depende de la activación, la migración y la proliferación de células endoteliales, con un papel importante de la IL-17.

La AR puede afectar también otros órganos o sistemas, induciendo inflamación y fibrosis, arteriosclerosis precoz o manifestaciones sistémicas, como astenia marcada, anemia y osteoporosis, causa importante de comorbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Las citocinas proinflamatorias actúan como moléculas efectoras fundamentales: el TNF- α y la IL-1 son los principales componentes del proceso inflamatorio y parecen actuar sinérgicamente, por lo que se definieron como las primeras dianas terapéuticas. El TNF- α es un estímulo importante para las células productoras de mediadores inflamatorios (citocinas, metaloproteinasas, óxido nítrico, prostaglandina E2, etc.), mientras que la IL-1 β media la destrucción de cartílago y hueso (a través de la secreción de metaloproteinasas, disminución de la síntesis de glucosaminoglucanos, etc.). Los inhibidores naturales de las citocinas proinflamatorias, tales como el antagonista del receptor de la IL-1 (IL1-Ra), sIL1-RI, sIL1-RII, sTNF-RI, sTNF-RII, están incrementados, pero no lo suficiente como para contrarrestar el efecto antiinflamatorio. (23)

Las terapias biológicas disponibles en la actualidad, dirigidas fundamentalmente frente a citocinas o a moléculas expresadas en determinadas células implicadas en la etiopatogenia de la AR, han transformado radicalmente la evolución de la enfermedad, permitiendo a los pacientes mantener su independencia funcional y mejorando su calidad de vida. El mayor reto actual consiste en identificar biomarcadores que permitan un diagnóstico más precoz, marcadores pronósticos y nuevas dianas terapéuticas más eficaces que permitan optimizar el tratamiento de manera individualizada.

Citocinas y receptores de citocinas expresadas en los tejidos de la articulación: La secreción de citocinas constituye un mecanismo fundamental en la modulación de la respuesta inmunológica. El patrón de secreción de estas

moléculas determina el tipo de respuesta inmunológica que se confrontará con un antígeno particular. Las células en la membrana sinovial inflamada y en el *pannus* elaboran citocinas, como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 e IL-23, que contribuyen a la inflamación y que pueden afectar directamente al hueso. Además de potenciar la actividad de otras citocinas proinflamatorias, la IL-17 estimula la diferenciación de los osteoclastos e induce la degradación directa de los proteoglicanos del cartílago in vivo y ex vivo. Los mastocitos son las células que presentan más receptores a la IL-17a en la membrana sinovial. La IL-23 se expresa intensamente en las articulaciones inflamadas, induciendo la producción de IL-17 en el modelo murino de la AR.

Interleucina 18: IL-18, también denominada factor inductor del interferón (IFN)- γ , es miembro de la superfamilia de las IL-, con potente actividad favorecedora de la diferenciación Th1, en efecto sinérgico con IL-12 e IL-15. Es sintetizada por macrófagos, células de Kupfer, queratinocitos, condrocitos articulares, sinoviocitos y osteoblastos. La IL-18 induce la activación de linfocitos T citotóxicos y células NK, induciendo a su vez la secreción de IFN- γ por dichas células e incrementando el efecto de la IL-12. A su vez, el IFN- γ y la IL-18 estimulan la activación de los monocitos por contacto celular directo con linfocitos T activados, e incrementan la secreción de IL-1 β y TNF- α de manera dependiente de la dosis, que promueven la quimiotaxis de neutrófilos mediada por IL-8. La sobreproducción de IL-1 β y TNF- α conduce a la estimulación de los sinoviocitos, contribuyendo aún más a la destrucción articular. Más aún, esta citocina induce la expresión de quimiocinas CXC por los fibroblastos de la sinovial, estimula la angiogénesis y está implicada en el reclutamiento de neutrófilos mediante la regulación al alza de VCAM-1 e ICAM-1.

Se ha descrito un aumento de los niveles de IL-18 en el líquido sinovial (LS) y en el suero de pacientes con AR, más marcado en LS, sugiriendo la producción local de esta citocina. (24)

Varios estudios sugieren que los niveles de IL-18 son un buen marcador de actividad de la enfermedad, demostrando correlación con los reactantes de fase aguda. En biopsias de membrana sinovial, se ha encontrado una expresión elevada de IL-18 en el 80% de los pacientes con AR, expresión que se correlaciona con los niveles de IL-1 β y TNF- α , con la infiltración por macrófagos, con los sistemas de puntuación de inflamación y con la VSG. Los niveles de IL-18 en la enfermedad de Still del adulto se correlacionaron con la puntuación para la actividad clínica y fueron marcadores predictivos de disfunción hepática. La IL-18 parece estar fuertemente

asociada con desarrollo de las manifestaciones sistémicas. Los niveles de IL-18 se encuentran extremadamente elevados en la enfermedad de Still, del orden de 1.000 veces superior a las concentraciones normales y en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la AR. Se correlacionan con los niveles de ferritina y con los marcadores de gravedad de la enfermedad. Un reciente estudio ha observado una correlación con los niveles de IL-1 e IL-18 y enfermedad cardiovascular asociada a AR. De hecho, la IL-18 es un factor predictivo independiente de mortalidad en la enfermedad vascular coronaria.

Interleucina 23: Pertenece a la familia de las IL-6/IL-12, promoviendo efectos proinflamatorios y respuestas inflamatorias sinérgicamente con la IL-12. La IL-23 es uno de los factores esenciales para la supervivencia y/o expansión de los linfocitos Th17, que producen IL-17, IL-17F, IL-6, IL-22, TNF- α y GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos). Por otra parte, la IL-23 induce la secreción de IL-17 por células no-T. La interacción entre la IL-23 y la IL-17 desempeña un papel fundamental en la inflamación autoinmunitaria sinovial en las fases precoces de la AR, así como en la fase destructiva de la AR, promoviendo la osteoclastogénesis. Este último efecto se debe, a su vez, a la inducción de la expresión del activador del receptor de NF- κ B (RANK) en precursores mieloides y de su ligando RANKL en linfocitos colaboradores (Th). Induce un incremento de la secreción de TNF- α y las quimiocinas CXCL1 y CXCL5, que contribuyen al reclutamiento de neutrófilos. La IL-23 induce la expresión de ciclooxigenasa 2, que induce a su vez la producción de prostaglandina E2, que contribuye al reclutamiento de neutrófilos estimulando a su vez la producción de IL-23 y bloqueando el eje IL-12/IFN- γ . (23)

La IL-23 y la IL-17 parecen activar directamente una subpoblación de CD, monocitos y macrófagos a producir mediadores proinflamatorios, como TNF- α o IL-1 β , o IL-6 que incrementan la producción de quimiocinas CXCL1 y CXCL8 por los neutrófilos y del activador de granulocitos CCL4 e IL-1 e IL-6 por los eosinófilos. También se ha descrito que este eje regula el aumento de producción de MMP9 y favorece la angiogénesis, pero disminuye la infiltración por linfocitos T CD8+. Además, el eje IL-23/IL-17 ejerce un control de retroalimentación positiva sobre su propia producción en los fibroblastos sinoviales, perpetuando la inflamación sinovial en la AR.

