



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**Asociación entre artritis
reumatoide con atopia y la
gravedad de la enfermedad
determinada por ultrasonido
musculoesquelético**

[TESIS]

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. RICARDO FRANCISCO LÓPEZ SUÁREZ



TUTOR-DIRECTOR DE TESIS Y/O
ASESOR(ES) PRINCIPAL(ES)

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS
DRA. LUCIA VERÓNICA MAYA PIÑA
DR. RICARDO ARIEL SABIDO SAURI
DRA. CRISTINA HERNÁNDEZ DÍAZ

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO - 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

1.- MARCO TEÓRICO.....	3
1.1.-INTRODUCCIÓN	3
1.2.- EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.3.- FISIOPATOLOGIA.....	4
1.4.- DIAGNÓSTICO	9
1.5.- ASOCIACIÓN ENTRE ATOPIA, ARTRITIS REUMATOIDE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD	10
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
2.1.- JUSTIFICACIÓN	13
2.2.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2.3.- OBJETIVOS.....	14
2.3.1 OBJETIVO GENERAL	14
2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3.4.- HIPOTESIS.....	14
3.- METODOLOGÍA.....	15
3.1.- TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	15
3.2.- POBLACIÓN Y CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	15
3.3.- OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	15
3.3.1 VARIABLE DEPENDIENTE.....	15
3.3.2 VARIABLE INDEPENDIENTE	16
3.3.3 OTRAS VARIABLES.....	16
3.4 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	17
3.5 ANALISIS ESTADÍSTICO	18
3.6 RECURSOS	19
3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
3.8 ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....	19
4.- RESULTADOS	20
4.1 DESCRIPTIVOS	20
4.2 ANALÍTICOS	23
5.- DISCUSIÓN.....	28
6.- CONCLUSIONES	29
7.- BIBLIOGRAFÍA.....	30

1.- MARCO TEÓRICO

1.1.-INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, autoinmune, sistémica, dirigida principalmente hacia la membrana sinovial manifestándose como poliartritis simétrica, se caracteriza por presencia de anticuerpos contra inmunoglobulina G (IgG) conocido como factor reumatoide (FR) y contra proteínas citrulinadas, conocido como anticuerpos anti-péptido citrulinado (ACPA).¹

El término alergia fue introducido en 1906 por un pediatra vienés, mientras que atopia fue introducido en 1923 para referirse a un estado de predisposición a desarrollar enfermedades alérgicas. Atopia es la predisposición a una respuesta inmunológica a diversos antígenos/alergenos, que conlleva a diferenciación y sobreproducción de inmunoglobulina E (IgE) lo que se traduce a reacciones de hipersensibilidad. Las principales manifestaciones de atopia son asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis atópica y alergia a alimentos. Otras manifestaciones son conjuntivitis alérgica, alergia a fármacos, urticaria, angioedema y shock anafiláctico.²

1.2.- EPIDEMIOLOGÍA

La AR es la segunda enfermedad reumática más frecuente en México, con una prevalencia de 1.6% de forma general; 0.85% para hombres, y 2.09% para mujeres. Yucatán es el estado con la mayor prevalencia del país en 2.8%³.

Aproximadamente un 20% de los niños desarrollan dermatitis atópica. La mitad dentro del primer año de vida. La mayoría de los pacientes mejora durante la infancia o adolescencia temprana; sin embargo, un 25% continúan con eczema durante la adultez, con recaídas después de varios años libre de síntomas. Un 30% de estos niños desarrollan alergia a la comida. Apenas un 3-5% de la población tiene verdadera alergia a los alimentos; la anafilaxia ocurre en menos de 0.1%. Los alimentos más comúnmente involucrados son: leche de vaca, huevo, nueces, pescado y mariscos. En niños mayores, puede desarrollarse alergia al trigo y frutas frescas; en adultos, a las nueces y mariscos. Las sibilancias recurrentes afectan al 30% de los niños, pero el asma persistente únicamente un 10%; 5% en adultos. Se encuentra atopia en el 75% de los niños asmáticos, pero únicamente en 50%

de los adultos. Los alérgenos más frecuentes a los cuales están sensibilizados son al polvo, cucarachas y pelaje de animales. El 40% de niños con asma tienen dermatitis atópica, y el 80% rinoconjuntivitis alérgica. Ésta última afecta al 20% de la población occidental. Es más frecuente en personas de 20 a 40 años. Los alérgenos más comunes son: césped, polen de árbol, polvo y pelaje de animales⁴.

El estudio COMORA, un estudio internacional realizado con 4586 pacientes con AR evaluó las principales comorbilidades en esta enfermedad. La prevalencia varió entre diferentes países; sin embargo, se encontró que de forma global un 7% de los pacientes presentan asma (siendo la segunda comorbilidad más frecuente después de la depresión). No se reportó la prevalencia de otras enfermedades atópicas o alergias de algún tipo⁵. Sin embargo, un estudio reciente reporta que la prevalencia de alergia en AR no es superior a sus controles. El estudio de casos y controles incluyó 3515 pacientes con AR y se comparó con 5429 controles emparejados. Se reportó que el 30% de los casos de AR y 29% de los controles presentaron al menos un episodio de alergia. El 6% de los pacientes con AR y el 7% de los controles reportaron dos alergias y el 4% en ambos grupos 3 o más⁶. Cuando se compara por características demográficas, no se encontró diferencia de atopia en pacientes con AR por sexo ni por duración de la enfermedad. Por otro lado, se encontró que pacientes que desarrollan la atopia antes que la AR tuvieron un HAQ modificado (mHAQ) más bajo (menor discapacidad) que aquellos que desarrollaron AR antes que la atopia ($p=0.03$)⁷ lo que podría traducirse en que la atopia podría tener un papel en la gravedad de la enfermedad. Otro estudio con 204 pacientes con AR, 259 con espondilitis anquilosante (EA) y 225 con osteoartritis (OA) y 225 pacientes sanos reportó que no existen diferencias de enfermedades atópicas entre los 3 grupos de enfermedades reumáticas, excepto para rinoconjuntivitis alérgica (RCA) en EA. Sin embargo, comparado con OA, los pacientes con AR tienen mayor riesgo de RCA (OR 2.14) y dermatitis atópica (OR 3.45)⁸.

1.3.- FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología de la AR está influenciada por factores genéticos, epigenéticos y ambientales. El principal componente genético que predispone a los pacientes a padecer AR son las variantes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Diferentes alelos

de HLA podrían favorecer diferentes fenotipos de la enfermedad; siendo el gen HLA-DRB1 (DR4 y DR1) uno de los más fuertemente asociados al desarrollo de AR contribuyendo al menos un 30% de la carga genética de la enfermedad⁹. Un estudio detectó que hasta un 42.95% de los pacientes con AR presentan HLA-DR4 ($p<0.01$) y es factor de riesgo para desarrollar ACPA positivos ($p<0.01$)¹⁰. Estos alelos poseen una secuencia conocida como epítoto compartido¹¹. Así mismo, polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) no HLA podrían alterar la producción de interleucinas (IL)¹².

Los principales modificaciones epigenéticas incluyen metilación del ADN, modificación de las proteínas de las histonas y cambios en la expresión de genes por microARN (miARN). Los miARN se unen a la porción 3' del ARN mensajero (mARN) inhibiendo de esa forma la transcripción de proteínas que participan en la inflamación, apoptosis y tolerancia inmunológica. Así mismo el miARN puede regular los niveles de metaloproteinasas (MMPs), los cuales pueden participar en el proceso de erosión ósea. La hipermetilación o hipometilación afecta la ultraestructura del ADN exponiendo u ocultando genes favoreciendo su transcripción o represión. Así mismo, la modificación de las proteínas de las histonas altera la forma en la que el ADN interactúa con ellas. La importancia del fondo genético se refleja en una concordancia del 15% en gemelos y una heredabilidad aproximada del 66%.¹³

Los factores ambientales propuestos como *triggers* de AR son tabaquismo, contaminantes del aire, dieta, obesidad e infecciones. Un metaanálisis que analizó 16 artículos reportó para hombres que fumaron un OR 1.76 o que fuman un OR 1.87, mientras que para mujeres que fuman un OR 1.31 y que fumaron un OR 1.27 para el desarrollo de AR. Cuando el índice tabáquico fue ≥ 20 paquetes/años el OR se elevó hasta 2.31¹⁴. Un estudio de casos y controles realizado con pacientes con AR fumadores y no fumadores evaluó diferentes parámetros de severidad. Encontró que los pacientes que no fuman tenían una mejor evaluación global de paciente ($p=0.01$), menos articulaciones inflamadas ($p<0.001$) y menos dolorosas ($p=0.05$); sin embargo, no se encontró diferencias significativas en el score CDAl ni en el valor de Proteína C Reactiva (PCR)¹⁵. El estudio CAMERA-II comparó a los 24 meses pacientes con AR temprana fumadores y no fumadores a quienes se les inició tratamiento

