



Una casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Unidad Xochimilco

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

TÍTULO DEL PROYECTO:

“CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO LINFOCITARIO PREDOMINANTE EN
LINFOCITOS T CD4+ CD28null EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

INFORME DE SERVICIO SOCIAL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

NOMBRE DEL PASANTE:

VARNA MARIEL RAMOS ROSILLO

NÚMERO DE MATRÍCULA:

2162028366

PERIODO DEL SERVICIO SOCIAL

FEBRERO 2022-ENERO 2023

FECHA DE ENTREGA:

ENERO-FEBRERO 2023

ASESOR RESPONSABLE:

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA

SERVICIO SOCIAL UAM XOCHIMILCO



ASESOR INTERNO

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA.



ASESOR EXTERNO

DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA.



Dra. Adriana Clemente Herrera 29165

COMISIÓN DE SERVICIO SOCIAL DE MEDICINA.

ÍNDICE.

CAPÍTULO I INVESTIGACIÓN

Título

1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Justificación	1-2
1.3 Marco teórico	2-4
1.4 Objetivo general	4
1.5 Objetivos específicos	4
1.6 Hipótesis	4-5
1.7 Metodología	
1.7.1 Tipo de estudio	5
1.7.2 Población, criterios de inclusión, de exclusión	5
1.7.3 Variables y definición operacional	5-14
1.7.4 Material y métodos	14-15
1.8 Actividades realizadas durante el servicio social.	15-16
1.9 Objetivos y metas alcanzados.	17
1.10 Resultados: cuadros y gráficas	17-20
1.11 Análisis de resultados	20-22
1.12 Conclusiones de la investigación	23
1.13 Recomendaciones.	23
1.14 Bibliografía.	24-26

CAPÍTULO 2 CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

1.1 En relación con su formación como persona	27
1.2 En relación con su formación profesional	28-29
1.3 En relación con su aportación a la comunidad	29-30
1.4 En relación con su institución educativa	30-31

Planteamiento del problema:

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad autoinmune sistémica más frecuente en el mundo. (1,2) caracterizada por una inflamación sistémica y un incremento en la modificación postraduccional de proteínas (citrulinación y homocitrulinación) (3). Esta enfermedad se distingue por inflamación articular, dolor articular, y destrucción de las articulaciones sinoviales, la cual, conduce a una discapacidad grave y mortalidad prematura.

Se ha descrito que, en los pacientes con AR, se encuentra una población celular diferenciada de las células CD4+, las cuales se caracterizan por una expansión oligoclonal y un fenotipo proinflamatorio, siendo su principal característica la ausencia de la molécula coestimuladora CD28, haciendo referencia a estas células como CD4+ CD28null (4) La presencia de estas se asocia estrechamente a la enfermedad cardiovascular, en particular, el daño arterial coronario, a la seropositividad por el citomegalovirus humano (CMVH) y al Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) así como a la pérdida ósea sistémica y la osteoporosis primaria (4-5-6-10) En consecuencia la AR representa una importante carga económica y social tanto para el paciente, como para los sistemas de salud. (7)

Sin embargo, se desconoce el perfil transcripcional al que polarizan estos linfocitos T CD4+ CD28null. En este estudio se pretende caracterizar el fenotipo linfocitario de estas células, mediante la identificación del factor de transcripción expresado por cada una: T-bet, ROR γ t, GATA-3 y FoxP3, así como la asociación con el grado de inflamación y actividad de la enfermedad según el instrumento clinimétrico DAS-28 CRP y el grado de daño articular a través del estudio ultrasonográfico en articulaciones.

Nuestra hipótesis es que este perfil celular senescente (CD4+ CD28null) será predominante (en comparación a células CD4+ CD28+) en los pacientes con artritis reumatoide y que el perfil transcripcional presentado por estas células estará dominado por los linfocitos T CD4+ CD28null que expresan el factor de transcripción ROR γ t.

Justificación:

La artritis reumatoide es la enfermedad autoinmune más frecuente a nivel mundial, en México se presenta en un rango de 0.5 a 1.5 por cada 100,000 habitantes, en el 2013, el Colegio Mexicano de Reumatología reportó una prevalencia de 1.3% en la población mexicana, catalogando a nuestro país como uno de los países con alto porcentaje de la enfermedad (8-9). Por otro lado, a nivel celular, en esta enfermedad destaca el papel patogénico de los linfocitos T CD4+ que carecen del coestimulador CD28+, llamadas, CD4+ CD28null, un grupo potencialmente

autorreactivo, las cuales se caracterizan además por presentar varias similitudes con las células patógenas y ser menos susceptibles a la regulación por las células T reguladoras (Treg) CD4+ CD25+ FoxP3+, dando como resultado la pérdida de la función cooperadora para una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz (10)

Aunque hasta el momento, la información obtenida para el conocimiento de esta población celular ha aumentado, poco es sabido aún sobre los fenotipos linfocitarios predominantes en estas células, principalmente por los factores de transcripción expresados en ellas. El conocimiento de esta incógnita permitirá conocer mejor la patogenia de esta enfermedad, así como determinar su relación con el grado del daño articular detectado por ultrasonido y hacer próximo el desarrollo de nuevos objetivos terapéuticos que permitan mejorar la morbimortalidad de aquellos con artritis reumatoide.

Marco teórico:

Artritis reumatoide: La AR es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que primariamente afecta las articulaciones sinoviales, resultando en dolor y limitaciones funcionales, es caracterizada por inflamación articular, sensibilidad articular, y destrucción de las articulaciones sinoviales, llevando a una incapacidad y mortalidad prematura, se distingue además por la presencia de autoanticuerpos como el factor reumatoide (RF *Rheumatoid factor*) y los anticuerpos anti proteínas citrulinadas (ACPA *anti-citrullinated protein antibody*) mismos que pueden detectarse y preceder a las manifestaciones clínicas antes de que estas aparezcan por muchos años. La autoinmunidad y la carga inflamatoria sistémica y articular impulsan la progresión destructiva de la enfermedad. (11-12)

Epidemiología: La AR es la enfermedad autoinmune más frecuente a nivel mundial, siendo la causa número 1 de poliartritis inflamatoria. La prevalencia se encuentra entre 0.4-1.3%. En Estados Unidos, de 1995 a 2007 se diagnosticaron con esta enfermedad a 41 de cada 100,000 personas.

(12) Se sabe también que la AR afecta al menos al doble de mujeres que de hombres y, aunque puede aparecer a cualquier edad, su incidencia máxima se registra a los 50 años. (13)

Factores de riesgo: Aunque la causa exacta de la enfermedad se desconoce, se acepta que múltiples factores probablemente interactúan en un hospedero susceptible. (12) Los factores genéticos son de suma importancia, se sabe que, la región HLA-DRB1 muestra la asociación más fuerte con la enfermedad, en particular con AR ACPA positiva.

La historia previa de un familiar con AR incrementa el riesgo de padecer la enfermedad de 3 a 9 veces.

Múltiples sustratos ambientales, de estilo de vida y comportamiento han sido estudiados y analizados como potenciales factores de riesgo; sin embargo, el tabaquismo es el factor identificado más fuerte y consistente para el desarrollo de artritis reumatoide, se ha estimado que el 25% de toda la población con AR y el 35% de la AR seropositiva puede atribuirse a este factor. Otros elementos asociados son: Nivel educativo bajo, peso alto al nacer, obesidad y aquellos con riesgo bajo son: alcoholismo y lactancia materna. Hasta el momento, se empieza a investigar la asociación de la enfermedad con la microbiota, específicamente la del tracto respiratorio y el tejido periodontal, se espera que en los próximos años se produzcan nuevos descubrimientos. (13)

El papel del ultrasonido en Artritis reumatoide: Se han desarrollado varias medidas clínicas, de laboratorio y por imagen para evaluar la actividad y la progresión de la enfermedad, y aunque aún no se incluye como evaluación estándar recomendada, el ultrasonido es una herramienta que permite proveer información útil sobre la actividad de la enfermedad, tales como: Sinovitis, erosión ósea, daño al cartílago, tenosinovitis y daño al tendón. (19)

Fenotipo linfocitario en artritis reumatoide:

A medida que las personas envejecen, el sistema inmunitario pierde capacidades protectoras al tiempo que asume funciones inflamatorias, lo que permite el desarrollo de inflamación crónica y daño tisular. (14) este envejecimiento inmunitario, se encuentra acelerado en los individuos con AR y otras condiciones inflamatorias crónicas. (15)