Los inductores naturales de producción de IL-23 son las infecciones bacterianas y algunos virus, si bien puede modularse por las respuestas inmunológicas

adaptativas. Su producción está finamente regulada por combinaciones de citocinas (dosis bajas de TGF- β , junto con IL-6 e IL-21) incrementan la expresión del receptor de IL-23 (IL-23R) y favorece la diferenciación Th17, mientras que dosis altas de TGF- β inhiben la expresión de IL-23R. La IL-23 no es necesaria para el desarrollo inicial de una respuesta Th17, pero amplía o estabiliza el fenotipo Th17. La IL-23 estimula la producción de IL-1 β y TNF- α a través de su subunidad p19 en sinoviocitos, que se encuentra sobreexpresada en la AR. La IL-23 induce además la osteoclastogénesis por dos vías independientes: actuando directamente sobre precursores mieloides induciendo la expresión de RANK, y regulando al alta indirectamente la expresión del ligando de RANK (RANKL) por los osteoblastos.

Se ha descrito un incremento de IL-17 e IL-23p19 ARN y de las proteínas en el LS, suero y tejido sinovial de pacientes con AR, estando ambos ausentes en pacientes sanos o con artrosis. Las concentraciones son mayores en los pacientes con erosiones óseas. (23)

Interleucina 27: La IL-27 es miembro de la familia IL-6/IL-12 y desempeña un papel doble que comprende un amplio rango de propiedades pro y antiinflamatorias¹⁴. Se produce IL-27 en las APC, incluidos monocitos/macrófagos, CD y linfocitos B en presencia de infección por bacterias comensales gramnegativas o grampositivas e IFN- α . La IL-27 induce efectos pleiotrópicos diversos sobre numerosas células del sistema inmunológico, que incluyen linfocitos T, B, NK, CD y monocitos/macrófagos, que expresan constitutivamente el complejo IL-27R (WSX-1/TCCR y gp130). La IL-27 media la diferenciación Th1, suprime la proliferación de linfocitos Th17, estimula la actividad T citotóxica, induce el cambio de isotipo de inmunoglobulinas en el linfocito B, así como diversos efectos sobre las células del sistema inmunológico innato. Durante la inflamación, los neutrófilos son reclutados rápidamente de la circulación periférica. Este proceso depende de la interacción neutrófilo-endotelio, que comprende una variedad de eventos moleculares. La IL-27 suprime la actividad de adhesión de los neutrófilos humanos, disminuye la producción de radicales de oxígeno y los componentes de gránulos citotóxicos en neutrófilos.

La IL-27 está implicada en la regulación de la respuesta Th17, por lo que podría tener un potencial terapéutico en la AR. Sin embargo, el mecanismo de supresión de la respuesta Th17 parece estar mediado a través de la inducción de respuestas Th1 y secreción de IFN- γ . El receptor de la IL-27 es un heterodímero constituido por la glucoproteína gp130 y WSX-1. La señalización a través de IL-27 y su receptor

induce la transcripción de los factores STAT1 y T-bet que, a su vez, activan los genes del receptor de la IL-12 y del IFN- γ . El IFN- γ inhibe la producción de IL-17. Un estudio reciente demuestra que la IL-27 expande linfocitos T reguladores inducidos, que producen la citocina antiinflamatoria IL-10.

Interleucina 32: La IL-32 es una citocina proinflamatoria con seis isoformas, inicialmente denominada transcrito NK4 por encontrarse en células NK y en linfocitos T activados. El receptor de la IL-32 es la proteinasa-3 (PR3) y el IFN- γ producido por estas células es un potente inductor de la actividad de PR3. Posteriormente, se observó que las células epiteliales son una fuente muy importante de IL-32. Los sinoviocitos con forma de fibroblastos en la AR producen gran cantidad de IL-32 y su expresión de ARNm fue específicamente alta en AR comparada con otros procesos inflamatorios articulares, lo que apoya un papel fisiopatológico de esta citocina en la AR. Hay evidencias directas de la implicación de la IL-32 en la fisiopatología de la AR. La IL-32 se expresa en la membrana sinovial de biopsias de pacientes con AR y se correlaciona con marcadores de inflamación sistémica como la VSG, con índices de inflamación sinovial y con la presencia de TNF- α , IL-1 β e IL-18. (23)

TWEAK: La citocina *tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis* (TWEAK, Apo3L, TNFSF12) es una citocina pleiotrópica de la superfamilia del TNF que regula un amplio rango de procesos celulares que incluyen la proliferación y migración celular, la muerte celular, la angiogénesis y la inflamación. TWEAK se expresa como una proteína de membrana y como una proteína soluble de 168 aminoácidos (18kDa) que resulta de la proteólisis de TWEAK de membrana. TWEAK se une a Fn14, receptor de superficie celular altamente inducible que actúa a través de la vía de señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B). TWEAK induce la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, IL-6, IL-8, MMP-1, MCP-1y RANTES (*regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*) por los sinoviocitos; regula al alta la expresión de la molécula adhesión intracelular ICAM-1 en fibroblastos sinoviales.