con metotrexato (MTX). Se encontró que el tabaquismo se asocia con valores de DAS28 más altos que los no fumadores ($p < 0.01$)¹⁶. Se ha encontrado asociación entre contaminantes ambientales y ocupacionales en la patogénesis de la AR. Un estudio de casos y controles sueco encontró que la exposición a polvo de textiles y animales incrementa el riesgo de desarrollar AR de manera dosis-dependiente con un OR de 1.2 a 1.6 con el transcurso de los años¹⁷. Para eliminar la variable confusora de la carga de endotoxinas en el polvo, se realizó un modelo animal murino en los que los ratones fueron expuestos a polvo proveniente de jaulas de cisnes, los cuales fueron cultivados, esterilizados y filtrados para endotoxinas, determinando la cantidad de inóculo de las mismas. Se encontró que los ratones expuestos a dichos polvos tuvieron scores de artritis superiores y densidad mineral ósea menor a aquellos tratados con solución salina ($p < 0.05$)¹⁸. Un estudio realizado en 888 pacientes con AR encontró que aquellos con actividad moderada-alta por DAS28 fueron expuestos de forma más frecuente a contaminantes del ambiente, con mayores concentraciones que aquellos en actividad baja o remisión. Así mismo, también presentaron valores de PCR superiores y mayor reactivaciones que los controles¹⁹. Diversas infecciones bacterianas y virales se han asociado con riesgo de AR. *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Prevotella* spp se han encontrado en etapas preclínicas de AR. Un metaanálisis reciente que incluyó 13 estudios con un total de 706,611 pacientes con periodontitis y 349,983 controles encontró un OR de 1.69 ($p < 0.0001$) de desarrollar AR²⁰. Un estudio que comparó la microbiota subgingival de pacientes sanos, ACPA positivos sin AR, y AR temprana encontró mayor población de *P. gingivalis* en el grupo ACPA positivo comparado con los controles ($p < 0.05$) así como otras alteraciones de phylum, genus y especie²¹ sugiriendo un papel de la disbiosis oral en la patogénesis de la AR ya que algunas de estas bacterias juegan un papel en la citrulinación.

Las fases del desarrollo de la AR se pueden dividir en preclínicas en las que un paciente genéticamente susceptible desarrolla autoinmunidad y por lo tanto está en riesgo de desarrollar AR clínica, la cual a su vez se divide en temprana y tardía. Las fases preclínicas pueden empezar desde años antes de las primeras manifestaciones. En esta etapa se ha identificado que los diferentes *trigger* (tabaquismo, *P. gingivallis*, etc), promueven

citrulinación de proteínas (conversión de arginina a citrulina) mediado por las peptidil arginina deaminasa (PADI). Se ha establecido que PADI-4 y varios de sus polimorfismos tienen fuerte asociación con el desarrollo de AR.²² Estos péptidos aberrantes funcionan como antígenos y se unen al CMH en células presentadoras de antígenos para posteriormente ser presentados a las células T que estimulan a los linfocitos B a producir auto anticuerpos incluyendo FR y ACPA. Estos se pueden detectar hasta 10 años antes del inicio de los síntomas²³.

La AR temprana se caracteriza por infiltrado mononuclear (linfocitos CD4+ y macrófagos) en la membrana sinovial. Se ha detectado expansión de plasmablastos, sobre todo aquellos que producen ACPA IgA en las mucosas. Los leucocitos secretan además diversas citocinas con efectos paracrinos y autocrinos que controlan diferenciación, activación, migración y supervivencia celular. La población celular predominante es la de células T con fenotipo Th1, por lo que el perfil de citocinas corresponde a interferón gamma (IFN γ), IL-2 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)²⁴. Este último, a su vez, estimula la producción de IL-1, IL-6 y factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF)²⁵.

El daño ocasionado por la AR es más probable que suceda dentro de los dos primeros años de la enfermedad, afectando principalmente articulaciones sinoviales periféricas de manos y pies como las metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), metatarsofalángicas (MTF) y rodillas. Algunas otras son menos afectadas como las coxofemorales. La membrana sinovial en la AR se vuelve hiperplásica, hipertrófica y adquiere un fenotipo invasor con la capacidad de destruir tejido óseo adyacente. Esto es mediado por un desbalance entre osteoclastos y osteoblastos. Los pacientes con FR y ACPA positivo tienen más erosiones que aquellos que no, y sobre todo aquellos con títulos altos. Un estudio realizado en 238 pacientes evaluó el perfil de anticuerpos y el número y tamaño de las erosiones en MCF 2, 3 y 4. Los pacientes con ACPA+ y FR+ tuvieron mayor número de erosiones ($p=0.017$) y más grandes ($p=0.010$).²⁶ Esto demuestra que la presencia de anticuerpos tiene mayor riesgo de progresión radiográfica de la enfermedad y que tienen un papel aditivo incluso con otros autoanticuerpos.

Se ha reportado que los sinoviocitos tipo fibroblasto, en la membrana sinovial, producen abundante RANKL, el cual se une a su receptor en los osteoclastos y así aumentando la resorción ósea²⁷. Por otro lado, la función de osteosíntesis por los osteoblastos se ve comprometida por la inflamación mediada por TNF α , hipoxia y pH bajo en la articulación inflamada²⁸.

Los mecanismos fisiopatológicos de la dermatitis atópica (DA) incluyen reacciones de hipersensibilidad tipo I (mediados por IgE), respuesta inmune exagerada mediada por el fenotipo celular Th2, deficiencia de la barrera epidérmica, así como disbiosis de la piel. El principal factor de riesgo de DA es la historia familiar de atopia (OR 1.5) especialmente de DA (OR 3-5); gemelos homocigotos tienen una concordancia 3 veces mayor que los heterocigotos.²⁹ Otros factores de riesgo identificados son ambiente urbano, luz UV, climas secos, exposición repetida de antibióticos antes de 5 años, y tabaquismo, infecciones y mascotas. Un metaanálisis de 86 estudios observacionales encontró un OR 1.87 de desarrollar DA en pacientes fumadores y un OR 1.06 en fumadores pasivos.³⁰ La exposición a contaminantes ambientales (dióxido de nitrógeno) en la etapa gestacional y los primeros años de vida se correlacionó con un incremento en la incidencia de DA durante el preescolar³¹. La filagrina (FLG) es una proteína que se une al citoesqueleto, facilitando la formación de corneocitos, los cuales conforman la capa superficial de la epidermis. Las mutaciones en el gen de FLG es la alteración genética más importante para desarrollar DA, así mismo causa predisposición de desarrollar asma, rinitis alérgica, alergia a la comida y rinoconjuntivitis³².

Entre los mecanismos de disfunción de barrera están la deficiencia de FLG, pero también el ciclo prurito-rascado, o disminución de la expresión de proteínas de barrera estructural o lípidos mediado por la respuesta inmunológica Th2 por las IL-4, IL-12 y IL-33. Esto provoca que la piel, incluso la aparentemente sana, tenga cambios en el pH y en su capacidad de retención de agua lo que a su vez causa permeabilidad incrementada a otras sustancias químicas. También se ha documentado una colonización por *S Aureus*.³³

La piel lesionada en la DA muestra un infiltrado por células T CD4+ y células dendríticas incluyendo células de Langerhans (CL) que promueve una presentación de antígenos incrementada. La respuesta inflamatoria tiene un patrón Th2 con incremento en la producción de IL-4, IL-10 e IL-13. También se ha observado respuesta celular mediada por Th1 y Th17; sin embargo, no se ha demostrado su papel en la enfermedad, aunque se cree participa en las fases crónicas. Las interleucinas producidas por Th2 tienen un efecto en la producción y expansión clonal de IgE por células B mediado por las vía de transducción y activación de transcripción (STAT)³⁴. La porción FC se une a su receptor de alta afinidad en mastocitos y células basófilas para producir liberación de péptidos vasoactivos como histamina, prostaglandinas y factor de activador de plaquetas, leucotrienos, quimiocinas y otras interleucinas³⁵.

1.4.- DIAGNÓSTICO

Existen múltiples criterios de clasificación para AR. Los más recientes son los del American College of Rheumatology (ACR) publicados en el 2010. Estos criterios tienen la ventaja de reconocer la enfermedad en sus etapas tempranas comparados con los de 1987. Se aplican a pacientes que tengan al menos una articulación con sinovitis que no sea explicada por otra causa y obtenga un score >6/10 puntos en los dominios de compromiso articular, serología (FR, ACPA), reactantes de fase aguda [Velocidad de sedimentación globular (VSG) y PCR] y duración menor o mayor de 6 semanas.³⁶

Parte fundamental de la evaluación de pacientes con AR es la medición de la actividad y de la progresión de la enfermedad. La actividad se mide mediante varios scores entre los que encontramos el Disease Activity Score 28-joints (DAS28), Clinical Disease Activity Index (CDAI) y el Simple Disease Activity Index (SDAI) que se basan en el conteo articular de 28 articulaciones inflamadas y dolorosas, la evaluación global del paciente y el médico y los reactantes de fase aguda (VSG y PCR). Sin embargo, la progresión de la enfermedad suele realizarse mediante la evaluación, principalmente, de las erosiones encontradas en las radiografías. El primer método desarrollado por Sharp y cols en 1971 evaluaba las erosiones y la disminución del espacio articular.³⁷ Posteriormente aparecieron los sistemas de Larsen, Sharp modificado, Kaye, y van der Heijde; siendo este uno de los más utilizados.³⁸

Recientemente se ha postulado el ultrasonido musculoesquelético como una de las herramientas clave para la evaluación de pacientes con AR. El Ultrasound Score for erosions (USSe) evalúa 6 articulaciones de forma bilateral y las gradas de 0 a 4 de la siguiente manera: grado 0 = sin erosiones; grado 1 = una erosión <2mm, grado 2 = una erosión >2mm y <3mm, o no más de 2 erosiones 2mm; grado y grado 3 = una erosión >3mm o múltiples erosiones. El total del USSE es la suma de los grados de todas las erosiones, con un rango de 0 a 90. Un estudio comparó la correlación entre el score de van der Heijde y el USSe con buenos resultados para manos ($r=0.58$, $p<0.001$) y pies ($r=0.67$, $p<0.001$), y global ($r=0.68$, $p<0.001$)³⁹.