Fisiopatológicamente, se ha demostrado que los linfocitos T y linfocitos B activados, monocitos, fibroblastos similares a sinoviocitos y granulocitos son observados en el fluido articular, todas ellas producen mediadores de inflamación y citocinas pro-inflamatorias que contribuyen a la iniciación y perpetuación de la destrucción articular (16) sin embargo, las células T desempeñan un papel muy importante en la patogénesis de la AR, especialmente el fenotipo de células T CD4+, las cuales podrían potenciar las funciones de leucocitos o representar células T reguladoras supresoras. (4) Una población proinflamatoria distintiva de células CD4+ expandidas oligoclonalmente y relativamente resistentes a la apoptosis *in vitro* han sido encontradas con mayor frecuencia en sangre de pacientes con artritis reumatoide en comparación con controles sanos, estas células, se caracterizan por expresar una variedad de receptores similares a los de las células NK y a la ausencia de la molécula coestimuladora CD28, son a menudo llamadas células T CD4+ CD28null. (4,15)

El papel de estas células en la enfermedad aún no es claro, sin embargo, se sabe que tienen características patogénicas, ya que producen altas cantidades de mediadores inflamatorios, incluyendo interferón γ (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral (TNF) y son además menos

susceptibles a la regulación por células T reguladoras CD4+ CD25+ FoxP3+, todo esto, dando como resultado respuestas severas de daño tisular, como la formación de pannus sinovial y erosiones óseas, además de estar involucradas en el proceso aterosclerótico, asociando a estas células con la enfermedad arterial coronaria. (15,16)

Por otro lado, se ha descrito la importancia de otro mediador inflamatorio en la patogénesis de la AR, la interleucina 17 (IL-17), esta es producida por un linaje de linfocitos T proinflamatorios productores de IL-17, denominados células T-helper-17 (Th17) y cuyo factor de transcripción maestro es el ROR γ t, la sobreproducción de esta citocina en el sinovio se asocia a destrucción ósea, además actúa de manera sinérgica y aditiva con la interleucina 1 (IL-1) y el TNF, induciendo la síntesis de IL-6, IL-8 y TSG-6 (gen 6 estimulado por el factor de necrosis tumoral) por los sinoviocitos similares a fibroblastos, contribuyendo al daño óseo y cartilaginoso y la resorción ósea.(17-18) además la IL-17 puede inhibir la síntesis y estimular la degradación del colágeno de tipo I en la sinovia, por lo que desempeña un papel importante en la inflamación articular. (18)

Objetivo general:

Identificar el porcentaje de linfocitos T CD4+ que no expresan CD28, así como el factor de transcripción predominante expresado en ellas en pacientes con artritis reumatoide y determinar la presencia o ausencia de inflamación a través de la determinación de erosiones en articulaciones por ultrasonido.

Objetivos específicos:

- 1.- Determinar la existencia de daño articular mediante ultrasonido a través de la presencia o ausencia de erosión en articulaciones determinadas en pacientes con AR.
- 2.- Determinar el grado de actividad de la enfermedad a través del índice clínicométrico DAS-28 CRP.2.- Caracterizar el fenotipo linfocitario de los linfocitos T CD4+ CD28null, mediante la identificación del factor de transcripción expresado por cada célula. (T-bet, ROR γ t, GATA-3 y Foxp3)
- 3.- Determinar los niveles séricos de anticuerpos: Factor reumatoide y ACPA (anticuerpos contra péptidos citrulinados) en pacientes con AR.

Hipótesis nula:

Los pacientes con AR presentan un bajo porcentaje de células CD4+ CD28null+ que expresan el factor de transcripción ROR γ t

Hipótesis alterna:

Los pacientes con AR tendrán un predominio celular por el fenotipo Th17 al expresar mayormente células CD4+ CD28null con el factor de transcripción: ROR γ t

Metodología:

Tipo de Estudio:

- Estudio transversal, descriptivo y analítico.

Población:

- Mujeres y hombres en edad reproductiva con diagnóstico de artritis reumatoide.

Criterios de inclusión:

- Mujeres y hombres con diagnóstico de AR de acuerdo con los criterios de clasificación de 2010 por el Colegio Americano de Reumatología.
- Pacientes que acepten ingresar al protocolo mediante consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con patologías inflamatorias identificadas al momento del ingreso, incluyendo infección activa de cualquier tipo establecida por clínica, laboratorio o imagen.
- Pacientes con enfermedad autoinmune diferente a AR o cáncer previamente diagnosticado o documentado durante su estudio.
- Pacientes que hayan recibido cualquier tipo de antimicrobiano en el último mes previo a su estudio.
- Pacientes que no acepten firmar el consentimiento informado.

Variables:

Variables independientes:

Características socio demográficas del paciente:

Edad: Tiempo que ha vivido una persona o un ser vivo desde su nacimiento.

Género: Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.

Edad de inicio de los síntomas: Se refiere a la edad del individuo a partir del cuál iniciaron las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Edad al diagnóstico: Se refiere a la edad del individuo en el que se diagnosticó a través de un estudio de laboratorio o imagen y clínica la enfermedad.

Articulaciones inflamadas: Número de articulaciones que se manifiestan inflamadas a la exploración física.

Articulaciones dolorosas: Número de articulaciones que resultan dolorosas al paciente con o sin movilización activa por parte del personal médico

Variables dependientes:

Linfocitos CD4+ CD28null: Población celular perteneciente a los linfocitos CD4+ las cuales carecen del coestimulador CD28.

DAS-28 CRP: Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with CRP (Puntuación de la actividad de la enfermedad- 28 para artritis reumatoide con PCR)

QRISK-3: 10-Year Cardiovascular Disease Risk Calculator (calculadora de riesgo cardiovascular a 10 años)

% T-bet + CD4+ CD28+: porcentaje de células CD4+ CD28+ que expresan el factor de transcripción T-bet+

% GATA-3+ CD4+ CD28+: porcentaje de células CD4+ CD28+ que expresan el factor de transcripción GATA-3+

%RORγt CD4+ CD28+: porcentaje de células CD4+ CD28+ que expresan el factor de transcripción RORγt

% FoxP3+ CD4+ CD28+: porcentaje de células CD4+ CD28+ que expresan el factor de transcripción FoxP3+

% T-bet + CD4+ CD28 null: porcentaje de células CD4+ CD28null que expresan el factor de transcripción T-bet+

% GATA-3+ CD4+ CD28 null: porcentaje de células CD4+ CD28null que expresan el factor de transcripción GATA-3+

% RORyt CD4+ CD28 null: porcentaje de células CD4+ CD28null que expresan el factor de transcripción RORyt

% FoxP3+ CD4+ CD28 null: porcentaje de células CD4+ CD28null que expresan el factor de transcripción FoxP3+

Definiciones conceptuales y operacionales:

Edad:

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona o un ser vivo desde su nacimiento.

Definición operacional: Años cumplidos hasta el momento de ingresar al protocolo de estudio

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Indicador: La edad se indica en números cumplidos.

Género:

Definición conceptual: Se refiere a los conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.

Definición operacional: Hombre o mujer.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Indicador: 1. Mujer 0. Hombre

Edad de inicio de los síntomas:

Definición conceptual: Se refiere a la edad del individuo a partir del cual iniciaron las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Definición operacional: Años en número en los cuales inició con manifestaciones clínicas de la enfermedad

Tipo de variable: cualitativa ordinal

Indicador: Se indica en número total sin decimal.

Edad al diagnóstico:

Definición conceptual: Se refiere a la edad del individuo en el que se diagnosticó a través de un estudio de laboratorio o imagen y clínica la enfermedad.

Definición operacional: Número de años cumplidos cuando se dio el diagnóstico de la enfermedad al individuo.

Tipo de variable: cualitativa ordinal

Indicador: Se indica en número total sin decimal.

Articulaciones inflamadas:

Definición conceptual: Número de articulaciones que se manifiestan inflamadas a la exploración física.

Definición operacional: Número de articulaciones que se manifiestan inflamadas a la exploración física.

Tipo de variable: cualitativa ordinal

Indicador: Se indica en número total sin decimal.

Articulaciones dolorosas:

Definición conceptual: Número de articulaciones que resultan dolorosas al paciente con o sin movilización activa por parte del personal médico

Definición operacional: Número de articulaciones dolorosas a la exploración.