Interleucina 35: La IL-35 es una citocina heterodimérica perteneciente a la familia de la IL-12, compuesta por las subunidades EBI3 (gen 3 inducido por el virus de Epstein-Barr) e IL-12p35. Se conoce poco sobre su actividad biológica. Se produce en linfocitos T CD4+ reguladores (Treg) y se ha demostrado que induce la expansión de las Treg y la secreción de IL-10, siendo necesaria para alcanzar la máxima

función supresora de éstas. Asimismo, se ha demostrado que la IL-35 es capaz de inhibir la actividad de los linfocitos Th17 in vitro, lo que la hace un candidato interesante como diana terapéutica. En modelos murinos, la IL-35 suprimió eficazmente la artritis inducida por colágeno a través de la supresión de la producción de IL-17, si bien incrementó la síntesis de IFN- γ . La expresión ectópica de IL-35 confiere capacidad reguladora a los linfocitos T vírgenes, mientras que la IL-35 recombinante suprime la proliferación de los linfocitos T. (23)

Linfocitos B en la patogenia de la artritis reumatoide: APRIL y BlyS

La AR se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, como el factor reumatoide, y otros autoanticuerpos presentes en el suero y en el LS, como los anticuerpos frente a proteínas citrulinadas, relacionados con la destrucción articular y con manifestaciones extraarticulares. El factor estimulador del linfocito B (BLyS) y APRIL (ligando inductor de la proliferación) son dos citocinas de la súper-familia del TNF que actúan como reguladores potentes de la supervivencia y diferenciación del linfocito B. BlyS y APRIL se expresan por linfocitos T, macrófagos, CD y osteoclastos. El bloqueo de BLyS mejora la artritis experimental, debido a la supresión de la diferenciación Th17. Los niveles elevados de APRIL se correlacionan con el número de células plasmáticas en la articulación, con los niveles de autoanticuerpos de isotipo IgM y con la secreción de citocinas proinflamatorias por los fibroblastos de la sinovial de pacientes con AR. Se han observado complejos heterodiméricos de APRIL y BLyS en el suero de pacientes con AR comparados con controles sanos, y sus concentraciones en el LS se correlacionaban independientemente con la organización linfoide en la sinovial, en las que las CD parecen ser la principal fuente de ambos factores, y con la actividad clínica medida por el índice DAS28. (2) (25)

Adipocinas: Las adipocitocinas o adipocinas son proteínas bioactivas del tejido adiposo blanco que están comenzando a explorarse como mediadores de la respuesta inmunológica y de la inflamación, además de regular el metabolismo de la glucosa y lipídico, la homeostasis energética y la función cardiovascular, si bien las actividades precisas de cada una de ellas no son bien conocidas¹⁸. La mayoría de las adipocinas, como la leptina, la vistatina y la resistina, parecen tener propiedades proinflamatorias, mientras que la adiponectina se considera antiinflamatoria. (1)

Diagnóstico

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán a una determinada población diana que debe tener las siguientes características:

Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad. (26)

Tabla 4. Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6.

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3
Reactantes de fase aguda	
VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1

<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Tomado de: A. Gómez. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. Reumatol Clin. 2011; 6(S3):S33–S37

Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 3 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas.

Estos criterios también permiten hacer el diagnóstico en aquellos pacientes que presenten una AR evolucionada siempre que tengan erosiones típicas de AR y presenten una enfermedad de larga evolución (activa o inactiva) cuyos datos retrospectivos permitan la clasificación con los criterios mencionados. (26)

- **Biomarcadores de diagnóstico en la artritis reumatoide**

En los criterios diagnósticos o de clasificación de la AR que se han venido utilizando hasta la actualidad (criterios ACR 1987) sólo se incluye un biomarcador que es el factor reumatoide (FR). Este anticuerpo dirigido contra la fracción constante de la inmunoglobulina G se descubrió hace ya más de 50 años y ha constituido un elemento importante para el clínico como ayuda diagnóstica y marcador pronóstico en la AR. No obstante, su relativa falta de especificidad ha condicionado su uso e interpretación en la práctica clínica. Sin duda, el principal y más importante avance en el descubrimiento de nuevos biomarcadores en la AR han sido los denominados anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados (ACPA), que para algunos autores serían los verdaderos «factores reumatoides», por su gran especificidad, mucho más elevada que la del FR, aunque no sean patognomónicos de la enfermedad. Los ACPA presentan hoy en día como los autoanticuerpos con un mejor balance sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de la AR.

La sensibilidad de los ACPA en los diferentes estudios suele ser similar al FR (tabla 5), identificando aproximadamente a unas dos terceras partes de los pacientes con

AR. No obstante, existen ciertas discrepancias entre los diferentes estudios que, en muchas ocasiones, se relacionan con el tipo de población estudiada. Así, en los pacientes con AR evolucionada, la sensibilidad suele ser mayor (más del 65%), mientras que en las series de AR de inicio suele ser inferior, del orden del 50-60%. Posiblemente esta circunstancia refleja que en las AR evolucionadas el diagnóstico de AR es más consistente y que se trata posiblemente de los casos más graves, ya los ACPA identifican esta población con mayor destrucción articular. Existe una notable asociación entre los ACPA y el FR, ya que la frecuencia de ACPA es mayor en la AR FR+ que la que tiene el FR-. En un estudio realizado por nuestro grupo, la frecuencia de ACPA (medidos a través de dos técnicas distintas) en las AR FR+ fue del 83-88%, mientras que en las AR FR- fue del 40-54%. Esta última cifra indica que el porcentaje actual de verdaderos seronegativos (FR y ACPA negativos) se reduce considerablemente y se situaría alrededor del 10-15% de nuestros pacientes con AR. (5) (25)

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de autoanticuerpos en el suero de pacientes con artritis reumatoide según diferentes estudios^a

Autoanticuerpos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Factor reumatoide	65-80%	85%
Anti-péptidos citrulinados	60-80%	95-98%
Anti-RA33	30-35%	96%
Anti-colágeno tipo II	30%	NE
Anti-GPI	15-64%	70%
Anti-BiP	63-73%	65-99%
Anti-calpastatina	5-83%	96%
Anti-ro (SSA)	3-15%	NE
Antifosfolipídicos/anticardiolipina	12-48%	NE
ANCA	0-70%	NE

ANCA: anticuerpos frente a citoplasma de neutrófilos; BiP: *endoplasmic reticulum chaperone binding proteína*; GPI: glucosa-6-fosfato isomerasa; NE: no evaluado.