No existen criterios para diagnóstico de atopía. Se han propuesto varios criterios diagnósticos para DA; sin embargo, no existe un *gold estándar*. En 1980 se proponen los criterios de Hafni y Rajka; que posteriormente fueron revisados en 1997. En 1990 se propone los siguientes criterios para DA: prurito, compromiso de pliegues cutáneos, asma, rinoconjuntivitis, xerosis, eczema visible en zonas flexoras, inicio antes de 2 años. La combinación de prurito + 1 síntoma proporciona una S=56% y E=83%, prurito + 2 síntomas proporcionan S=27% y E=93%, mientras que prurito + 3 síntomas ofrecen una S=9.1% y E=98%.⁴⁰ Otros criterios diagnósticos disponibles son los de Reino Unido (UK) y los criterios del milenio. Un estudio de validación de los criterios del milenio determinó para estos una S=81.8% y E=98.8% comparado con una S=97.7% y E=72.9% para los criterios de UK y una S=100% y E=48.8% para los criterios de Hanif y Rajka⁴¹.

Existen diversos marcadores para determinar atopía. Los niveles séricos de inmunoglobulina E (IgE), recuento de eosinófilos periféricos y prueba cutánea de Prick⁴². La atopía en países industrializados es la principal causa de hipereosinofilia definida como un conteo de eosinófilos periféricos $\geq 500/\text{mm}^3$ ⁴³.

1.5.- ASOCIACIÓN ENTRE ATOPIA, ARTRITIS REUMATOIDE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

Diversos estudios han demostrado asociación entre atopía y AR. Un estudio realizado en 1,023 pacientes con AR encontró un OR de 1.38 ($p<0.001$) para desarrollar AR en pacientes con asma. En pacientes con cualquier tipo de alergia el OR fue de 1.30 ($p<0.001$); alergia a

alimentos con un OR de 1.38 ($p < 0.01$).⁴⁴ Otro estudio realizado en Taiwán con 170,570 pacientes con enfermedades alérgicas, se compararon con 170,238 sin enfermedades alérgicas. Los pacientes con alergia tuvieron un Hazard Ratio (HR) de 1.24, de los cuales los pacientes con asma tuvieron un HR de 1.97; rinitis con un HR 1.48 y DA con un HR 1.46. En pacientes con más de una enfermedad atópica el riesgo de desarrollar AR fue de HR 1.98⁴⁵. Un estudio sueco⁴⁴ reportó un OR de 1.37 de riesgo para desarrollar AR en pacientes con alergia a animales; un OR 1.46 para aquellos con ACPA positivo, pero para ACPA negativo no fue estadísticamente significativo. En pacientes ACPA negativo únicamente la DA alcanzó un OR 1.32 estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

La eosinofilia en pacientes con enfermedades reumáticas es rara, aunque se ha descrito en AR, dermatomiositis, esclerosis sistémica y síndrome de Sjögren. Se ha sugerido que la eosinofilia puede estar asociado a un peor pronóstico en pacientes con AR. La cohorte ESPOIR, con 804 pacientes con artritis inflamatoria de menos de 6 semanas de duración reportó eosinofilia en 3.2%, con una media de $637.7 \pm 107/\text{mm}^3$. De los pacientes con eosinofilia, un 23.1% se atribuyó a atopia. Después de 3 años, los pacientes con eosinofilia tuvieron scores en mHAQ más altos que aquellos sin eosinofilia ($p = 0.004$), mayor puntaje en la escala visual análoga (EVA) y rigidez articular matutina más intensa ($p = 0.02$) que aquellos sin eosinofilia⁴⁶. Incluso se ha reportado un caso de un paciente con AR seronegativa que desarrollo hipereosinofilia y seroconversión para ACPA⁴⁷. Otro estudio reportó la presencia de eosinofilia en AR en un 7.6%. La presencia de eosinofilia en AR nos obliga a descartar vasculitis o reacciones farmacológicas⁴⁸. Estudios más recientes dirigidos a identificar las causas de hipereosinofilia en enfermedades reumáticas determinó que el 40.8% de los pacientes con hipereosinofilia y una enfermedad reumática tenían AR, seguido de EGPA en un 10.5%. El 3.5% de los pacientes tenían una forma primaria, mientras que el 91.8% secundario a otra etiología y 4.7% idiopático. El 61.2% se atribuyó a medicamentos, 11.5% a enfermedades alérgicas, y 9.4% a Poliangiitis Granulomatosa con Eosinofilia (EGPA). El tratamiento con MTX fue la causa de eosinofilia en un 28.8% de los casos inducidos por drogas⁴⁹.

Clásicamente, la literatura reporta que las enfermedades autoinmunes, incluyendo la AR, son mediadas por un perfil de linfocitos T Th1, mientras que las enfermedades alérgicas son mediadas por el perfil Th2. Se ha aceptado previamente que estos dos subgrupos son mutuamente excluyentes. Se creía que los pacientes con enfermedades autoinmunes estaban protegidos de desarrollar alergia; esto se conoce como el paradigma Th1/Th2. Sin embargo, se ha encontrado evidencia de que en enfermedades atópicas como asma y en las pruebas cutáneas de Prick, también hay participación de los fenotipos Th1.⁵⁰

Se han identificado otros elementos que participan en la respuesta atópica o alérgica en la fisiopatología de la AR. Numerosos estudios han descrito la presencia de infiltrado de mastocitos y otras células mieloides. Más allá, se han estratificado los fenotipos de los mastocitos, encontrado que en la sinovia normal predominan los mastocitos que expresan triptasa y quimasa (MC_TC), que normalmente se encuentran en piel, tracto gastrointestinal y conjuntiva. En pacientes con AR hay datos contradictorios sobre el predominio de uno u otro fenotipo; pero se ha descrito que el incremento de MC_TC se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Este estudio comparó inmunohistoquímica de 16 biopsias de sinovium de AR; 18 de OA y 15 de controles normales. En la biopsia de pacientes normales la mayoría de los mastocitos fueron fenotipo MC_TC en una proporción 5:1. En OA se observó un incremento de la densidad del fenotipo de mastocitos que solo producen triptasa (MC_T), mientras que en AR ambos fenotipos estuvieron elevados. En el mismo estudio se encontró una correlación positiva ($r=0.5$, $p=0.025$) entre la densidad total de MC_TC y el número de articulaciones inflamadas⁵¹. Otro estudio demostró que los receptores FCgRIIA de los mastocitos pueden ser estimulados por ACPA. Usando cultivos de mastocitos y citometría de flujo, estimularon los Receptores Tipo Toll (TLR) con proteína de choque 70 (HSP70) y los FCgRIIA con IgG-ACPA encontrando que los niveles de citocinas fueron superiores que la estimulación por separado, por lo que se concluye que los ligando exógenos de TLR y ACPA tienen un efecto de sinergia en la producción de citocinas inflamatorias⁵².

Se han estudiado diversos tratamientos comúnmente usados en AR para el manejo de enfermedades atópicas. Entre ellos, los esteroides son usados comúnmente para

enfermedades atópicas. Otros tratamientos modificadores de la enfermedad (FARMES) como el MTX se han usado en enfermedades como la DA. Un estudio realizado en 41 pacientes, de los cuales 29% nunca habían sido expuestos a tratamiento sistémico, el uso de MTX resultó en mejoría excelente (>75%) del 93% de los pacientes; buena (50-75%) en el 5% de los pacientes; y parcial (25-50%) en un 2%⁵³. En un estudio piloto con 9 pacientes con DA moderada a severa, resistentes a tratamiento convencional, se inició Infliximab 5mg/kg IV en las semanas 0, 2, 6, 14, 22, 30 y 38 y se dio seguimiento hasta la semana 46. El Eczema Area and Severity Index (EASI) fue evaluado en las semanas 0 y 46 encontrado una disminución estadísticamente significativa ($p=0.03$) para todos los casos, y para los casos severos ($p=0.02$)⁵⁴. Un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) doble ciego, controlado por placebo con 167 pacientes con DA evaluó el porcentaje de mejoría en el EASI con Upadacitinib. El grupo que recibió 30mg de upadacitinib tuvo una mejoría del 74% ($p<0.001$)⁵⁵. Otro ECA fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, realizado en 124 pacientes con DA moderada a severa administró 2 o 4 mg de Baricitinib por 16 semanas. Un mayor número de participantes en el grupo con 4mg alcanzaron una reducción del EASI de al menos el 50% ($p=0.27$)⁵⁶.

También son conocidos los efectos paradójicos de fármacos como los anti-TNF donde se han reportado casos de eczema en pacientes tratados con estos medicamentos. La teoría apunta a un incremento en efectos patológicos mediados por Th2 al inhibir las vías inflamatorias de Th1⁵⁷.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1.- JUSTIFICACIÓN

Tanto la AR como las enfermedades atópicas guardan relación en su fisiopatogenia. Se ha encontrado evidencia que apunta a que las enfermedades atópicas son factor de riesgo para desarrollar enfermedades autoinmunes incluyendo AR, así como para provocar recaídas y exacerbaciones de estas, impactando de esta manera en el pronóstico de la enfermedad. Diversos autores han estudiado la asociación entre DA y AR en diferentes poblaciones. Algunos autores en UK y Japón no han encontrado diferencia de la prevalencia de AR en

pacientes con atopia a diferencia de otros autores⁵⁸. En México no existen estudios de este tipo.