Tipo de variable: cualitativa ordinal

Indicador: Número total sin decimal.

DAS-28 PCR:

Definición conceptual: Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with CRP (Puntuación de la actividad de la enfermedad- 28 para artritis reumatoide con PCR. Es un instrumento clinimétrico confiable y extensamente validado para evaluar la actividad de la AR, el cual se basa en la detección de dolor e inflamación en 28 articulaciones preestablecidas, además de ponderar la cuantificación de proteína C reactiva

Definición operacional: Presencia o ausencia de actividad de la enfermedad y grado de actividad.

Tipo de variable: cualitativa ordinal

Indicador:

Remisión $< 2.6 = 1$

Actividad baja $\geq 2.6 - < 3.2 = 2$

Actividad moderada $\geq 3.2 - \leq 5.1 = 3$

Actividad alta $\geq 5.1 = 4$

QRISK3:

Definición conceptual: 10-Year Cardiovascular Disease Risk Calculator (calculadora de riesgo cardiovascular a 10 años), algoritmo desarrollado para calcular el riesgo de desarrollar un infarto cardiaco o un evento cerebrovascular en los siguientes 10 años.

Definición operacional: Presencia o ausencia de riesgo cardiovascular y grado de riesgo.

Tipo de variable: cualitativa ordinal.

Indicador:

Puntaje menor a 10% =1

Puntaje entre 10- 20% =2

Puntaje mayor a 20% =3.

Diabetes Mellitus:

Definición conceptual: Enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo es incapaz de utilizar con eficacia esta hormona.

Definición operacional: Ausencia o presencia de DM tipo 1 o 2.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

Hipertensión arterial:

Definición conceptual: Hipertensión arterial es la elevación persistente de la presión arterial sistólica y/o diastólica, se establece con valores de tensión arterial sistólica igual o mayor de 140 mm Hg y tensión arterial diastólica mayor o igual de 90 mm Hg, al menos en tresocasiones en diferentes días.

Definición operacional: Ausencia o presencia de HAS

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

Síndrome de Sjögren:

Definición conceptual: Es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente a las glándulas exocrinas (principalmente las glándulas salivales y lagrimales) y provoca una sequedad grave de las superficies mucosas, principalmente de la boca y los ojos.

Definición operacional: Ausencia o presencia de síndrome de Sjogren.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

Metotrexato:

Definición conceptual: Fármaco modificador de la enfermedad utilizado en artritis reumatoide, su mecanismo de acción incluye el antagonismo del folato, la señalización de la adenosina, la generación de especies reactivas de oxígeno, disminución de moléculas de adhesión, alteración del perfil de citocinas y la inhibición de poliaminas.

Definición operacional: Presencia o ausencia de consumo del fármaco como tratamiento para artritis

reumatoide.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

Sulfasalazina:

Definición conceptual: Profármaco de la mesalazina, es un antiinflamatorio intestinal inhibidor de la síntesis de leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas y citoquinas como IL-1, por lo tanto, inhibe la quimiotaxis leucocitaria.

Definición operacional: Presencia o ausencia de consumo del fármaco como tratamiento para artritis reumatoide.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

Hidroxicloroquina:

Definición conceptual: Es un fármaco lisosomatrópico alcalinizante que se acumula en los lisosomas donde inhibe algunas funciones importantes al aumentar el pH. La hidroxicloroquina ha demostrado su eficacia en varias enfermedades autoinmunes

Definición operacional: Presencia o ausencia de consumo del fármaco como tratamiento para artritis reumatoide.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

Prednisona:

Definición conceptual: Esteroide no fluorado de potencia intermedia con actividad corticosteroide superior a hidrocortisona, presenta efecto mineralocorticoide muy bajo, tiene efecto antiinflamatorio, interviniendo además en metabolismo glucídico, lipídico, proteico además de desarrollar un mecanismo inmunosupresor al interferir con las señales inter leucocitarias, inhibiendo la quimiotaxis y activación de células inmunitarias.

Definición operacional: Presencia o ausencia de consumo del fármaco como tratamiento para artritis reumatoide.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

Tratamiento combinado:

Definición conceptual: Cuando se utiliza más de un fármaco para combatir una enfermedad.

Definición operacional: Presencia o ausencia de consumo de 2 o más fármacos como tratamiento para artritis reumatoide.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Indicador: Presencia=1 Ausencia=0

Factor reumatoide:

Definición conceptual: Autoanticuerpos dirigidos contra epítomos localizados en el fragmento Fc de la IgG, en la unión de los dominios CH2 y CH3 de la cadena pesada gamma. Suelen ser anticuerpos de clase IgM, aunque existen isotipos IgG, IgA e IgE. Es la principal prueba de laboratorio en el diagnóstico de AR, el isotipo IgM se detecta en hasta el 90% de los pacientes y constituye uno de los criterios de clasificación de la enfermedad propuestos por el American College of Rheumatology.

Definición operacional: Cuantificación de la concentración de factor reumatoide en el individuo.

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Valores del anticuerpo expresados en números totales con decimales.

ACPA: Anti-citrullinated protein antibody (anticuerpos contra péptidos citrulinados)

Definición conceptual: La citrulina -una forma modificada de arginina- constituye la parte esencial del antígeno. La conversión de citrulina en arginina es llevada a cabo por la enzima peptidil arginina deiminasa. Los anti-PCC son los anticuerpos más específicos en la AR, de manera que solo los presentan entre el 2-5% de los pacientes afectados por otras enfermedades reumáticas distintas de la AR, así como sujetos sanos

Definición operacional: Cuantificación de la concentración de ACPA en el individuo.

Tipo de variable: Dimensional.

Indicador: Valores del anticuerpo expresados en números totales con decimales.

Leucocitos totales - x103 /mm3:

Definición conceptual: Número total de leucocitos en sangre por milímetro cúbico. **Definición**

operacional: Número total de leucocitos en sangre por milímetro cúbico.

Tipo de variable: Dimensional.

Indicador: Valores de leucocitos expresados en número total con decimales.

Neutrófilos - x103 /mm3

Definición conceptual: Número total de neutrófilos en sangre por milímetro cúbico. **Definición**

operacional: Número total de neutrófilos en sangre por milímetro cúbico. **Tipo de variable:**

Dimensional.

Indicador: Valores de neutrófilos expresados en número total con decimales.

Linfocitos - x103 /mm3

Definición conceptual: Número total de linfocitos en sangre por milímetro cúbico.

Definición operacional: Número total de linfocitos en sangre por milímetro cúbico.

Tipo de variable: Dimensional.

Indicador: Valores de linfocitos expresados en número total con decimales.

Plaquetas - x103 /mm³

Definición conceptual: Número total de plaquetas en sangre por milímetro cúbico.

Definición operacional: Número total de plaquetas en sangre por milímetro cúbico. **Tipo de variable:** Dimensional.

Indicador: Valores de plaquetas expresados en número total con decimales.

Hemoglobina, g/dl

Definición conceptual: Concentración de hemoglobina en gramo por decilitro. **Definición operacional:** Concentración de hemoglobina en gramo por decilitro.

Tipo de variable: Dimensional.

Indicador: Valor de hemoglobina expresado en número total con decimales.

PCR, mg/L

Definición conceptual: Proteína C reactiva, en miligramos por litro.

Definición operacional: Proteína C reactiva, en miligramos por litro

Tipo de variable: Dimensional.

Indicador: Valor total de PCR expresada en número total con decimales.

VSG, mm/h

Definición conceptual: Velocidad de sedimentación globular. **Definición operacional:** VSG expresada en milímetros por hora.

Tipo de variable: Dimensional.

Indicador: Velocidad en mm por hora expresada en número total con decimales.

% T-bet + CD4+ CD28+:

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción T-bet+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción T-bet+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

% GATA-3+ CD4+ CD28+:

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción GATA-3+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción GATA-3+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

% RORyt CD4+ CD28+:

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción RORyt+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción RORyt+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

% FoxP3+ CD4+ CD28+:

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción FoxP3+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción FoxP3+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

% T-bet + CD4+ CD28null:

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+ CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción T-bet+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+ CD28+ de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción T-bet+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales

% GATA-3+ CD4+ CD28null:

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+ CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción GATA-3+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+ CD28null de las células CD4+ que expresan el

factor de transcripción GATA-3+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

% RORyt CD4+ CD28null:

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+ CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción RORyt

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+ CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción RORyt

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

% FoxP3+ CD4+ CD28null

Definición conceptual: Porcentaje de células CD4+ CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción FoxP3+

Definición operacional: Porcentaje de células CD4+ CD28null de las células CD4+ que expresan el factor de transcripción FoxP3+

Tipo de variable: Dimensional

Indicador: Porcentaje expresado en número total con decimales.