Los ACPA son, los marcadores serológicos más específicos de la AR, con una especificidad del 98-99% en algunos estudios. Cabe resaltar no obstante que estas especificidades tan altas se obtienen cuando la población con AR se compara con población sana; es decir sólo el 1-2% de los individuos sanos tienen ACPA. No obstante, la especificidad, aun siendo muy alta, es algo inferior cuando se compara con pacientes con otras enfermedades reumáticas que pueden considerarse en el diagnóstico diferencial de la AR, como es el caso de la artritis psoriásica, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren y otras enfermedades sistémicas. (2)

Métodos de determinación de los anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinados: Existen diferentes métodos de determinación de ACPA, la mayoría utilizan una prueba de enzimoimmunoensayo sobre un sustrato antigénico de péptidos cíclicos citrulinados de segunda generación: los denominados CCP2. Estos péptidos citrulinados se obtienen de manera sintética y no tienen homología conocida con ninguna proteína humana. Son los más utilizados en la práctica clínica, con un nivel de sensibilidad superior a la obtenida con los CCP1, donde la secuencia peptídica corresponde a la filagrina humana. Existen diferentes casas comerciales que utilizan la prueba de ELISA para CCP2, con una muy buena correlación entre ellos, sin que existan discrepancias notables. Con el objeto de incrementar la sensibilidad de estas pruebas y explicar mejor el papel patogenético de los ACPA, se ha estudiado la presencia de anticuerpos frente a péptidos citrulinados, naturales o sintéticos, de proteínas humanas que están presentes en la sinovial reumatoide, como la fibrina o la vimentina o formar parte de proteínas bacterianas como la enolasa. (27)

JUSTIFICACIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria, progresiva, potencialmente invalidante y que acorta la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Afecta a la población mundial y en México cuenta con una prevalencia del 2%. Dentro de las causas se ha encontrado una mezcla de factores ambientales, hormonales y genéticos, sin embargo la presencia de HLA ha sido la evidencia más contundente de asociación genética para el desarrollo de la artritis reumatoide, así también la positividad de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados los cuales tienen mayor especificidad para el diagnóstico de la artritis reumatoide y se han visto implicados en mayor severidad y presencia de erosiones, por lo que se requiere identificar si la presencia de alelos de HLA se relacionan con mayor positividad de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados y con ello determinar genéticamente el pronóstico de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los HLA clase I –II en los pacientes con artritis reumatoide y anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados positivo.

Objetivos particulares

Tipificar los alelos HLA clase I-II más frecuentes en pacientes con artritis reumatoide de la población del Hospital Juárez de México.

Identificar los alelos HLA clase I-II en el grupo control (base de datos de donadores de trasplante renal).

Revisar pacientes con artritis reumatoide y niveles positivos de anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados.

METODOLOGÍA

- Tipo de estudio

Observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo y de casos y controles.

- Población

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad

Atendidos en el Hospital Juárez de México en el Servicio de Reumatología

Con diagnóstico de artritis reumatoide, de acuerdo a los criterios ACR/EULAR 2010

Grupo control: donadores sanos del servicio de trasplantes del Hospital Juárez de México

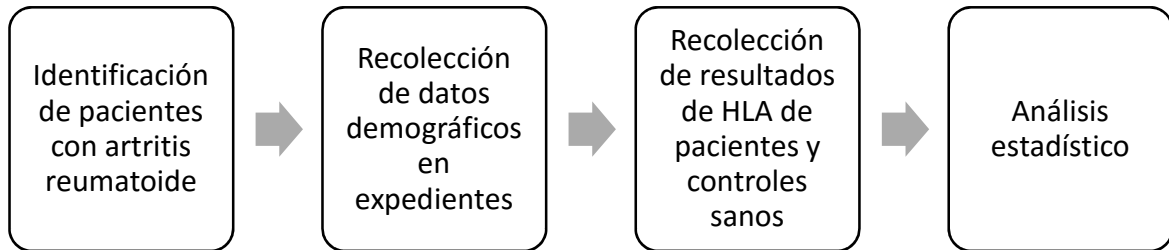
Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 18 años

Coexistencia de enfermedad autoinmune

Otra enfermedad crónica

Procedimiento



Se analizaron expedientes clínicos de pacientes con artritis reumatoide a quienes se realizó determinación de HLA clase I –II en el laboratorio de Histocompatibilidad del Hospital Juárez de México en búsqueda de resultados de anticuerpos contra péptido citrulinados positivos. Posteriormente se obtuvieron datos de reportes de HLA clase I y II de controles sanos así como de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide.

Definición de variables

En la siguiente tabla se define la operacionalización de las variables empleadas en el presente estudio.

Independiente	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual	Definición operacional
Artritis reumatoide	Cualitativa ordinal	Presencia de artritis reumatoide	Con criterios de AR ACR/EULAR 2010	Si
		Ausencia de artritis reumatoide		No
Dependiente	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual	Definición operacional
ACPA	Cuantitativa	+ 20 UI/ml	Anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados	Positivo
	Continua	- 20 UI/ml		Negativo
HLA clase I y II	Cualitativa Nominal	HLA clase I (A* y B*) HLA clase II (DRB1* Y DQB1*)	Presencia de alelos de genes HLA A, HLA B, HLA C, HLA DR, HLA DQ, HLA DP	

Análisis estadístico

Se realizó el estudio de casos y controles utilizando el programa medcalc para determinar la razón de momios -en inglés, odds ratio (OR)- que representa la razón de probabilidades y es utilizada como medida estadística en estudios epidemiológicos transversales, casos y controles, así como metaanálisis. Para obtener el OR se utilizó la siguiente fórmula: $(a/c) / (b/d)$

Siendo:

a: número de pacientes con AR y subtipo de alelo HLA,

b: número de pacientes con AR.

c: número de controles con subtipo HLA y

d: número de controles si HLA

Con los alelos más frecuentes se realizó comparación de la frecuencia entre el grupo de casos y controles, con un intervalo de confianza del 95%. Los resultados obtenidos se incluyeron en tablas y graficas de frecuencia para su análisis.

Interpretación:

OR=1 si no hay asociación entre la presencia del factor y el evento.

OR>1 si la asociación es positiva, es decir si la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento.

OR<1 si la asociación es negativa.