Se ha analizado la utilidad de algunos fármacos útiles en pacientes con AR como parte integral del manejo de pacientes con DA, por ejemplo, MTX, leflunomida (LFN), Anti-TNF y los inhibidores de JAK/STAT (JAKi) como upadacitinib y baricitinib, los cuales han demostrado ser útiles en casos recalcitrantes⁵⁹.

Actualmente no existen estudios que analicen el impacto que tiene la presencia de atopia en pacientes con AR en la gravedad de la enfermedad y el tratamiento.

Los resultados del estudio servirán para conocer mejor la relación entre atopia y AR con posibles repercusiones pronósticas y terapéuticas.

2.2.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre AR con atopia y la gravedad de la enfermedad evaluada por ultrasonido musculoesquelético (USME)?

2.3.- OBJETIVOS

2.3.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar si existe asociación entre AR con atopia y la gravedad de la enfermedad evaluada por USME.

2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la prevalencia de atopia y sus fenotipos en pacientes con AR del Hospital Juárez de México (HJM)
2. Determinar si existe asociación de atopia y manifestaciones extraarticulares de AR
3. Identificar si existe diferencia en la dosis de glucocorticoide y/o el número de FARMES en los pacientes con AR sin y con atopia
4. Determinar la prevalencia de eosinofilia en pacientes con AR
5. Identificar si existe asociación entre eosinofilia y manifestaciones extraarticulares de AR

3.4.- HIPOTESIS

Ha = La AR con atopia presenta mayor gravedad de la enfermedad.

3.- METODOLOGÍA

3.1.- TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Analítico, transversal de casos y controles.

3.2.- POBLACIÓN Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de la consulta de reumatología del Hospital Juárez de México que cumplan criterios ACR 2010 para AR.

3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Coexistencia con otra enfermedad autoinmune reumatológica excepto síndrome de Sjögren.

Enfermedades oculares, otorrinolaringológicas y pulmonares que compartan síntomas con los fenotipos de atopia.

3.2.3 GRUPOS DE ESTUDIO

Se considerarán dentro del grupo de casos aquellos pacientes que refieran síntomas de atopia en cualquiera de sus manifestaciones: dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, asma, alergia a alimentos o alergia a medicamentos.

Se considerará grupo control aquellos pacientes que refieran no tener las manifestaciones de atopia previamente comentados.

3.3.- OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

3.3.1 VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de medición
Atopia	Predisposición a presentar reacciones de hipersensibilidad. Sus manifestaciones incluyen rinitis, conjuntivitis, dermatitis, alergia a medicamentos o alimentos	Pacientes que refirieron presentar síntomas de rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergia a alimentos o medicamentos, o asma	Nominal, dicotómica	Sí / No

3.3.2 VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad/Rango de medición
Gravedad de la enfermedad	No existen definiciones consistentes de gravedad. El <i>gold-estándar</i> es la progresión radiográfica de la enfermedad.	Número de erosiones en las articulaciones evaluadas	Cuantitativa discreta	Articulaciones
		Número de articulaciones evaluadas con sinovitis	Cuantitativa discreta	Articulaciones
		Número de tendones con tenosinovitis / paratenonitis	Cuantitativa discreta	Tendones
		Número de articulaciones con Doppler poder	Cuantitativa discreta	Articulaciones
		Número de tendones con Doppler poder	Cuantitativa discreta	Tendones

3.3.3 OTRAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad/Rango de medición
Asma	Presencia auto referida de diagnóstico de asma	Nominal dicotómica	Sí / No
Dermatitis atópica	Presencia auto referida de dermatitis atópica	Nominal dicotómica	Sí / No
Rinitis alérgica	Presencia auto referida de rinoconjuntivitis alérgica	Nominal dicotómica	Sí / No
Conjuntivitis alérgica	Presencia auto referida de conjuntivitis alérgica	Nominal dicotómica	Sí / No
Alergia a alimentos	Presencia auto referida de alergia a alimentos	Nominal dicotómica	Sí / No
Alergia a medicamentos	Presencia auto referida de alergia a medicamentos	Nominal dicotómica	Sí / No
Eosinofilia	Eosinófilos periféricos >500cels/mm ³	Nominal dicotómica	Sí / No
Manifestaciones extraarticulares	La presencia de nódulos reumatoides, QUP, escleritis	Nominal dicotómica	Sí / No

Número de FARMES	Cuántos FARMES está tomando la paciente	Ordinal	Monoterapia Doble terapia Triple terapia
Dosis de glucocorticoide	Dosis equivalente de prednisona	Cuantitativa continua	Miligramos al día (mg/día)
Índice de Masa Corporal	Medida que relaciona el peso y la estatura de in individuo. Se expresa en Kg/m ² .	Nominal politómica	Bajo, Ideal, Sobre peso, Obesidad I, Obesidad II
Factor Reumatoide	Anticuerpo IgM dirigido contra la Fc de una IgG. Se toman como negativos aquellos menores 15Ui/, positivos a títulos bajo aquellos que están por debajo de 3 veces el punto de corte y positivos a títulos altos si están por encima de 3 veces el punto de corte.	Nominal politómica	Negativo Positivo a títulos bajos Positivo a títulos altos
ACPA	Anticuerpo dirigido contra proteínas citrulinadas, específico de AR. Se toman como negativos aquellos menores 15Ui/, positivos a títulos bajo aquellos que están por debajo de 3 veces el punto de corte y positivos a títulos altos si están por encima de 3 veces el punto de corte.	Nominal politómica	Negativo Positivo a títulos bajos Positivo a títulos altos

3.4 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Cuestionario de síntomas de datos generales, tratamiento y atopía (Anexo 1):

Se interroga sobre edad, sexo, antecedentes heredofamiliares de artritis reumatoide y enfermedades atópicas, antecedentes personales patológicos sobre asma; y antecedentes no patológicos de alergia a alimentos y animales. Posteriormente se interroga sobre exposición a alergenos como polvo, animales, plantas, peluches. Luego se interroga sobre síntomas de rinitis alérgica como rinorrea, estornudos y su periodicidad y gravedad; síntomas de conjuntivitis alérgica como ojo rojo, secreción hialina, prurito ocular, su periodicidad y gravedad; sobre síntomas de dermatitis atópica como prurito, eritema

maculopapular, placas. La duración de la aplicación de cada cuestionario fue aproximadamente de 15 minutos.

Ultrasonido musculoesquelético (USME):

Un evaluador reumatólogo ultrasonografista experto, sin conocer los datos clínicos ni la exploración del paciente; realizó un conteo articular basado en el publicado de 7 articulaciones por Backhaus M y col⁶⁰, evaluando sinovitis, tenosinovitis y presencia de erosiones acorde con las definiciones publicadas por OMERACT en 2019⁶¹. Se utilizó equipo Sonoscape e2 con transductor lineal multifrecuencia de 7 – 14 MHz, para escala de grises con ganancia de 60 MHz, profundidad promedio 3 cm para todas las áreas estudiadas, se agregó tecnología Doppler poder usando una frecuencia de 12 MHz, con PRF 0.5 Hz, ganancia ajustada hasta no encontrar artefactos por debajo de la cortical. Se evaluaron las siguientes regiones articulares:

1. Carpos: recesos radio-semilunar y semilunar-hueso grande
2. Segunda y tercera articulación metacarpofalángica (MCF) dorsal y palmar, cara lateral de segunda MCF
3. Segunda y tercera articulación interfalángica (IFP) dorsal y palmar
4. Tendones del sexto compartimento extensor, segundos y terceros tendones flexores, tendones tibial posterior y peroneos
5. Segunda y quinta articulación metatarsofalángica (MTF) dorsal y plantar, cara lateral de la quinta MTF

Acorde con el protocolo se evaluaron las áreas dominantes en mano y pie.

3.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se usarán medidas de distribución central para las variables demográficas, calculando la media, la desviación estándar.

Se dividirá la muestra en 2 grupos, el grupo control de pacientes con AR sin ninguna manifestación de atopia, y el grupo de casos serán aquellos que refieran manifestaciones

de atopia; a saber: rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, alergia a los alimentos, alergia a los medicamentos, asma.

Se comparará la media del número de articulaciones con erosiones, sinovitis y Doppler poder, así como del número de tendones con tenosinovitis y Doppler poder entre ambos grupos con la prueba de T de Student. Se tomarán como significativas los valores de $p < 0.05$.

Para las variables cualitativas se buscará asociación con la prueba de Chi cuadrada. En el supuesto de que algunos valores sean menores de 5, se usará la prueba exacta de Fisher. Se tomarán como significativos los valores de $p < 0.05$.

3.6 RECURSOS

Se utilizó equipo Sonoscape e2 con transductor lineal multifrecuencia de 7 – 14 MHz, para escala de grises con ganancia de 60 MHz, profundidad promedio 3 cm para todas las áreas estudiadas, se agregó tecnología Doppler poder usando una frecuencia de 12 MHz, con PRF 0.5 Hz, ganancia ajustada hasta no encontrar artefactos por debajo de la cortical.