Material y métodos:

La muestra de selección fue por conveniencia.

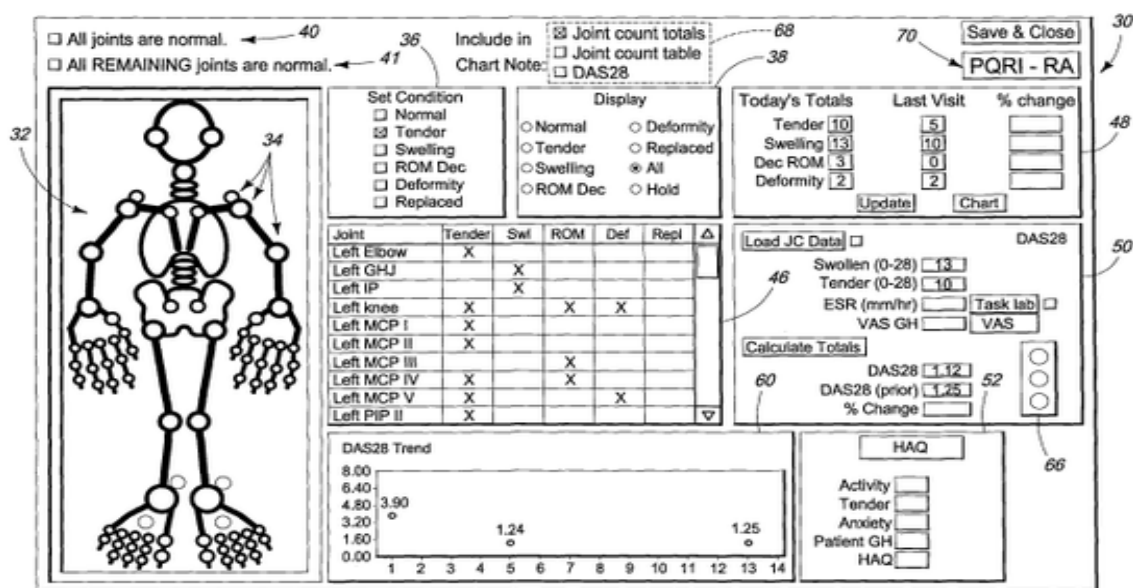
Al momento del ingreso y previo consentimiento a participar en nuestro estudio, se obtuvo una muestra de 4 ml de sangre periférica en un tubo con gel activador. Esta muestra se centrifugó y el suero resultante se almacenó en alícuotas de 500 μ L a -70°C hasta su utilización, para cuantificar niveles séricos de anticuerpos y citocinas. Adicionalmente, se tomaron 4 ml de sangre en tubo con EDTA, se obtuvieron las células mononucleares de sangre periférica mediante separación por gradiente de densidad con Fycoll 10.77. Una vez obtenidas, se realizó el marcaje con los siguientes anticuerpos: CD4, CD28 y CD25; las células se incubaron por 20 minutos a 4°C en oscuridad, se fijaron, se permeabilizaron y se agregaron los anticuerpos para FoxP3, ROR- γ T, T-bet y GATA-3. Las células teñidas se incubaron por 20 minutos a 4°C en ausencia de luz. Posteriormente, se cuantificaron las células en el citómetro FACS Aria Fusion. La actividad de la enfermedad fue evaluada por el puntaje DAS-28 de tres elementos con PCR como reactante de fase aguda. Se utilizó la calculadora de riesgo Q-RISK3 para identificar el riesgo relativo que tiene la persona para desarrollar un evento cardiovascular en los siguientes 10 años. Para la determinación de inflamación articular se realizó en cada paciente un estudio ultrasonográfico de las siguientes articulaciones: Receso dorsal del carpo derecho e izquierdo, receso dorsal y palmar de la segunda articulación metacarpofalángica derecha e izquierda, receso dorsal y palmar de la tercera

articulación metacarpofalángica derecha e izquierda, receso suprapatelar y receso parapatelar lateral de rodilla derecha e izquierda y del tobillo las siguientes:

articulación tibioastragalina derecha e izquierda, tendón tibial posterior derecho e izquierdo y tendón peroneo lateral derecho e izquierdo, en todas las anteriores se valoró la presencia o ausencia de erosiones.

Técnica para recolección de datos

El DAS28 (3)-PCR es un instrumento clinimétrico confiable y extensamente validado para evaluar la actividad de la AR, el cual se basa en la detección de dolor e inflamación en 28 articulaciones preestablecidas, además de ponderar la cuantificación de proteína C reactiva. Existen calculadoras libremente accesibles en línea que permiten obtener el valor del puntaje.



Plan de análisis estadístico

Dado el pequeño tamaño de la muestra, se asumió una distribución no paramétrica, la cual fue posteriormente corroborada mediante la prueba de d'Agostino-Pearson.

En consecuencia, las variables fueron descritas mediante porcentajes (variables dicotómicas, nominales y ordinales) o con medianas y valor mínimo y máximo (variables dimensionales). Para la estadística inferencial, en el contraste de medianas, se utilizó la prueba pareada de Wilcoxon (CD4+ CD28+ vs. CD4 + CD28null).

Todas las pruebas se realizaron bajo el principio de dos colas y se fijó un valor de significancia de $p < 0.05$. Los análisis se realizaron en el paquete estadístico GraphPad Prism v. 9.4.1 (GraphPad Prism, La Jolla, Ca, USA).

Actividades realizadas:

Durante la realización del proyecto de investigación se llevaron a cabo las siguientes actividades:

- Reclutamiento de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión para ingresar al protocolo.
- Autorización y firma del consentimiento informado por parte del paciente a ingresar al protocolo.
- Realización de historia clínica para llenado de base de datos con la información correspondiente.
- Se obtuvo de cada paciente una muestra de 4 ml de sangre periférica en un tubo con gel activador para cuantificar niveles séricos de anticuerpos y citocinas. Adicionalmente, se tomaron 4 ml de sangre en tubo con EDTA, para obtener las células mononucleares de sangre periférica.
- Se realizó la base de datos con la información de los pacientes para realizar el análisis estadístico correspondiente.
- Se realizó el análisis estadístico pertinente para la descripción de resultados del proyecto.

Actividades complementarias:

- Pase de visita en la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Asistente en las sesiones generales de la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Asistente en los "Seminarios de casos clínicos" en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Asistente en VI jornadas de Investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- Asistente del 5to curso internacional de Síndromes Coronarios Agudos con enfoque en insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico.
- Participante en el Congreso ACC LATIN AMERICA 2022 TOGETHER WITH CARDIO ACADEMIC con los carteles: Electrical Storm: "A 14-year cohort from a mexican coronary unit care of a single institution" y "Stellate ganglion block as an adjuvant treatment of drug-refractory electric storm."

- Participante como coautor en el artículo: Performance analysis of Luminex and ELISA to profile serum IP-10 as a biomarker in systemic lupus erythematosus.

- **Objetivos y metas alcanzadas:**

Se logró la obtención de la muestra necesaria para llevar a cabo el protocolo, con el consiguiente procesamiento de muestras y elaboración de resultados, así como además la participación en congresos y artículos publicados en revistas indexadas.

Resultados: cuadros y gráficas.

Se estudió a un total de 9 pacientes (88% mujeres; mediana de edad 54 [41-83] años). La mediana de edad de inicio de los síntomas y la mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad fueron 48 (33-66) y (35-70) años, respectivamente.

La mediana de la puntuación de DAS-28 CRP fue de 3.2 (1.79-5.53), con un 44% de pacientes con actividad moderada (puntuación de DAS-28 CRP ≥ 3.2 - ≤ 5.1) y un 22% con actividad alta (puntuación de DAS-28 CRP ≥ 5.1). En cuanto a la evaluación del riesgo cardiovascular, la mediana de la escala QRISK-3 fue de 9 (0.7-23.1), con un 66% de pacientes con riesgo cardiovascular bajo (puntuación QRISK-3 ≤ 10 %).