RESULTADOS:

Se incluyeron para el estudio:

Controles: 56 individuos sanos mayores de 18 años (donadores sanos del servicio de trasplantes del Hospital Juárez de México)

Casos: 56 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, de acuerdo a los criterios ACR/EULAR 2010 y tratados en el servicio de reumatología del Hospital Juárez de México.

La estadística descriptiva de los 56 pacientes incluidos en el estudio se presenta en la tabla 5.

Años promedio del diagnóstico de artritis reumatoide: 9 años



La mayoría de los pacientes fueron del género femenino, con edad promedio de 48 años, no fumadoras, con reactantes de fase aguda elevadas al momento del diagnóstico, así como positividad de factor reumatoide y/o ACPA.

Dentro de su última evaluación médica se encontraba la mayoría (33.92%) con actividad moderada y con uso de 2 Fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) (51.78%).

Tabla 6. Características clínicas y de laboratorio de pacientes con AR

Características	Valor	Número de pacientes
Edad promedio	48.2 años	
Genero		
Mujeres	91.07%	51
Hombres	8.92%	6
Tabaquismo		
Positivo	17.85%	10
Negativo	82.14%	46
VSG		
>20	87.5%	49
<20	12.5%	7
PCR		
>0.5	83.9%	47
<0.5	16.07%	9

FR		
< 3LSN (>60)	17.85%	10
>3 LSN (<60)	73.21%	41
ACPA		
< 3 LSN (<105)	7.14%	2
> 3LSN (>105)	92.85%	26
Actividad DAS 28		
Remisión	28.57%	16
Leve	19.64%	11
Moderada	26.78%	15
Severa	3.35%	3
Actividad CDAI		
Remisión	0	0
Leve	5.35%	3
Moderada	7.14%	4
Severa	3.57%	2
Tratamiento		
1 FARME	30.35%	17
2 FARMES	51.78%	29
> 2 FARMES	17.85%	10

Alelos HLA clase I

HLA I	PACIENTES	Fr	CONTROLES	Fr	ODDS RATIO (IC)	P
A*01:01	1	0.89	4	3.57	0.24 (0.02 - 2.21)	0.2
A*01:07	0	0	2	1.78	0.19 (0.009 - 4.13)	0.29
A*01:12	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*02:01	22	19.64	17	15.17	1.36 (0.68 - 2.73)	0.37
A*02:03	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
A*02:122	3	2.6	0	0	7.19 (0.36 - 140.87)	0.19
A*02:135	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*02:50	3	2.6	2	1.78	1.51 (0.24 - 9.23)	0.65
A*02:55	2	1.78	0	0	5.09 (0.24 - 107.24)	0.29
A*02:59	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*03:01	4	3.57	2	1.78	2.03 (0.36 - 11.35)	0.41
A*03:02	2	1.78	2	1.78	1.00 (0.13 - 7.22)	1
A*03:56	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*03:75	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*11:01	3	2.6	5	4.46	0.58 (0.13 - 2.52)	0.47
A*11:04	4	3.57	5	4.46	0.79 (0.20 - 3.03)	0.73
A*11:17	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
A*11:18	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
A*23:01	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
A*24:02	18	16.07	9	8.03	2.19 (0.93 - 5.11)	0.06
A*24:07	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
A*24:19	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*25:01	2	1.78	3	2.67	0.66 (0.10 - 4.03)	0.65

A*25:06	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*26:01	5	4.46	5	4.46	1.00 (0.28 - 3.55)	1
A*26:03	0	0	3	2.67	0.13 (0.007 - 2.72)	0.19
A*26:07	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*29:07	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*30:01	5	4.46	8	7.14	0.60 (0.19 - 1.91)	0.39
A*30:07	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*30:13	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*31:01	5	4.46	8	7.14	0.60 (0.19 - 1.91)	0.39
A*32:01	1	0.89	2	1.78	0.49 (0.04 - 5.54)	0.56
A*33:01	6	5.35	8	7.14	0.73 (0.24 - 2.19)	0.58
A*33:08	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
A*33:19	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*42:07	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*43:01	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
A*62:122	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*66:02	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
A*66:05	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
A*68:01	3	2.6	11	9.82	0.25 (0.06 - 0.93)	0.03
A*68:05	3	2.6	0	0	7.19 (0.36 - 140.87)	0.19
A*68:29	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
A*69:01	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
A*74:01	1	0.89	2	1.78	0.49 (0.04 - 5.54)	0.56
A*74:03	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49

Fr: Frecuencia relativa.

Se observó en los grupos estudiados que de los 56 pacientes se presentaron 112 alelos HLA clase I A y de los 56 controles sólo 109.

ALELOS	PACIENTES	CONTROL
A	112	109
B	112	112
DQ	92	114
DR	111	109

Se obtuvieron alelos presentes tanto en los casos como los controles observando mayor frecuencia en A*02:01 (presente en 22 pacientes con AR y 17 controles sanos), así como A*24:02 (18 pacientes con AR y 17 controles sanos).

HLA I	PACIENTES	Fr	CONTROLES	Fr	ODDS RATIO (IC)	P
B*07:02	5	4.46	5	4.46	1.00 (0.28 - 3.55)	1
B*07:03	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*07:07	1	0.89	2	1.78	0.49 (0.04 - 5.54)	0.56
B*07:13	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*07:19	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*07:36	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*07:69	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*08:01	7	6.25	3	2.6	2.42 (0.61 - 9.61)	0.2
B*08:02	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*08:04	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*08:17	0	0	2	1.78	0.19 (0.009 - 4.13)	0.29
B*13:01	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*14:01	1	0.89	3	2.6	0.32 (0.03 - 3.19)	0.33
B*14:02	3	2.6	5	4.46	0.58 (0.13 - 2.52)	0.47
B*14:05	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*15:01	6	5.35	5	4.46	1.21 (0.35 - F494.09)	0.75
B*15:02	3	2.6	3	2.6	1.00 (0.19 - 5.06)	1
B*15:03	4	3.57	1	0.89	4.11 (0.45 - 37.37)	0.2
B*15:05	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*15:08	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*15:09	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*15:10	6	5.35	7	6.25	0.84 (0.27 - 2.61)	0.77
B*15:11	2	1.78	3	2.6	0.66 (0.10 - 4.03)	0.65
B*15:16	2	1.78	1	0.89	2.01 (0.18 - 22.58)	0.56