3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos recabados serán tratados únicamente de forma estadística, se protegerán los datos de los pacientes para que su identidad permanezca en anonimato, mediante el proceso de disociación de la información de conformidad con los artículos 1, 2, 3, 8, 16, 17, 18, 20, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, mismo que podrá consultar en el Portal Institucional.

Se solicitó a todos los pacientes su consentimiento informado para la realización del USME.

3.8 ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

El estudio deberá apegarse a lo estipulado en los Artículos 14 fracción VII, 68 fracción III del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El estudio no hace uso de microorganismos, material genético recombinante ni radioisótopos.

4.- RESULTADOS

4.1 DESCRIPTIVOS

Se evaluaron 58 pacientes con AR en el Hospital Juárez de México. De los cuales el 100% fueron mujeres, con una media de edad de 53.6+-11.9 años con una duración promedio de la enfermedad de 12.9+-7.6años. El 10.3% tuvieron FR negativo, el 8.6% positivo a títulos bajos y el 77.6% positivo a títulos altos. Con respecto al ACPA el 5.2% fueron negativos, el 12.1% positivos a títulos bajos y el 58.6% positivo a títulos altos. El promedio de articulaciones dolorosas fue de 26 y de inflamadas de 10. El DAS28 VSG promedio de 4.17 y DAS28 PCR de 2.85.

De la muestra, 8.6% con un IMC para bajo peso; 8.6% peso normal; 22.4%, en sobrepeso; 48.2% en obesidad grado I; 6.8% en obesidad grado II; 5.1%, obesidad grado III. El 80% de los pacientes con bajo peso presentó atopia; 20% con aquellos con peso normal; 53% de aquellos con sobrepeso; 60% con obesidad grado I; el 50% de aquellos con obesidad grado II y el 100% de aquellos con obesidad grado III. En el 31.6% se determinó un colesterol total>200mg/dl. El 56.1% de las pacientes con hipoalfalipoproteinemia (HDL<55mg/dl). El 73.7% con un LDL>100mg/dl. El 24.6% tuvieron triglicéridos mayores a 150mg/dl.

El 22.8% se reportaron fumadores, con una media para el índice tabáquico de 6.8 paquetes/año.

El 43.9% con antecedente heredofamiliar (AHF) de AR; el 17.5%, de asma; 8.8% de rinitis alérgica; el 12.3% de dermatitis atópica; el 52.6% de diabetes mellitus tipo 2; el 54.4%, de hipertensión arterial sistémica.

El 10.5% de la muestra reportó antecedente de diabetes mellitus tipo 2; 19.3% de hipertensión arterial sistémica. El 1.8% de los pacientes refirieron antecedente personal de asma; 8.8% de rinitis alérgica; el 10.7% de dermatitis atópica; 5.4% de sinusitis. El 17.5% refirieron alergia a los medicamentos, mientras que 10.5% a los alimentos.

Con respecto a las manifestaciones atópicas, el 29.1% reportaron síntomas de rinitis alérgica; 18.2%, de dermatitis atópica; 36.4%, de conjuntivitis alérgica sin tener un diagnóstico establecido.

La media de los eosinófilos séricos fue de 199.12/mcL, únicamente el 3.5% presentó eosinofilia (>500/mcL), mientras que ningún paciente presentó hipereosinofilia (>1500/mcL).

El 46.6% de los pacientes estaban en tratamiento con MTX, con una dosis media de 12.84mg/semanales. El 19% con Hidroxicloroquina (HCQ) a 200mg diarios. El 41.4% con Sulfasalazina (SSZ), con una dosis media de 1916.6mg/día. El 37.9% con LFN a 20mg/día. Una paciente (1.7%) no tenía tratamiento al momento del estudio. El 53.4% de las pacientes contaban con un FARME, el 32.8% con doble FARME y 10.3% con triple FARME; así mismo, una paciente (1.7%) se reportó con 4 FARMES. El 27.6% tenían Glucocorticoide (GC) con una dosis media de 6.125mg/día a dosis máxima de 10mg/día. Tres pacientes recibieron rituximab a 1g cada 6 meses y 1 paciente recibió abatacept 500mg mensual.

Entre las manifestaciones extraarticulares evaluadas, el 8.6% presentaron nódulos reumatoides. Ninguno de los pacientes presentó QUP o escleritis. De los pacientes con rinitis alérgica, 18.75% tuvieron nódulos reumatoides. De aquellos con dermatitis atópica, el 20% presentaron nódulos reumatoides; de los que refirieron conjuntivitis alérgica, el 15% los presentaron. El 10% de los pacientes con alergia a alimentos presentó nódulos reumatoides, mientras que ninguno de los que presentaron alergia a alimentos tuvo nódulos reumatoide.

De los pacientes que reportaron conjuntivitis alérgica, tuvieron una media de 2.95 erosiones contra 2.49 de aquellos que no; 6.25 articulaciones inflamadas contra 7.89 y 0.20 contra 0.60 articulaciones con Doppler poder positivo. De los pacientes con dermatitis atópica, tuvieron una media de 3.60 erosiones contra 2.44 de aquellos que no reportaron dermatitis atópica; 7.70 articulaciones con sinovitis contra 7.2; 0.30 contra 0.49 articulaciones con Doppler poder. De los pacientes que reportaron síntomas de rinitis alérgica, estos tuvieron una media de 2.75 erosiones contra 2.62 de aquellos que no reportaron síntomas; 7.75 contra 7.10 articulaciones con sinovitis, y 0.5 contra 0.44 articulaciones con Doppler poder. De los pacientes que reportaron alergia a los alimentos, se reportaron una media de 4.17 erosiones contra 2.47 erosiones de aquellos sin alergia; 10.17 articulaciones con sinovitis

contra 6.8; 0.67 contra 0.41 articulaciones con Doppler poder. De los pacientes que reportaron alergia a los medicamentos, tuvieron una media de 3.8 erosiones contra 2.40; 9.40 articulaciones con sinovitis contra 6.77 de aquellos sin alergia; y 0.70 contra 0.38 articulaciones con Doppler poder.

A continuación, se presentan los dos grupos de atopia y sin atopia

Variable		Sin atopia N (%)	Atopia N (%)	
Total		24 (41.37%)	34 (58.63%)	
Edad (Promedio)		49.21	56.85	
Índice de Masa Corporal	Peso bajo	1 (4.16%)	4 (11.76%)	
	Peso normal	4 (16.66%)	1 (1.94%)	
	Sobrepeso	6 (25%)	7 (20.58%)	
	Obesidad G I	11 (45%)	17 (50%)	
	Obesidad G II	2 (8.33%)	2 (5.88%)	
	Obesidad G III	0	3 (8.82%)	
Lípidos	Colesterol total	Deseado	14 (58.33%)	23 (67.64%)
		Borderline alto	8 (33.33%)	8 (23.52%)
		Alto	2 (8.33%)	3 (8.82%)
	HDL	Bajo	12 (50%)	17 (50%)
		Normal-alto	12 (50%)	17 (50%)
	LDL	Optimo	5 (20.83%)	8 (23.53%)
		Encima del optimo	11(45.83%)	11 (32.35%)
		Borderline	6 (25%)	11 (32.35%)
		Alto	2 (8.33%)	3 (8.82%)
		Muy alto	0	1 (2.94%)
	Triglicéridos	Normal	22 (91.67%)	31 (91.17%)
Borderline alto		2 (8.33%)	3(8.83%)	
Tabaquismo		8(33.33%)	5 (14.70%)	

Duración de la enfermedad (promedio)		11.96	13.56	
Tratamiento	Glucocorticoides		5 (20.83%)	11 (32.35%)
	FARMES	MTX	15 (62.5%)	14 (41.17%)
		LFN	6 (25%)	17 (50%)
		HCQ	7 (29.16%)	8 (23.52%)
		SSZ	6 (25%)	18 (52.94%)
		Sin tratamiento	0	1 (2.94%)
		Monoterapia	15 (62.5%)	16 (47.05%)
		Doble terapia	8(33.33%)	11(32.35%)
		Triple terapia	1(4.17%)	5 (14.70%)
		Cuatro FARMES	0	1 (2.94%)
Nódulos reumatoides		2 (8.33%)	3 (8.82%)	
Diabetes Mellitus 2		2 (8.33%)	6 (17.64%)	
Hipertensión arterial sistémica		5 (20.83%)	6 (17.64%)	
Historia familiar de AR		10 (41.67%)	15 (44.11%)	
Historia familiar de asma		3 (12.5%)	7 (29.58%)	
Historia familiar de rinitis alérgica		0	5 (14.70%)	
Historia familiar de dermatitis atópica		2 (8.33%)	5 (14.70%)	
DAS28 VSG (media)		3.96	4.33	
DAS28 PCR (media)		2.70	3.02	
Actividad DAS28 VSG	Remisión		1 (4.16%)	0
	Baja		4 (16.66%)	4 (11.76%)
	Moderada		15 (62.5%)	23 (67.64%)
	Alta		4 (16.66%)	7 (20.58%)

Tabla 1 Características de los dos grupos

4.2 ANALÍTICOS

Se realiza prueba de t de Student para comparar medias del número de erosiones, articulaciones con sinovitis y tendones con tenosinovitis o paratenonitis en pacientes con atopía, rinitis, dermatitis, conjuntivitis, asma, alergia a medicamentos y a alimentos.

Únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en la media de número de erosiones en pacientes con alergia a alimentos y medicamentos (Tabla 1). Tampoco se encontró diferencia en las medias entre pacientes con o sin nódulos reumatoides.

Atopia		Número de erosiones	Articulaciones con sinovitis	Tenosinovitis / Paratenonitis
Rinitis alérgica	SI	2.72	7.75	4.31
	NO	2.62	7.14	3.88
<i>p</i>		0.423	0.341	0.208
Conjuntivitis alérgica	SI	2.95	6.25	3.05
	NO	2.50	7.87	4.50
<i>p</i>		0.237	0.122	0.111
Dermatitis atópica	SI	3.60	7.70	4.80
	NO	2.46	7.23	3.83
<i>p</i>		0.073	0.394	0.260
Alergia a los alimentos	SI	4.17	10.17	4.17
	NO	2.48	6.98	3.98
<i>p</i>		0.041	0.07	0.460
Alergia a los medicamentos	SI	3.80	9.40	5.60
	NO	2.42	6.88	3.67
<i>p</i>		0.039	0.073	0.098
Asma	SI	2	3	0
	NO	2.67	7.39	4.07
<i>p</i>		0.386	0.194	0.388
Todas las atopias		2.88	7.35	4.38
Sin atopia		2.33	7.25	3.46
<i>p</i>		0.183	0.470	0.211

Tabla 2 T de student para atopia y hallazgos en el USME

Con respecto a la actividad, se realizó la prueba de T de student para comparar la media de la actividad de la enfermedad por DAS28 VSG y DAS28 PCR, no encontrando diferencias significativas ($p = 0.091$ y $p = 0.112$ respectivamente). Con respecto a cada una de las manifestaciones atópicas: asma (VSG $p = 0.35$ y PCR $p = 0.380$); alergia a medicamentos se encontró una diferencia significativa para DAS28 PCR con una $p = 0.009$, mientras que para DAS28 VSG esta no fue significativa ($p = 0.79$). Para alergia a alimentos, las diferencias no fueron significativas (VSG $p = 0.293$ y PCR $p = 0.067$). Para rinitis alérgica, la diferencia del DAS28 PCR fue estadísticamente significativa con $p = 0.41$, mientras que el DAS28 VSG no

($p=0.087$). Para dermatitis atópica no hubo diferencias significativas (VSG $p=0.439$ y PCR $p=0.425$). Tampoco para conjuntivitis alérgica hubo diferencias significativas (VSG $p=0.460$ y PCR $p=0.416$). Se realizó Chi-cuadrada para buscar asociación entre actividad y atopia, no encontrando diferencias significativas ($p=0.608$). Para asma $p=0.911$, alergia a medicamentos $p=0.945$, alergia a alimentos $p=0.770$, rinitis alérgica $p=0.625$, dermatitis atópica $p=0.745$ y conjuntivitis alérgica $p=0.902$.

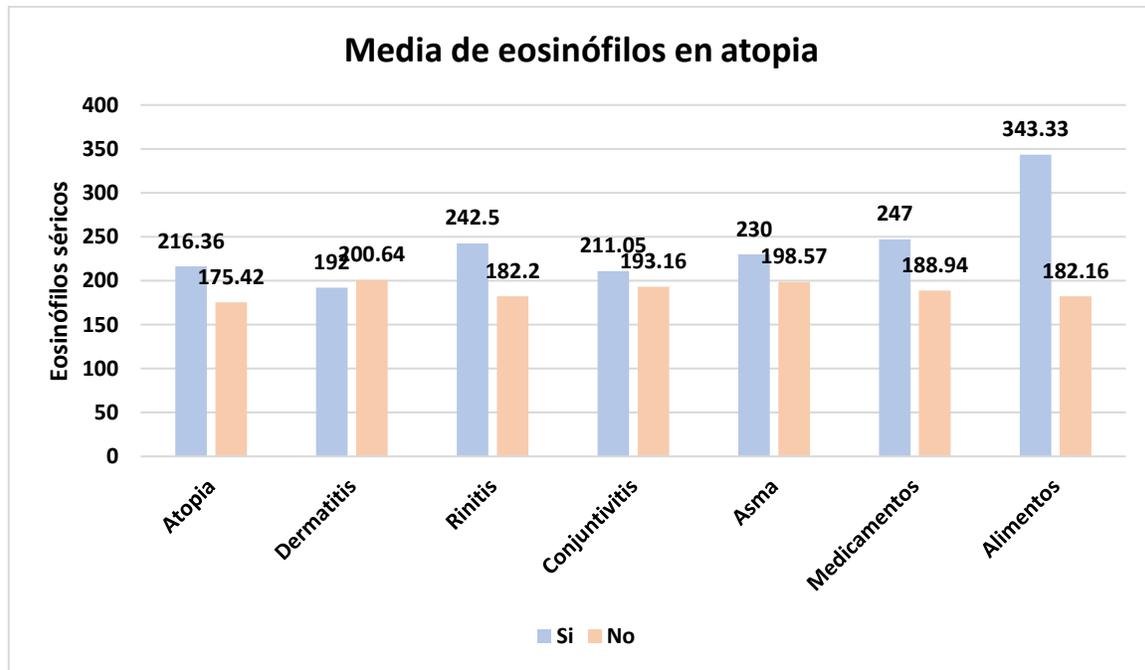


Ilustración 1 Atopia y eosinofilia. En azul se muestran los pacientes que presentaron la manifestación atópica y en rojo, aquellos que no. El número encima de la barra es el promedio de eosinófilos séricos.

Para pacientes con atopia, no se encontró diferencias en el valor medio de eosinófilos séricos ($p=0.179$). Aquellos que reportaron síntomas de dermatitis no tuvieron mayor eosinofilia comparado con aquellos que no ($p=0.441$). Los síntomas de conjuntivitis no afectan en el número de eosinófilos séricos ($p=0.351$). Para pacientes que refirieron síntomas de rinitis alérgica, no se encontraron diferencias ($p=0.108$). La diferencia entre eosinófilos en pacientes con asma y sin asma no fue significativa ($p=0.426$). La alergia a medicamentos tampoco representó una diferencia en la cantidad de eosinófilos ($p=0.157$). Para pacientes que refirieron alergia a alimentos se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.011$). Cuando se compara la presencia de eosinofilia con

la media de erosiones, articulaciones con sinovitis y tendones con tenosinovitis/paratenonitis, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.308$, $p=0.208$, $P=0.133$ respectivamente).

Para la asociación entre atopia, cada una de las manifestaciones atópicas y nódulos reumatoides se utilizó la prueba exacta de Fischer ya que se encontraron frecuencias menores de 5. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre atopia, sus fenotipos y la presencia de nódulos reumatoides. Tampoco se encontró asociación entre eosinofilia y nódulos reumatoides ($p=0.245$).

Nódulos Reumatoides	Atopia		Asma		Alergia alimentos		Alergia medicamentos		Rinitis		Conjuntivitis		Dermatitis	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Si	3	2	0	5	0	5	1	4	3	2	3	2	2	3
No	31	22	1	52	6	47	9	44	13	40	17	36	8	45
p	0.664		0.914		0.567		0.626		0.123		0.218		0.202	

Tabla 3 Prueba exacta de Fischer para nódulos reumatoides y atopia

Se realizó la prueba de Chi-cuadrada (o Test exacto de Fischer para aquellos con frecuencias menores a 5) para buscar asociación entre atopia y el uso de glucocorticoides. No hubo diferencias significativas ($p=0.334$). Cuando se analizan cada una de las manifestaciones atópicas: asma ($p=0.276$), rinitis ($p=0.235$), dermatitis atópica ($p=0.564$), conjuntivitis alérgica ($p=0.502$), alergia a medicamentos ($p=0.091$), alergia a alimentos ($p=0.534$), tampoco se encontraron diferencias significativas. Tampoco se encontró asociación entre el número de FARMES usados y atopia ($p=0.475$). Cuando se compara con T de student la media de la dosis de MTX, SSZ y GC, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.035$) entre la dosis media de MTX (11.83mg sin atopia y 13.92 con atopia); sin embargo, para SSZ y GC no hubo diferencias ($p=0.296$ y $p=0.457$ respectivamente). No fue posible realizar la prueba para los pacientes con asma, ya que el paciente que presentó esta manifestación no usaba MTX ni SSZ. La dosis de glucocorticoide de este paciente fue inferior (2.5mg) comparada con la media de los no asmáticos (6.3mg) lo que resulta en una

p=0.048. Los pacientes alérgicos a medicamentos tampoco encontraron diferencia significativas para MTX, SSZ ni GC ($p=0.270$, $p=0.114$ y $p=0.457$ respectivamente). Los pacientes con alergia a alimentos tuvieron diferencias con respecto a la dosis de GC [alérgicos=8.75mg, no alérgicos=5.71mg ($p=0.035$)]; sin embargo, en MTX y SSZ no hubo diferencias ($p=0.181$ y $p=0.189$ respectivamente). En el caso de rinitis alérgica tampoco hubo diferencias significativas en la media de las dosis de los FARMES (MTX $p=0.244$, SSZ $p=0.483$ y GC $p=0.418$). Al comparar las dosis medias en pacientes con dermatitis atópica, tampoco hubo diferencias significativas (MTX $p=0.390$, SSZ $p=0.268$ y GC $p=0.319$). Por último, al comparar las dosis de los FARMES en conjuntivitis alérgica, tampoco encontramos diferencias significativas (MTX $p=0.075$, SSZ $p=0.216$, GC $p=0.246$).