Respecto a la medicación, 7 pacientes recibían metotrexato, 6 antipalúdicos, 3 sulfasalazina, 1 prednisona y 5 recibían tratamiento combinado. En cuanto a las dosis de medicamentos, metotrexato mostró una mediana 12.5 (0-20) mg semanales, hidroxicloroquina 200mg al día para todos los pacientes, sulfasalazina 0 gramos al día (0-1.5) y prednisona 15 mg al día.

En los valores de laboratorio, se mostró una mediana para los leucocitos totales de $5.36 \times 10^3 /\text{mm}^3$ (4.13-10.91), neutrófilos de $4.24 \times 10^3 /\text{mm}^3$ (1.1-6.8), linfocitos $6.6 \times 10^3 /\text{mm}^3$ (3.4-7.67), plaquetas $323 \times 10^3 /\text{mm}^3$ (201-635), hemoglobina 13.3 g/dl (8.6-15.7), PCR 3.32 mg/L (2.74-41) y VSG 12 mm/h (8-57). Para los autoanticuerpos, 6 pacientes (66%) presentaron Factor reumatoide positivo y 7 (77%) para anticuerpos contra péptidos citrulinados. En la tabla 1 se resumen los datos clínicos.

	Total (n=9)
Femenino – no. (%)	88 (8)
Edad (años)	54 (41-83)
Edad de inicio de los síntomas (años)	48 (33-66)
Edad al diagnóstico (años)	48 (35-70)
Hipertensión – no. (%)	22 (2)
Diabetes – no. (%)	22 (2)
Síndrome de Sjögren- no. (%)	11 (1)
Articulaciones inflamadas – no.	6 (0-11)
Articulaciones dolorosas – no.	2 (0-15)
DAS28 CRP escala	3.2 (1.79-5.53)
Extensión de la actividad de la enfermedad – no. (%)	
Remisión <2.6	33 (3)
Actividad baja ≥2.6 - <3.2	0 (0)
Actividad moderada ≥ 3.2 - ≤ 5.1	44(4)
Actividad alta ≥ 5.1	22(2)
Valoración de riesgo cardiovascular – no. (%)	
QRISK3 escala	9 (0.7-23.1)
Puntaje menor a 10% - no.	66 (6)
Puntaje entre 10- 20% - no.	22 (2)
Puntaje mayor a 20% - no.	11 (1)
Tratamiento – no. (%)	
Metotrexato	77 (7)
Sulfasalazina	33 (3)
Hidroxicloroquina	66 (6)
Prednisona	11 (1)
Tratamiento combinado	55 (5)
Valores de laboratorio	
Leucocitos totales - x10 ³ /mm ³	5.36 (4.13-10.91)
Neutrófilos - x10 ³ /mm ³	4.24 (1.1-6.8)
Linfocitos - x10 ³ /mm ³	6.6 (3.4-7.67)
Plaquetas - x10 ³ /mm ³	323 (201-635)
Hemoglobina, g/dl	13.3 (8.6-15.7)
PCR, mg/L	3.32 (2.74-41)
VSG, mm/h	12 (8-57)
Anticuerpos – no. (%)	
Factor reumatoide	66 (6)
ACPA	77(7)

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y valores de laboratorio en pacientes con artritis reumatoide. Los datos se describen como mediana (valor mínimo y máximo) a menos que se especifique lo contrario. **DAS-28 PCR:** Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with CRP(Puntuación de la actividad de la enfermedad- 28 para artritis reumatoide con PCR), **QRISK-3:** 10-Year Cardiovascular Disease Risk Calculator (calculadora de riesgo cardiovascular a 10 años), **PCR:** Proteína C reactiva, **VSG:** Velocidad de sedimentación globular, **ACPA:** Anti-citrullinated protein antibody (anticuerpos contra péptidos citrulinados).

Según la presencia de erosiones en las articulaciones detectadas por ecografía, 1 paciente presentó erosión en el receso dorsal derecho del carpo, 1 en el receso dorsal izquierdo de la misma articulación, 1 paciente presentó erosión en el dorsal derecho de la segunda articulación metacarpofalángica, y 2 en el dorsal izquierdo de la misma articulación, para el resto de articulaciones estudiadas no se detectaron erosiones en ningún paciente.

Respecto a la polarización de los linfocitos T CD4+ CD28+ y CD4+ CD28null con los factores de transcripción estudiados: T-bet, RORyt, GATA-3 y FoxP3, se encontró que la población CD4+ CD28+ expresan con mayor frecuencia el factor de transcripción T-bet (35.61% vs. 2.3%; $p = 0.039$) o el factor GATA-3+ (2.8% vs. 0; $p = 0.015$). En contraste, la expresión del factor de transcripción RORyt+ predominó en los linfocitos CD4+ CD28null (79.7% vs. 38.1%; $p = 0.007$). Para el factor de transcripción FoxP3+ no se encontraron diferencias significativas (3.2% vs. 0.1%; $p = 0.687$). En la tabla 2 se muestran detalladamente las polarizaciones

	CD4+ CD28+	CD4+ CD28null	Valor de p
% T-bet +	35.61 (0-73)	2.3 (0-66)	0.039
% GATA-3+	2.8 (0-99)	0 (0-92)	0.015
% RORyt+	38.1 (0-100)	79.7 (0.95-100)	0.007
% FoxP3+	3.2 (0-33)	0.1 (0-41)	0.687

Tabla 2. Linfocitos CD4+ CD 28+ y CD28 null y su polarización para los factores de transcripción: T-bet+, GATA-3+, RORyt+ y FoxP3+. Los datos son presentados como mediana (min-máx).

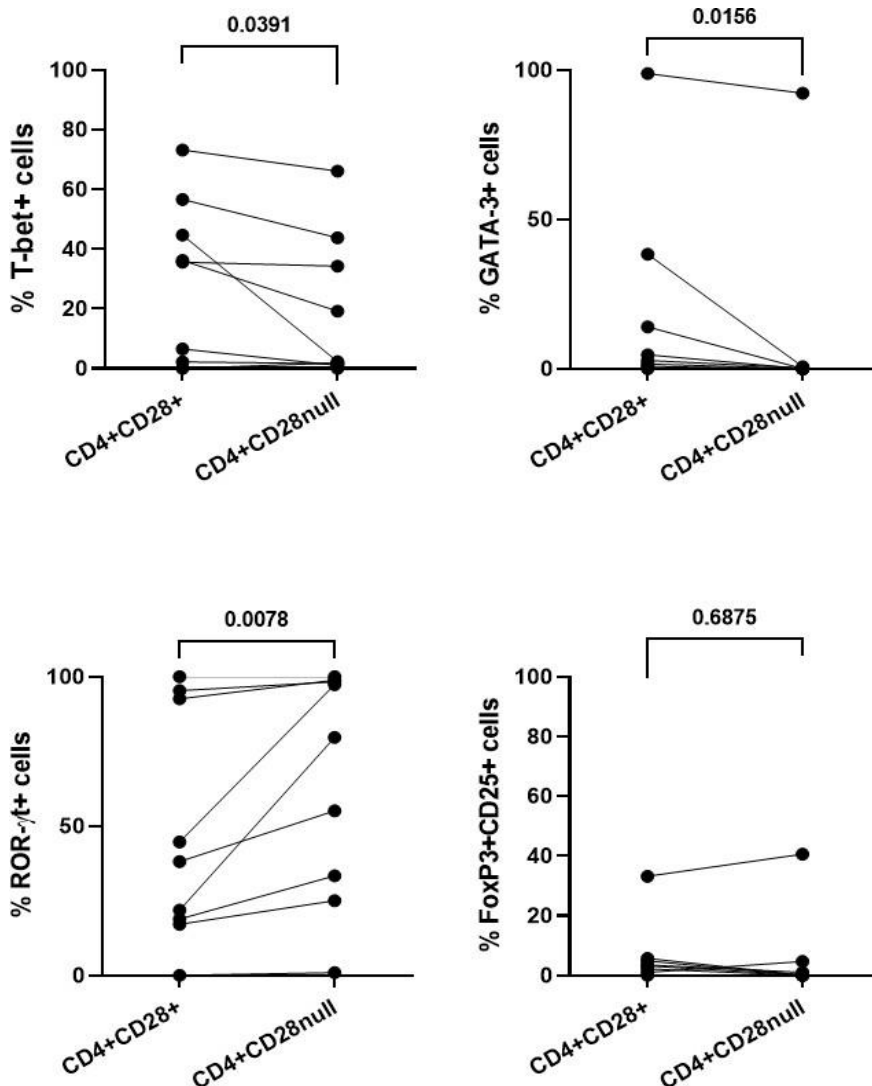


Figura 1. Análisis que demuestran las diferencias de expresión de cada factor de transcripción (T-bet, ROR γ t, GATA-3 y FoxP3) con linfocitos CD4+ CD28+ y CD4+ CD28null.