B*15:17	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*15:48	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*15:68	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*15:69	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*18:09	2	1.78	1	0.89	2.01 (0.18 - 22.58)	0.56
B*18:14	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*27:01	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*27:02	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*27:03	2	1.78	1	0.89	2.01 (0.18 - 22.58)	0.56
B*27:12	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*27:32	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*35:01	8	7.14	10	8.92	0.78 (0.27 - 2.61)	0.62
B*35:03	2	1.78	3	2.6	0.66 (0.10 - 4.03)	0.65
B*35:05	1	0.89	4	3.57	0.24 (0.02 - 2.21)	0.2
B*35:20	2	1.78	2	1.78	1.00 (0.13 - 7.22)	1
B*35:25	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*35:26	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*38:01	2	1.78	2	1.78	1.00 (0.13 - 7.22)	1
B*38:04	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*39:01	3	2.6	5	4.46	0.58 (0.13 - 2.52)	0.47
B*39:02	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*39:03	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*39:06	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*40:01	2	1.78	1	0.89	2.01 (0.18 - 22.58)	0.56
B*40:02	2	1.78	1	0.89	2.01 (0.18 - 22.58)	0.56

B*40:13	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*40:20	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*40:28	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*41:01	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*42:01	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*42:07	2	1.78	0	0	5.09 (0.2416 - 107.24)	0.29
B*44:02	2	1.78	4	3.57	0.49 (0.08 - 2.73)	0.41
B*44:06	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*44:08	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*45:01	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*46:01	1	0.89	2	1.78	0.49 (0.04 - 5.54)	0.56
B*46:06	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*48:01	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*48:07	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*49:01	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*49:02	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*50:01	0	0	3	2.6	0.13 (0.007 - 2.72)	0.19
B*50:02	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*51:01	3	2.6	2	1.78	1.51 (0.24 - 9.23)	0.65
B*51:15	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
B*52:01	1	0.89	2	1.78	0.49 (0.04 - 5.54)	0.56
B*52:02	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*52:08	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*53:01	1	0.89	2	1.78	0.49 (0.04 - 5.54)	0.56
B*53:04	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1

B*55:04	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*55:35	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*56:01	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*56:06	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
B*56:09	0	0	2	1.78	0.19 (0.009 - 4.13)	0.29
B*78:01	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
B*95:01	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49

Alelos Con mayor frecuencia: B*35:01 (presente en 8 pacientes con AR y 10 controles sanos), B*08:01 (7 pacientes con AR y 3 controles sanos), B*15:01 (6 pacientes con AR y 5 controles sanos) y B*15:10 (6 pacientes con AR y 7 controles sanos).

Alelos HLA clase II

HLA II	PACIENTES	Fr	CONTROLES	Fr	ODDS RATIO (IC)	P
DRB1*01:01	7	6.25	7	6.25	1.00 (0.33 - 2.95)	1
DRB1*01:03	6	5.35	2	1.78	3.11 (0.61 - 15.76)	0.17
DRB1*02:15	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
DRB1*03:01	5	4.46	4	3.57	1.26 (0.32 - 4.82)	1.26
DRB1*03:02	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
DRB1*03:42	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*03:76	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*03:92	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*04:01	20	17.85	26	23.21	0.71 (0.37 - 1.38)	0.32
DRB1*04:12	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49

DRB1*04:15	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
DRB1*07:01	3	2.6	2	1.78	1.51 (0.24 - 9.23)	0.65
DRB1*08:01	9	8.03	6	5.35	1.54 (0.53 - 4.49)	0.42
DRB1*08:04	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
DRB1*08:08	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*08:09	2	1.78	1	0.89	2.01 (0.18 - 22.58)	0.56
DRB1*08:20	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*08:31	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
DRB1*09:01	3	2.6	2	1.78	1.51 (0.24 - 9.23)	0.65
DRB1*09:07	2	1.78	0	0	5.09 (0.24 - 07.24)	0.29
DRB1*09:08	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*10:01	4	3.57	3	2.6	1.34 (0.29 - 6.15)	0.70
DRB1*11:01	1	0.89	4	3.57	0.24 (0.02 - 2.21)	0.2
DRB1*11:02	2	1.78	2	1.78	1.00 (0.13 - 7.22)	1
DRB1*11:05	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
DRB1*11:07	0	0	2	1.78	0.19 (0.009 - 4.13)	0.29
DRB1*13:01	3	2.6	1	0.89	3.05 (0.31 - 29.82)	0.33
DRB1*13:03	1	0.89	2	1.78	0.49 (0.04 - 5.54)	0.56
DRB1*13:05	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
DRB1*13:08	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*13:126	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*13:19	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*13:31	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*14:01	9	8.03	1	0.89	9.69 (1.20 - 77.89)	0.03
DRB1*14:02	5	4.46	8	7.14	0.60 (0.19 - 1.91)	0.39

DRB1*14:10	3	2.6	6	5.35	0.18 (0.05 - 0.64)	0.008
DRB1*14:57	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*14:63	1	0.89	0	0	3.02 (0.12 - 75.10)	0.49
DRB1*15:01	2	1.78	4	3.57	0.49 (0.08 - 2.73)	0.41
DRB1*16:01	6	5.35	8	7.14	0.73 (0.24 - 2.19)	0.58
DRB3*01:01	1	0.89	1	0.89	1.00 (0.06 - 16.18)	1
DRB3*01:03	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
DRB4*01:01	2	1.78	1	0.89	2.01 (0.18 - 22.58)	0.56
DRB4*01:03	0	0	2	1.78	0.19 (0.009 - 4.13)	0.29
DRB5*01:01	0	0	5	4.46	0.08 (0.004 - 1.59)	0.09