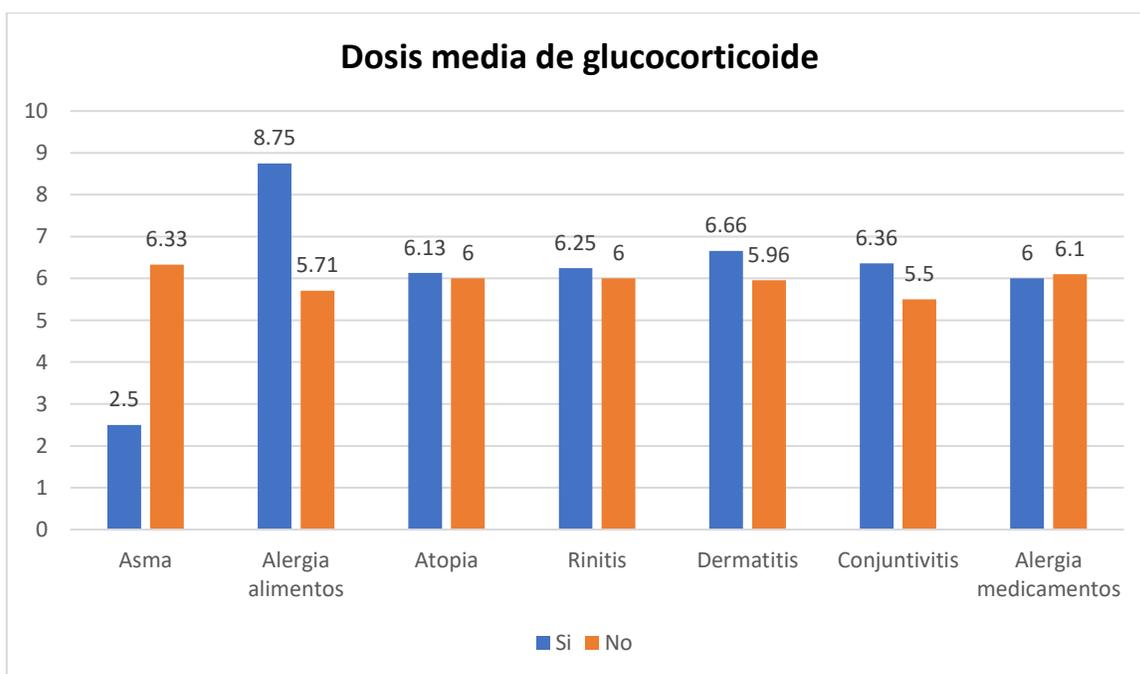


Ilustración 2 En azul, la dosis media de glucocorticoide de aquellos que presentaron la manifestación atópica; en naranja, de aquellos que no la presentaron. Se calculó para asma y alergia a los alimentos $p<0.05$.

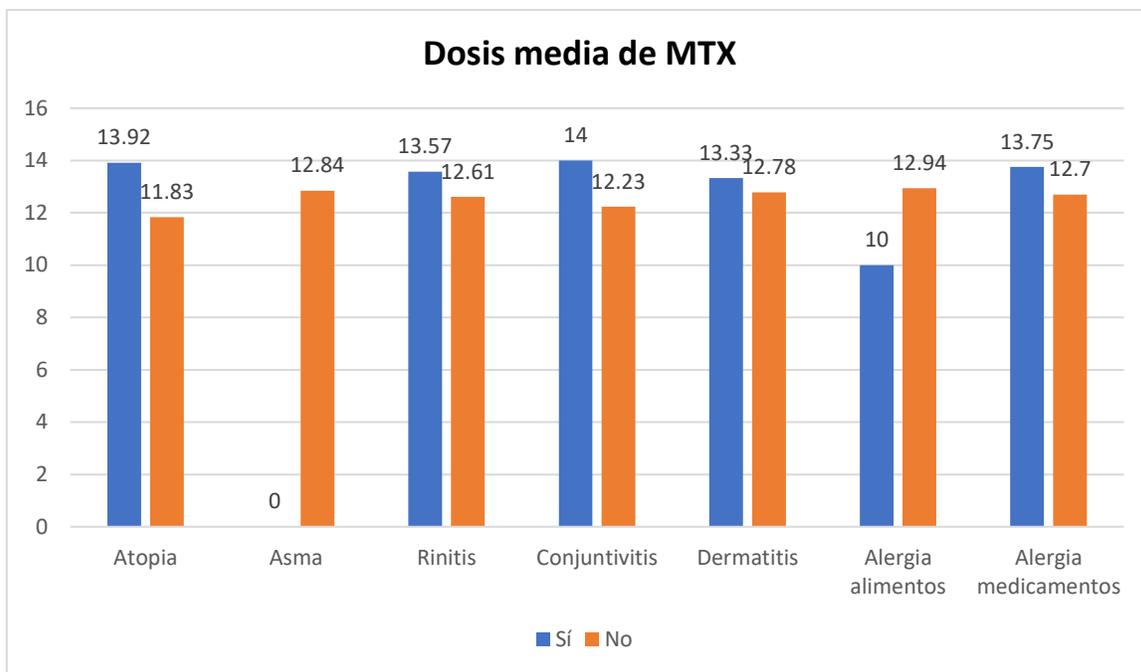


Ilustración 3 En azul se muestra la dosis media de MTX para aquellos pacientes que si presentaron la manifestación; en naranja la de aquellos que no presentaron la manifestación. Se calculó para atopia una $p < 0.05$.

5.- DISCUSIÓN

Existe evidencia que sugiere un nexo entre enfermedades autoinmunes, incluyendo AR y atopia. Desde los factores de riesgo, anticuerpos y algunos mecanismos celulares. La evidencia disponible es heterogénea y en ocasiones contraria. En este estudio de casos y controles, prospectivo, se pretendió encontrar diferencias entre la gravedad de la enfermedad, definida como el número de articulaciones con erosiones, con sinovitis y tendones con tenosinovitis/paratenonitis. Durante la revisión de la literatura no encontramos ningún artículo que analizara la relación entre atopia y la presencia de erosiones.

En términos generales, no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos cuando se evaluó la atopia de forma global. Sin embargo, cuando se analizaron las manifestaciones atópicas por separados se encontraron diferencias significativas en el número de erosiones en pacientes que refirieron síntomas de alergia a alimentos y medicamentos. Poca literatura existe con respecto a alergia a los alimentos y AR. Un modelo murino con artritis inducida por colágeno demostró niveles mayores de citocinas proinflamatorias en aquellas ratas con anticuerpos contra antígenos al huevo y leche⁶². En el pasado, varios artículos han descrito que, en pacientes con artritis y alergia a los alimentos, el retiro de la dieta del agente causal ha mejorado sus síntomas.^{63,64} En un estudio de encuestas se reportó que el 33% de los pacientes con AR refieren que los síntomas de artritis

empeoran con la ingesta de ciertos alimentos y el 15% reportó que han recurrido al ayuno de forma intencionada con la finalidad de disminuir los síntomas⁶⁵. Esto sugiere un papel de la alergia a los alimentos y la falta de control de esta comorbilidad en la gravedad de la enfermedad.

Por otro lado, nuestro estudio no fue capaz de encontrar asociación entre atopía, sus manifestaciones y la presencia de manifestaciones extraarticulares de AR. Se evaluó también la asociación de otras variables como la eosinofilia, la cual fue reportada previamente como un factor de riesgo para actividad, y únicamente se encontró diferencia significativa en aquellos pacientes que reportaron alergia a los alimentos; sin embargo, esta no tuvo impacto en el número de erosiones, articulaciones con sinovitis o tendones con tenosinovitis/paratenonitis. En la literatura, un estudio de 134 pacientes reportó que, aunque la eosinofilia es común en los pacientes con AR, no hubo asociación entre ésta y la actividad de la enfermedad⁶⁶. La cohorte ESPOIR tampoco encontró diferencias entre manifestaciones extraarticulares en pacientes con eosinofilia; pero sí en el puntaje HAQ, rigidez articular matutina y la ingesta de FARMES⁴⁶, lo que sugiere que la eosinofilia tiene significados diferentes en estos pacientes.

Se pretendió encontrar asociación entre atopía, sus manifestaciones con el tratamiento de la AR. No se encontró asociación entre el número de FARMES utilizados de forma simultánea, ni en el uso de glucocorticoides; sin embargo, se encontraron diferencias en la dosis media de MTX para atopía de forma global, y la dosis media de GC en alergia a alimentos. En el caso de asma, se encontró una diferencia significativa en la dosis media de GC; sin embargo, la dosis fue menor en el paciente asmático y únicamente hubo un paciente, por lo que el resultado no debería tomarse como válido. No se encontró en la revisión de la literatura artículos que aborden el impacto de la atopía en el uso de GC o FARMES en pacientes con AR, aunque el papel de estos este bien establecido en ambas entidades por separado.

Se encontró una diferencia significativa en el DAS28 PCR para alergia a los medicamentos; sin embargo, se debe tener en cuenta que esta medida es transversal y depende de muchos factores y su medición únicamente nos refleja el estado actual del paciente.