Análisis de resultados.

Este estudio caracterizó el fenotipo linfocitario de las células T CD4+ CD28+ y células T CD4+ CD28null a través de la determinación del factor de transcripción expresado en cada célula, siendo los factores analizados: T-bet, ROR γ t, GATA-3 y FoxP3, así como la determinación del grado de actividad de la enfermedad por el índice clínico-métrico DAS28- CRP y el daño articular existente por medio de la ecografía articular.

En estudios previos se ha descrito a la AR como una enfermedad autoinmune en la que la activación de células T antígeno-específicas, en particular células T CD4+, inician la respuesta autoinmune. Estas células pueden dividirse principalmente en Th1 y Th17, las primeras desempeñan un papel protector en el metabolismo óseo; sin embargo, las segundas mantienen un papel destructivo, lo

que conlleva a llamar a esta patología como una enfermedad impulsada por Th17 (18-21). Como se mencionó anteriormente, este fenotipo linfocitario se caracteriza por la producción de IL-17A, IL-17F e IL-22, las concentraciones elevadas de estas en el sinovio se asocia a destrucción ósea, cartilaginosa y a un aumento en la resorción a este nivel, además al activar directamente a las células endoteliales vasculares y estimular a macrófagos para la secreción del factor de crecimiento endotelial promueve la angiogénesis local (21) Se ha demostrado que la combinación en la inhibición de IL-17, IL-1 y TNF disminuye significativamente la inflamación sinovial y la destrucción ósea (18).

Aquí encontramos que los linfocitos CD4+ CD28null en pacientes con AR expresan con mayor frecuencia el factor de transcripción ROR γ t, el cual es el factor maestro en células polarizadas a expresar un fenotipo efector Th17, promoviendo y manteniendo un desbalance con un ambiente proinflamatorio predominando sobre el antiinflamatorio (3), lo que concuerda con los hallazgos de otros estudios, Pei Yang y colaboradores describen la contribución de este linaje celular a la inflamación crónica, cómo la IL-17 secretada por ellas se mantiene en elevadas concentraciones en el líquido sinovial de pacientes con AR y cómo mantiene una correlación positiva con la actividad de la enfermedad medida con el puntaje DAS-28 CRP (21). En el presente estudio, el 66% de la población se mantuvo con actividad moderada y alta, se describe también el incremento de la inflamación articular, mediada por la estimulación de esta interleucina a este nivel, aquí, 5 pacientes mostraron erosiones óseas detectadas por ultrasonido, sobre todo en las articulaciones del carpo y metacarpofalángicas, por lo que habrá que realizarse más estudios para determinar si la presencia de estas lesiones se correlaciona con la actividad de esta citocina. Así mismo, se ha asociado íntimamente a este fenotipo linfocitario con la enfermedad cardiovascular, específicamente con la enfermedad arterial coronaria. En un estudio realizado por Xiang Cheng, los pacientes con síndrome coronario agudo presentaban un incremento significativo de Th17 y ROR γ t en sangre periférica, así como las citocinas relacionadas con esta, sugiriendo un papel importante en la desestabilización de la placa aterosclerótica y el inicio de un síndrome coronario agudo (23). En el presente estudio, aunque ningún paciente tenía el antecedente de enfermedad coronaria, la evaluación del riesgo cardiovascular indicó a 3 pacientes entre riesgo moderado y alto para desarrollar un evento cardiovascular mayor, lo que podría sugerir un papel importante del linaje Th17 en el desarrollo e inicio de un infarto cardíaco agudo. Por otro lado, Patlán y colaboradores demostraron resultados parecidos, pero con población con la enfermedad y controles sanos, la proporción de células CD4+ CD28null que expresan ROR γ t fue mayor en aquellos con AR, sin embargo, en esta población también presentó una mayor expresión de GATA-3, mientras que en nuestra población GATA-3+ predominó en las células CD4+ CD28+ (2.8 vs. 0; p=0.015).

Por otra parte, Pennati demostró, en una comparación entre pacientes con AR y osteoartritis, que aquellos con la primera enfermedad presentaban niveles más bajos de fenotipo Th17 y mayor de células Treg CD25+ FoxP3, estas diferencias podrían deberse a la mayor actividad de la enfermedad y por ende, a las correspondientes dosis más altas de fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) (22). En nuestro estudio, las células reguladoras que expresan el factor FoxP3 se encontraron disminuidas sin alcanzar la significancia estadística (3.2 vs. 0.1; p=0.0687). En relación con el uso de FARME, 7 pacientes recibían

metotrexato, 6 hidroxicloroquina y 3 leflunomida; sin embargo, no podemos sugerir que el uso de estos tenga relación con nuestros hallazgos.

Este estudio se ve limitado por el origen unicéntrico de los pacientes, lo que refleja la falta de variedad étnica y geográfica, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones. Otra limitación es la cantidad reducida de pacientes que fueron estudiados, que no permite generalizar los resultados a toda la población con artritis reumatoide.

Conclusiones de la investigación.

Las células CD4+ CD28null de pacientes con AR despliegan un fenotipo linfocitario Th17 predominante, caracterizado por la expresión del factor de transcripción RORγt+. Este fenotipo predominantemente proinflamatorio sugiere un papel patogénico relevante para las células CD4+ CD28null en AR.

Recomendaciones:

La artritis reumatoide permanece como la enfermedad autoinmune más común a nivel mundial, por ello es importante el mantenimiento y evolución de la investigación clínica llevada a cabo para su entendimiento, con esto se desarrollarán nuevos blancos terapéuticos que permitan seguir mejorando la calidad de vida del paciente. Se recomienda así mismo, el tamizaje en el tiempo adecuado a todos aquellos con factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad para que sea detectada cuando aún los estragos de la misma no están presentes, además se propone la rápida y pronta implementación de un tratamiento efectivo para disminuir y alargar el progreso de la patología, así como llevar a cabo programas multidisciplinarios para mejorar la calidad de vida de esta población.

Referencias:

1. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-2337. doi:10.1016/S0140-6736(17)31472-1
2. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol*. 2000;39(1):28-33. doi:10.1093/rheumatology/39.1.28
3. Patlán M, Páez A, Massó F, Amezcua-Guerra LM. Relative increase of Th17 phenotype in senescent CD4+CD28null T cells from peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Jul-Aug;39(4):925-926. doi: 10.55563/clinexprheumatol/q8xvkl. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33822704.
4. Fasth AE, Snir O, Johansson AA, Nordmark B, Rahbar A, Af Klint E, Björkström NK, Ulfgren AK, van Vollenhoven RF, Malmström V, Trollmo C. Skewed distribution of proinflammatory CD4+CD28null T cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(5):R87. doi: 10.1186/ar2286. PMID: 17825098; PMCID: PMC2212553.
5. Broadley I, Pera A, Morrow G, Davies KA, Kern F. Expansions of Cytotoxic CD4+CD28- T Cells Drive Excess Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis and Other Chronic Inflammatory Conditions and Are Triggered by CMV Infection. *Front Immunol*. 2017 Mar 2;8:195. doi: 10.3389/fimmu.2017.00195. PMID: 28303136; PMCID: PMC5332470.
6. Fessler J, Husic R, Schwetz V, Lerchbaum E, Aberer F, Fasching P, Ficjan A, Obermayer-Pietsch B, Duftner C, Graninger W, Stradner MH, Dejaco C. Senescent T-Cells Promote Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018 Feb 1;9:95. doi: 10.3389/fimmu.2018.00095. PMID: 29472917; PMCID: PMC5810289.
7. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
8. Barile-Fabris LA, Pérez-Cristobal M, Merlos-López RJ, Xibillé-Friedman D. Síndrome de fragilidad en pacientes con artritis reumatoide [Frailty syndrome in patients with rheumatoid arthritis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54 Suppl 2:S210-5. Spanish. PMID: 27561027.
9. Instituto Nacional de las personas Adultas Mayores, Artritis Reumatoide, 11 octubre 2019, Gobierno de México, <https://www.gob.mx/inapam/articulos/artritis-reumatoide>.