HLA II	PACIENTES	Fr	CONTROLES	Fr	ODDS RATIO (IC)	P
DQB1*02:01	5	4.46	13	11.6	0.35 (0.12 - 1.03)	0.05
DQB1*03:01	32	28.57	31	27.67	1.04 (0.58 - 1.87)	0.88
DQB1*03:02	13	11.6	20	17.85	0.60 (0.28 - 1.28)	0.18
DQB1*03:03	9	8.03	6	5.35	1.54 (0.53 - 4.49)	0.42
DQB1*04:01	8	7.14	12	10.7	0.64 (0.25 - 1.63)	0.35
DQB1*04:03	3	2.6	2	1.78	1.51 (0.24 - 9.23)	0.65
DQB1*04:AB	0	0	1	0.89	0.33 (0.01 - 8.19)	0.49
DQB1*05:01	11	9.82	12	10.7	0.9 (0.38 - 2.15)	0.82
DQB1*06:01	5	4.46	12	10.7	0.38 (0.13 - 1.14)	0.08
DQB1*06:02	0	0	5	4.46	0.08 (0.004 - 1.59)	0.09
DQB1*06:29	4	3.57	0	0	9.33 (0.49 - 175.40)	0.13
DQB1*06:51	2	1.78	0	0	5.09 (0.24 - 07.24)	0.29

De los pacientes con HLA clase II se presentaron con mayor frecuencia relativa:

DRB1*04:01 (20 pacientes con AR y 26 controles sanos)

DRB1*08:01 (9 pacientes con AR y 6 controles sanos)

DRB1*14:01 (9 pacientes con AR y 1 control sano)

DRB1*01:01 (7 pacientes con AR y 7 controles sanos)

DRB1*16:01 (6 pacientes con AR y 8 controles sanos)

Así como:

DQB1*03:01 (32 pacientes con AR y 31 controles sanos)

DQB1*03:02 (13 pacientes con AR y 20 controles sanos)

DQB1*05:01 (11 pacientes con AR y 12 controles sanos)

DQB1*03:03 (9 pacientes con AR y 6 controles sanos)

Los siguientes alelos HLA clase I y II mostraron Odds ratio con una p significativa:

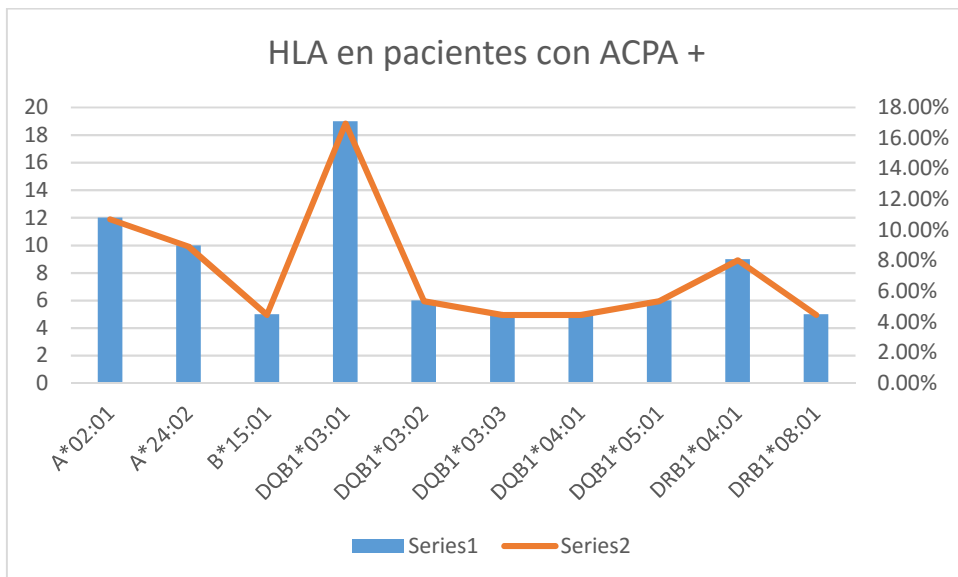
HLA	PACIENTES	Fr	CONTROLES	Fr	ODDS RATIO (IC)	P
A*68:01	3	2.6	11	9.82	0.25 (0.06 - 0.93)	0.03
DQB1*02:01	5	4.46	13	11.6	0.35 (0.12 - 1.03)	0.05
DRB1*14:01	9	8.03	1	0.89	9.69 (1.20 - 77.89)	0.03
DRB1*14:10	3	2.6	6	5.35	0.18 (0.05 - 0.64)	0.008

Encontrándose en pacientes con ACPA positivos con las siguientes frecuencias:

	n =28				
ACPA +		A*68:01	DQB1*02:0	DRB1*14:0	DRB1*14:1
			1	1	0
<100	3	0	0	2	0
101-500	21	1	1	2	1
>501	4	1	0	0	0
	TOTAL	2 (7.14%)	1 (3.57%)	4 (14.28%)	1 (3.57%)
		OR 0.34	OR 0.13	OR 8.53	OR 0.32
		IC (0.07 - 1.59)	IC (0.01- 1.08)	IC (0.93 - 78.29)	IC (0.03 - 2.73)
		P 0.17	P 0.06	P 0.05	P 0.29

Pacientes con ACPA positivos y frecuencia de HLA

A*02:01	12	10.71%
A*24:02	10	8.92%
B*15:01	5	4.46%
DQB1*03:01	19	16.96%
DQB1*03:02	6	5.35%
DQB1*03:03	5	4.46%
DQB1*04:01	5	4.46%
DQB1*05:01	6	5.35%
DRB1*04:01	9	8.03%
DRB1*08:01	5	4.46%



DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad que es el resultado de la interacción entre la genética y factores ambientales que conducen a respuesta inmune innata y adaptativa y a la inflamación sistémica.

La prevalencia mundial de la AR es del 1%, en México del 1.6%, la cual varía según la región geográfica lo que se ha corroborado al encontrar en ciertas poblaciones de indios americanos, como el Pima prevalencias hasta del 5% y los indios Chippewa hasta del 7%.

La contribución genética a la susceptibilidad de la AR se ve reflejada tanto en grupos familiares como en gemelos monocigóticos. La mayoría de los genes implicados en la predisposición al desarrollo de la AR se localizan en los loci del HLA DR. Se ha documentado la asociación entre los polimorfismos de los alelos HLA clase I y II con la susceptibilidad de desarrollar, proteger o permanecer neutrales en las enfermedades autoinmunes.

La importancia de encontrar factores genéticos asociados con la artritis reumatoide radica en la contribución a la comprensión de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, su posible aplicación clínica como marcadores de riesgo, diagnóstico, pronóstico, e incluso, blanco terapéutico. Mapeos genéticos llevados a cabo en diversas poblaciones en busca de loci y genes candidatos han identificado la región HLA como aquella con mayor evidencia de ligamento. Sin embargo, su fracción etiológica corresponde sólo a un tercio de la susceptibilidad genética de la enfermedad. Esto indica que genes diferentes al HLA también están implicados en la susceptibilidad a desarrollar artritis reumatoide. En Latinoamérica, los alelos HLA-DRB1*0404 y TNF -308A han sido asociados de manera uniforme con la artritis reumatoide.