6.- CONCLUSIONES

El presente estudio arroja resultados con respecto al impacto de la atopía en los pacientes con AR. Se encontró evidencia de que los pacientes con manifestaciones atópicas, específicamente alergia

a los alimentos, tienen mayor número de erosiones que aquellos sin dicha manifestación. Así mismo, estos pacientes tienen mayor número de eosinófilos y dosis mayores de glucocorticoides.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nature Reviews*. 2018;4(1):23pp
- ² Justiz-Vaillant AA, Modi P, Jan A. Atopy. *StatPearls*. 2022
- ³ Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38(86): 8pp
- ⁴ Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *European Clinical Respiratory Journal*. 2015;2:24642
- ⁵ Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62-8.
- ⁶ Kronzer VL, Westerlind H, Alfredsson L, et al. Allergic conditions and risk of rheumatoid arthritis: a Swedish case-control study. *RMD Open*. 2022:6pp
- ⁷ Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, et al. Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;61:968-74
- ⁸ Karatay S, Yildirim K, Ugur M, et al. Prevalence of atopic disorders in rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2013;23:351-6
- ⁹ Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2661-70
- ¹⁰ Zhou Y, Tan L, Que Q, et al. Study of association between HLA-DR4 and DR53 and autoantibody detection in rheumatoid arthritis. *J immunoassay and immunochem*. 2013;34(2):126-33
- ¹¹ Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of Rheumatoid Arthritis. *J Autoimmun*. 2020.;110:15pp
- ¹² Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38:387-97
- ¹³ Van der Woude D, Houwing-Duistermaat JJ, Toes REM, et al. Quantitative heritability of Anti-Citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody negative rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatis*. 2009;60(4):916-23
- ¹⁴ Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:70-81

-
- ¹⁵ Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboski S, et al. Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: a longitudinal study controlling for time-varying covariates. *The Journal of Rheumatology*. 2019;46
- ¹⁶ Safy-Khan M, de Hair MJH, Welsing PMJ, et al. Current Smoking Negatively affects the response to methotrexate in rheumatoid arthritis in a dose-responsive way, independently of concomitant prednisone use. *J Rheum* 2021;48(10):1504-7
- ¹⁷ Ilar A, Gustavsson P, Wiebert P, et al. Occupational exposure to organic dusts and risk of developing rheumatoid arthritis: findings from a Swedish population-based case-control study. *RMD Open*. 2019;5
- ¹⁸ Poole JA, Thiele GM, Janike K, et al. Combined collagen-induced arthritis and organic dust-induced airway inflammation to model inflammatory lung disease in rheumatoid arthritis. *Journal of bone and mineral research*. 2019;34(9):1733-43
- ¹⁹ Adami G, Viapiana O, Rossini M, et al. Association between environmental air pollution and rheumatoid arthritis flares. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(10):4591-7
- ²⁰ Qiao Y, Wang Z, Li Y, et al. Rheumatoid arthritis risk in periodontitis patients: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2020;87(6):556-64
- ²¹ Cheng Z, Do T, Mankia K, et al. Dysbiosis in the oral microbiomes of anti-CCP positive individuals at risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;0:1-7
- ²² Mukhtar M, Sheikh N, Batool A, et al. Novel functional polymorphism on PADI-4 gene and its association with arthritis onset. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(2):1227-33
- ²³ Nielen M, van Schaardenburg D, Reesink H, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheumatism*. 2004;50(2):380-6
- ²⁴ Chemin K, Gerstner C, Malmström V. Effectors functions of CD4+ T cells at the site of local autoimmune inflammation- lessons from rheumatoid arthritis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:15pp
- ²⁵ Ridgley L, Anderson A, Pratt A. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis?. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(00):8pp
- ²⁶ Hecht C, Engbrecht M, Rech J, et al. Additive effect of anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2151-6
- ²⁷ Danks L, Komatsu N, Guerrini MM, et al. RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75:1187-95

-
- ²⁸ Yan M, Su J, Li Y. Rheumatoid arthritis-associated bone erosions: evolving insights and promising therapeutic strategies. *BioScience Trends*. 2020;14(5):342-8
- ²⁹ Elmoose CM, Thomsen SF. Twins studies of atopic dermatitis: interpretations and applications in the filaggrin era. *J Allergy*. 2015;2015:902359
- ³⁰ Kantor R, Kim A, Thyssen J, et al. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(6):1119-25
- ³¹ Deng S, Huang D, Wang W, et al. Association of gestational and the first year of life exposure to ambient air pollution with childhood eczema in Hubei, China. *Environ Sci Pollut Res*. 2019;26:23842–23849
- ³² Luger T, Amagai M, Dreno B, et al. Atopic dermatitis: role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J Dermatol Sci*. 2021;102(3):142-57
- ³³ Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22:850-9
- ³⁴ Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nature reviews disease primers*. 2018;4(1):20pp
- ³⁵ Jutel M, Akdis CA. T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:139-45
- ³⁶ Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis&Rheumatism*. 2010;62(9):2569-81
- ³⁷ Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, et al. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum*. 1971;14:706-20
- ³⁸ Salaffi F, Carotti M, Beci G, et al. Radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *La radiología médica*. 2019;124:1071-86
- ³⁹ Grosse J, Allado E, Albuissou E, et al. Evaluation of bone erosions in rheumatoid arthritis: the ultrasound score for erosions versus the modified Sharp/van der Heijde score for erosions. *The Journal of Rheumatology*. 2021;48:335-8
- ⁴⁰ Firooz A, Davoudi SM, Farahmand AN, et al. Validation of the diagnostic criterion for atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1999;135:514-16
- ⁴¹ Schram E, Leeflang MG, Den Ottolander S, et al. Validation and refinement of the millennium criteria for atopic dermatitis. *Journal of Dermatology*. 2011;38:850-8
- ⁴² Baldacci S, Omenaas E, Oryszczyn. Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J*. 2001;17:773-90

-
- ⁴³ Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1998;338:1592-600
- ⁴⁴ Kronzer VL, Crowson CS, Sparks JA, et al. Investigating asthma, allergic disease, passive smoke exposure, and risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2019;71(8):1217-24
- ⁴⁵ Lai NS, Tsai TY, Koo M, et al. Association of rheumatoid arthritis with allergi diseases: A nationwide population-based cohort study. *Allergy ASthma Proc*. 2015;36(5):99-103
- ⁴⁶ Guellec D, Milin M, Cornec D, et al. Eosinophilia predicts por clinical outcomes in recent-onset arthritis: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open*. 2015:6pp
- ⁴⁷ Rosenstein RK, Panush RS, Kramer N, et al. Hypereosinophilia and seroconversión of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2014;33:1685-8
- ⁴⁸ Kargili A, Bavbek N, Kaya A, et al. Eosinophilia in rheumatologic diseases: a prospective study of 1000 cases. *Rheumatol Int*. 2004;24:321-4
- ⁴⁹ Üsküdar CD, Üsküdur TK, Yildirim R, et al. Evaluation and differential diagnosis of hypererosinophilia in Rheumatology practice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183:51-8
- ⁵⁰ Rabin RI, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literatura. *Clin Exp Immunol*. 2008;153(1):19-30
- ⁵¹ Gotis-Graham I, McNeil HP. Mast cell responses in rheumatoid sinovium. Association of the MCTC subset with matrix turnover and clinical progression. *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):479-89
- ⁵² Suurmond J, Rivellese F, Dorjée AL, et al. Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anti-citrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2015;75(10):1915-23
- ⁵³ Shah N, Alhusayen R, Walsh S, et al. Mehotrexate in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis:
- ⁵⁴ Jacobi A, Antoni C, Manger B, et al. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:522-6
- ⁵⁵ Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangman AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):877-84
- ⁵⁶ Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controllet multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:913-21
- ⁵⁷ Wright RC. Atopic dermatitis-like eruption precipitated by Infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):160-1

-
- ⁵⁸ O'Driscoll BRC, Milburn HJ, Kemeny DM, et al. Atopy and Rheumatoid Arthritis. *Clinical Allergy*. 1985;(15):547-53
- ⁵⁹ Gottfried W, Lilla V, Christiane P. Severe atopic dermatitis and leflunomide: first clinical experience and highlights of pertinent experimental data. *Dermatology Online Journal*. 13.
- ⁶⁰ Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-Joint ultrasound score in haily rheumatologic practice: a pilot Project. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;61(9):1194-201
- ⁶¹ Bruyn GA, Iagnocco A, Naredo E, et al. OMERACT definitions for ultrasonographic pathologies and Elementary lesions of rheumatic disorders 15 years on. *Tje Journal of Rheumatology*. 2019;46(10):1388-93
- ⁶² Li J, Yan H, Chen H, et al. The pathogenesis of Rheumatoid Arthritis is Associated with milk or egg allergy. *North Am J Med Sci*. 2016;8:40-6
- ⁶³ Catterall WE. Allergy and arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1977;36:594
- ⁶⁴ Zeller M. Rheumatoid Arthritis; food allergy as a factor. *Ann Allergy*. 1949;7:200-5
- ⁶⁵ Haugen M, Kjeldsen-Kragh J, Nordvag BY, et al. Diet and Disease Symptoms in Rheumatic diseases – Results of a Questionnaire Based Survey. *Clinical Rheumatology*. 1991;10(4):401-7
- ⁶⁶ Sofi F, Parrey A, Ahmad M. Eosinophilia in rheumatoid Arthritis patients and its relation to disease activity: A single center experience from Kashmir, India. *The Egyptian Rheumatologist*. 2017;39(2):65-7