10. Thewissen M, Somers V, Hellings N, Fraussen J, Damoiseaux J, Stinissen P. CD4+CD28null T cells in autoimmune disease: pathogenic features and decreased susceptibility to immunoregulation. *J Immunol.* 2007 Nov 15;179(10):6514-23. doi: 10.4049/jimmunol.179.10.6514. PMID: 17982040.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584. PMID: 20872595.
12. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care.* 2018 Jun;45(2):237-255. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.010. PMID: 29759122.
13. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):174-187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30527425.
14. Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Jan;26(1):93-100. doi: 10.1097/BOR.000000000000011. PMID: 24296720; PMCID: PMC3984035.
15. Lozada-Navarro AC, Castillo-Martínez D, Moreno-Ramírez M, Acosta-Peña G, Páez A, Massó F, Márquez-Velasco R, Amezcua-Guerra LM. An imbalance in the T-helper phenotypes displayed by senescent CD4+CD28null T cells is associated with erosive arthritis (rheumatoid arthritis) in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018 Nov;27(13):2155-2160. doi: 10.1177/0961203318793715. Epub 2018 Aug 15. PMID: 30111238.
16. Massalska M, Radzikowska A, Kuca-Warnawin E, Plebanczyk M, Prochorec-Sobieszek M, Skalska U, Kurowska W, Maldyk P, Kontny E, Góber HJ, Maslinski W. CD4+FOXP3+ T Cells in Rheumatoid Arthritis Bone Marrow Are Partially Impaired. *Cells.* 2020 Feb 26;9(3):549. doi: 10.3390/cells9030549. PMID: 32111105; PMCID: PMC7140449.
17. Kumar R, Theiss AL, Venuprasad K. RORγt protein modifications and IL-17-mediated inflammation. *Trends Immunol.* 2021 Nov;42(11):1037-1050. doi: 10.1016/j.it.2021.09.005. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34635393; PMCID: PMC8556362.

18. Paradowska A, Maśliński W, Grzybowska-Kowalczyk A, Łacki J. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2007 Sep-Oct;55(5):329-34. doi: 10.1007/s00005-007-0032-8. PMID: 18219763.
19. Filippucci E, Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Carotti M, Giovagnoni A, Salaffi F, Tardella M, Di Matteo A, Di Carlo M. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Radiol Med*. 2019 Nov;124(11):1087-1100. doi: 10.1007/s11547-019-01002-2. Epub 2019 Mar 9. PMID: 30852792.
20. Rioseras B, Moro-García MA, García-Torre A, Bueno-García E, López-Martínez R, Iglesias-Escudero M, Diaz-Peña R, Castro-Santos P, Arias-Guillén M, Alonso-Arias R. Acquisition of New Migratory Properties by Highly Differentiated CD4+CD28null T Lymphocytes in Rheumatoid Arthritis Disease. *J Pers Med*. 2021 Jun 24;11(7):594. doi: 10.3390/jpm11070594. PMID: 34202487; PMCID: PMC8306508.
21. Yang P, Qian FY, Zhang MF, Xu AL, Wang X, Jiang BP, Zhou LL. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol*. 2019 Dec;106(6):1233-1240. doi: 10.1002/JLB.4RU0619-197R. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31497905.
22. Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Romanowska-Próchnicka K, Walczuk E, Kuca-Warnawin E, Kmiolek T, Stypinska B, Rzeszotarska E, Majewski D, Jagodzinski PP, Pawlik A. Th17/Treg-Related Transcriptional Factor Expression and Cytokine Profile in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2020 Dec 11;11:572858. doi: 10.3389/fimmu.2020.572858. PMID: 33362761; PMCID: PMC7759671.
23. Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, Yao R, Chen Y, Liao YH. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol*. 2008 Apr;127(1):89-97. doi:10.1016/j.clim.2008.01.009. Epub 2008 Feb 21. Erratum in: *Clin Immunol*. 2009 Dec;133(3):447. PMID: 18294918.

CAPÍTULO 2 CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

1.1 En relación con su formación como persona.

Realizar mi servicio social en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, me permitió desarrollar habilidades y aptitudes que sin duda me ayudarán a forjar cada día de mi vida a partir de ahora.

El servicio social me permitió además de mejorar y definir mi vida profesional, el enfocarme un poco más en mi salud mental y emocional, en mi vida personal y en mis relaciones interpersonales, conocí amigas increíbles que ahora considero hermanas y comenzar a adentrarme en el mundo de la investigación, que ahora estoy segura no quiero dejar. Hubo momentos difíciles, dónde tuve que ponerme a prueba y demostrarme que a pesar de las situaciones externas, siempre se puede seguir cumpliendo con nuestras obligaciones. El INCICH es un lugar sumamente hermoso, tanto por el mismo lugar como por las personas que ahí laboran, conocí la unión y amistad entre compañeros de trabajo, la hermandad con mis compañeras de servicio, y que siempre hay oportunidad para acompañar el trabajo con una risa. Aprendí acerca de mí misma, que cuento con las capacidades, habilidades y aptitudes para lograr mis metas, puedo ser resolutiva, proactiva y responsable, aprendí que sé buscar oportunidades y a pesar de los “no” soy alguien que sigue intentando y luchando por conseguir sus objetivos, logré vencer un poco más la timidez y la indecisión, puse a prueba mis capacidades e intenté cosas diferentes para obtener los mejores resultados, llegué desde antes del amanecer al Instituto y me fui hasta el anochecer para poder lograr mis metas diarias, pude tomar algunas clases, escuchar las discusiones de casos clínicos y así conocer como quiero ser en un futuro cuando sea residente. Este año también me permitió afrontar miedos, desde los que fueron parte de mi propio servicio, como el aprender a manejar la centrífuga para la realización de los diferentes experimentos, el hablar con nuevas personas, el volver a tomar muestras sanguíneas después de pensar que no podría hacerlo nuevamente después del internado médico de pregrado, el hacer un proyecto de investigación desde cero, hasta situaciones fuera del Instituto, como el aprender a viajar sola desde casa hasta el servicio, atravesando todo periférico a hora pico, el viajar de madrugada y de noche, el aprender a cuidarme y valorarme, el verme como una médica muy valiosa que tiene mucho para ofrecer, el verme ahora como una investigadora que va naciendo y adentrándose a este nuevo mundo tan increíble de la investigación clínica. El servicio social fue un año maravilloso, lleno de retos, experiencias nuevas y constructivas, lleno de alegrías, risas, compañerismo, amistad, hermandad, crecimiento, muchísimo creciente: mental, emocional, espiritual, intelectual y sobre todo, profesional, este año fue el inicio de nuevas etapas y sobre todo, fue el lugar al que algún día no muy lejano me encantaría volver como residente de Cardiología, sería para mí un honor realizar mi alta especialidad en dicho lugar, me he enamorado del INCICH, este año lo llevaré para siempre en el corazón.