En este trabajo sobre alelos HLA clase I y II expresados en 56 pacientes con artritis reumatoide de los cuales se identificaron 28 con ACPA positivos y 56 controles sanos del HJM. De los 56 pacientes con AR solo presentaron ACPA positivos en 28 de ellos, el resto cumplía criterios ACR 2010 para artritis reumatoide por contar con FR positivo sin embargo se desconoce si pudieran ser ACPA negativos ya que no se les realizó esta determinación.

En los pacientes con AR se observó un incremento considerable en la frecuencia del alelo HLA DRB1*14:01 con OR de 9.69 y p 0.03; y una asociación negativa ante la presencia de alelos HLA clase II: DRB1*14:10, DQB1*02:01 y HLA de clase I A*68:01 comparándose con los controles, sin embargo en la población de pacientes con AR el HLA DRB1 03:01 se observó con mayor prevalencia (16.96%).

En el grupo de pacientes con ACPA positivos los alelos: A*02:01, A*24:02, B*15:01, DQB1*03:0, DQB1*03:02, DQB1*03:03, DQB1*04:01, DQB1*05:01, DRB1*04:01 y DRB1*08:01 fueron los más frecuentes encontrados.

En otros trabajos se ha observado la frecuencia de alelos varía entre las poblaciones coincidiendo mayor susceptibilidad para el desarrollo de AR los alelos HLA-DRB1*01, -DRB1*04, -DRB1*13 y -DRB1*15.

Debiéndose tomar en cuenta la distribución de los alelos geográficamente ya que las asociaciones entre alelos, características del sistema HLA, dependen del grado de mestizaje de una población.

En cuanto a los ACPA positivos en pacientes con AR se comportan de manera totalmente distinta de los que tienen ACPA negativas, tanto desde el punto de vista genético (asociación con HLA-DR, PTPN22), epidemiológico (asociación con tabaquismo), de evolución clínica (mayor progresión de daño estructural) o de comorbilidades (mayor número de complicaciones cardiovasculares y mortalidad), por lo que podría ser un área a investigar en futuros estudios en la población mexicana.

CONCLUSIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica y de curso variable donde un gran número de factores genéticos puede influir en el curso de la enfermedad.

La identificación de factores de susceptibilidad genética para la artritis reumatoide requiere un enfoque multidisciplinario (reumatólogos, biólogos así como especialistas en estadística y bioinformática) y esta puede producir muchos beneficios, al abrir nuevas posibilidades terapéuticas, vías de diagnóstico y pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Willemze A, Toes RE, Huizinga TW, Trouw LA. New biomarkers in rheumatoid arthritis. *The Journal of Medicine*. 2012 November; 70(9).
2. Bakker MF, Cavet G, Jacobs JW, Bijlsma JW, Haney DJ, Shen Y. Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(1692-1697).
3. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* . 2013 March; 9(141-153).
4. Peláez-Ballestas I1, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011; 38.Suppl 86(3–6).
5. Firestein, G. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In Firestein G BRGSMIOJ. *Kelley's, Textbook of Rheumatology*.: Saunders; 2012. p. 1059-1108.
6. Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23(37-48).
7. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two part. *N Eng J Med*. 2000 September; 343(702-709).
8. López-Martínez A, et al. Función biológica del complejo principal de histocompatibilidad. *Rev Invest Clin*. 2005 Marzo-Abril; 57 (2)(132-141).
9. Barquera R. El papel de la genética de poblaciones en la inmunología. *Gaceta Medica de Mexico*. 2012; 148(52-67).
10. Sánchez-Pernaute O. Las terapias epigenéticas, más allá de los biológicos. *Reumatol Clin*. 2010; 6(6)(306–310).
11. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N Eng J Med*. 2000 September; 343(782-787).
12. 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).

13. Vasanth k, Nalini G, Rajasekhar G. Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J. Genet.* 2014; 93(597-605).
14. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ.* 2012 July; 345(e4230).
15. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med.* 2009 September; 27 (5)(351-357).
16. Snir O, Widhe M, Hermansson M, von Spee C, Lindberg J, Hensen S, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010 January; 62(44-52).
17. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M, et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010 January; 233(34-54).
18. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004 February; 50 (2)(380-386).
19. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, van der Linden MP, Janssen GM, van Veelen PA, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 October; 108 (42)(17372–17377).
20. Nissim A, Winyard PG, Corrigan V, Fatah R, Perrett D, Panayi G, et al. Generation of neoantigenic epitopes after posttranslational modification of type II collagen by factors present within the inflamed joint. *Arthritis Rheum.* 2005 December; 52 (12)(3829-3838).
21. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 May; 21 (3)(279-283).
22. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum.* 1999 May; 42(910-917).

23. Sánchez-Ramón S, et al. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin.* 2011. ; 6 (S3)(S20–S24).
24. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 July; 33(551-558).
25. Sanmartí R, Gómez-Puerta JA. Biomarcadores en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011; 6(S3)(S25–S28).
26. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011; 6(S3)(S33–S37).
27. Balandraud N, Picard C, Reviron D, Landais C, Toussirot E, et al. HLA-DRB1 Genotypes and the Risk of Developing Anti Citrullinated Protein Antibody (ACPA) Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE.* 2013 May; 8(5)(e64108).
28. Davis JM 3rd, Matteson EL. My treatment approach to rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc.* 2012 July; 87(7)(659-673).
29. Farheen K, Agarwal SK. Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2011 November; 17(9-b)(S9-S13).
30. Rosengren S, Hoffman HM, Bugbee W, Boyle DL. Expression and regulation of cryopyrin and related proteins in rheumatoid arthritis synovium. *Ann Rheum Dis.* 2005 October; 64(708–714).
31. Harney S, Wordsworth B. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatoid arthritis genetics.* 2002 September; 60(465-473).
32. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester G. Rheumatoid factor revisited. *Current Opinion in Rheumatology.* 2004; 16(246-253).
33. Renaudineau Y, et al. Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity.* February 2005; 38(1)(11–16).