1.2 Con relación a su formación profesional.

Este año de servicio social me permitió definir diversos temas con respecto a mi futuro profesional, sin duda, iniciar en el mundo de la investigación clínica fue algo increíble, definitivamente quiero continuar realizando trabajos en esta área, aprendí muchísimo, un poquito de todo, desde hacer extracción de células mononucleares, redactar un artículo de investigación desde cero, hacer bases de datos, conocer qué variables son importantes en un estudio que inicia de cero, el cómo hacer resúmenes de trabajos más extensos, el usar un poco más Excel, el aprender a relacionarme con médicos y médicas que ya pasaron por estos primeros inicios. De mis prácticas favoritas era ir a la unidad de cuidados coronarios al pase de visita con los doctores y residentes, siempre que podía llevaba una hoja en dónde anotaba todo lo que escuchaba durante la entrega de guardia, para aprender un poco más sobre cardiología y saber qué aprender y desarrollar de cada tema, aprendí la disciplina que exige un hospital de tercer nivel, la calidad académica también fue de mis partes favoritas. Cada martes me encantaba ir a las sesiones clínicas en el auditorio de la Unidad de Cuidados Coronarios, dónde se presentaban los casos más importantes, los pacientes que requerían de toda una atención multidisciplinaria guiada por los expertos. Aprendí también algunas cosas muy importantes en laboratorio, el protocolo para utilizar una campana para poder realizar los respectivos experimentos de la manera más limpia posible, la extracción de suero también fue de mis prácticas favoritas sobre todo por qué esta práctica la hacía cada que tenía paciente del protocolo de: Síndrome coronario agudo en Mujeres, el cual le tengo mucho cariño por que fue el primer protocolo de investigación que vi nacer y pude llevar a cabo primero sola y después junto a mi compañera y amiga Fernanda, me siento muy agradecida con el Dr. Amezcua por darme esta oportunidad de ser primero su alumna y ahora su pasante de servicio social, le estaré infinitamente agradecida siempre. Gracias a esta experiencia pude conocer el perfil médico que quiero cumplir en un futuro tanto a nivel clínico, es decir, en la práctica con los pacientes, como en la investigación médica, estar en algunas consultas con pacientes me dejó ver lo que un cardiólogo de excelencia debe cumplir y manejar, será un buen hábito el siempre estudiar de los estudios y libros más actualizados, el aprender también a razonar los casos clínicos, las respuestas no están siempre en los libros. Este año también aprendí que la constancia, disciplina, responsabilidad y perseverancia son habilidades que quiero seguir desarrollando para lograr mis objetivos profesionales este año me motivó muchísimo a querer ser cada vez mejor médico, a ofrecer excelencia y a aprender cada día de cada persona que me rodea. También pude conocer grandes compañeras de trabajo, con quienes cada actividad a realizar salía adelante, el equipo y empoderamiento femenino siempre estuvo presente en la oficina de estudiantes de inmunología. El servicio social me ayudó a comenzar a entablar relaciones profesionales con médicos que me ayudaron a adentrarme al mundo de la cardiología, además de aprender de ellos. Este año sin duda aprendí muchísimo, aprendí a redactar artículos de investigación, hacer bases de datos, hacer búsqueda de bibliografía

para hacer los diferentes proyectos, hacer un poco de análisis estadístico, llenar formularios y encuestas, a tratar más con los pacientes, a invitarlos a protocolos de investigación.

1.3 En relación con su aportación a la comunidad

Me siento muy agradecida por el aprendizaje que también me brindaron los pacientes con los que pude convivir, la comunidad al final siempre es el mejor maestro para ejercer nuestra profesión. Pude también conocer pacientes de varios estados de la república, que venían desde Chiapas, Tabasco, Morelia, Baja California, entre otros, lo cual me permitió conocer la diversidad de gente de nuestro país. Siempre trate de dar lo mejor de mí con los pacientes, explicarles siempre a detalle en que consistiría su participación en los diferentes protocolos de investigación, así mismo, logramos hacer que su asistencia al instituto fuera de lo más cómoda y amena.

La investigación clínica llevada a cabo en el Instituto Nacional de Cardiología se caracteriza por siempre buscar el cuidado y la mejor atención del paciente, se procura por completo su bienestar y recuperación. En mi año de servicio pude ofrecer lo mejor de mí como médico. Considero que aporte responsabilidad, proactividad, actitud positiva, dedicación, conocimiento, escucha, empatía, seguridad, comunicación, compromiso y constancia con los pacientes, fue un año realmente gratificante y grandioso, el poder conocer a los pacientes desde otra perspectiva y ayudarlos a realizar las actividades correspondientes para la conclusión de los diferentes proyectos.

Creo también que este año inicié en el maravilloso mundo de la investigación y por ende, empecé a aportar conocimiento científico así como la aportación de pláticas sobre la prevención y disminución de complicaciones derivadas de los siguientes diagnósticos: Enfermedades crónico- degenerativas como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, hiperuricemia, enfermedad renal crónica, entre otras, enfatizo en las pláticas otorgadas a los pacientes sobre hiperuricemia asintomática, comentándoles acerca de los factores de riesgo, los niveles séricos de ácido úrico que implican mayor predisposición a padecer sintomatología, y que aumentan el riesgo de complicaciones como enfermedad renal crónica o afectación de arterias coronarias.

Asistir a diferentes ponencias, congresos y pláticas por parte del instituto me permitió adquirir más conocimiento sobre las enfermedades cardiovasculares que más prevalecen tanto en nuestro país como a nivel mundial y así poder ofrecer cercanamente una consulta de calidad a los pacientes.

También se brindó seguimiento personalizado e integral a los pacientes de hospitalización del área de Unidad Coronaria durante dicha rotación se les brindó información a los pacientes acerca de su padecimiento, pronóstico, tratamiento y plan de acción, así como también a familiares, dicha atención tenía un enfoque integral y humanizado, enfocado en el modelo centrado en el paciente y no en la enfermedad, siempre respaldando la información médica en la medicina basada en la evidencia.

Este año de servicio social me permitió profundizar más en la relación médico-paciente, permitiéndome mejorar mis habilidades de comunicación y relación con los pacientes.

Prendo seguir mejorando en la formación de esta relación tan importante en mi carrera, procurando

siempre dar lo mejor de mí a la comunidad y así mismo seguir empatizando con los pacientes y sus respectivos padecimientos, sin duda una tarea que permanecerá durante todo mi ejercicio médico.

1.4 En relación con su institución educativa.

Me siento profundamente agradecida con mi universidad, han sido 6 años maravillosos donde he aprendido infinidad de cosas tanto académicas como para mi vida personal, me siento muy afortunada de pertenecer a esta casa de estudios y de llevar su nombre a cada lugar al que voy y al que iré. La Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco ha dejado en mí una nueva forma de ver la vida, de relacionarme con las demás personas y sobre todo, una nueva familia. En este lugar conocí a los que ahora son mis mejores amigos, y también me dio la oportunidad de conocer a los mejores especialistas del país. Fueron 6 años llenos de mucho aprendizaje, dedicación, risas, aventuras, autoconocimiento, debate, exámenes, exposiciones, estrés, fotografías, comidas, cafés, dulces, lectura, etc, todo dentro de las instalaciones de la universidad. Aún recuerdo la primera vez que ingresé al plantel, recuerdo que llegué por la entrada de calzada del hueso, a primera vista la universidad me parecía inmensa y enorme, con una vibra muy amena y muchísimos estudiantes, el edificio donde cursé el TID está hermoso y me encantaba tomar mis clases ahí. Me gustaba mucho que el plan de estudios nos permitiera convivir con las demás carreras, eso contribuía a poder ampliar nuestro panorama y hacer nuevas amistades, conocí muy buenos amigos de otras carreras.

La universidad se volvió mi casa durante todos estos años, recuerdo que estar dentro del plantel me hacía sentir muy bien, estar con mis amigos era la mejor forma de pasar el estrés que conllevaba la carrera, entre clases, ir a comer al pasillo del hambre o a la cafetería nos hacía pasar los mejores momentos, compartiendo recuerdos maravillosos. La biblioteca de la universidad merece mención honorífica, era un lugar además de hermoso muy preparado, siempre recurría a los libros que ahí encontraba para seguir con mi preparación académica, aún recuerdo aquellas tardes estudiando dentro de sus paredes, pasaba horas repasando los temas, haciendo apuntes, revisando diferentes libros y haciendo debate con mis amigos sobre los diferentes temas de la semana. La universidad me ha ayudado también a mejorar mis habilidades sociales, a comunicarme mejor, a ser más participativa y cooperativa, a saber trabajar en equipo, algo que le agradezco mucho al sistema modular es que cada trimestre entregábamos un protocolo de investigación, este proyecto nos ayudaba a aprender a cómo hacer investigación, a crear protocolos y a trabajar en equipo, siempre basándonos en la medicina basada en la evidencia, gracias a eso, pude iniciar mis pininos en investigación en el Instituto Nacional de Cardiología. Siempre me sentiré profundamente agradecida con mi universidad por acogerme todos estos años, fue también un techo para mí, me vio crecer con el paso de cada año, me vio convertirme en una médica.

Agradezco además todas las facilidades y servicios que nos brinda la universidad, las instalaciones

deportivas, el gimnasio, el cuarto de spinning, las canchas, el servicio de nutrición, el servicio de atención psicológica, el servicio tan económico, accesible y sabroso del comedor, todo era muy barato, llenador y rico, el servicio de biblioteca, las ferias de salud y jornadas informativas, gracias a estos servicios logré pequeños y grandes objetivos durante estos años de formación profesional.

También agradezco mucho el apoyo económico que brinda la universidad a través de las becas, ya que con esta, pude transportarme toda mi carrera a los diferentes hospitales. Siempre agradeceré eso y más y cada logro que vaya sembrando durante mi carrera será dedicado con gran cariño a mi amada UAM. Me siento muy orgullosa de ser una pantera negra que forma parte de esta bella casa abierta al tiempo.