



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

PRESENTACIÓN DE TESIS

Para obtener el título de
LICENCIATURA EN MEDICINA

**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO -174 DE LA INTERLEUCINA 6 CON EL
DESARROLLO DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL**

Presenta:

MPSS Blanca Teresa Pacheco Soto

Asesor experto:

D. en C. Martha Elba González Mejía

Asesor metodológico:

D. en C. Enrique Torres Rasgado

Puebla, Enero 2021

Realizada en el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina de la
Benemérita Universidad Autónoma De Puebla.

Coordinación de Titulación y Eficiencia Terminal

ÍNDICE

1 RESUMEN	2
2 INTRODUCCIÓN	3
3 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	4
3.1 ANTECEDENTES GENERALES	4
3.1.1 Definición de Artritis Idiopática Juvenil.....	4
3.1.2 Epidemiología de la Artritis Idiopática Juvenil.....	4
3.1.3 Patogenia de la Artritis Idiopática Juvenil	6
3.1.4 Diagnóstico de la Artritis Idiopática Juvenil.....	7
3.1.5 Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil	8
1.1.5.1 Tratamiento No Biológico.	8
1.1.5.2 Tratamiento Biológico.....	9
3.1.6 Factores de Riesgo de la Artritis Idiopática Juvenil	10
3.1.6.1 Factores de Riesgo Modificables	10
3.1.6.2 Factores de Riesgo No Modificables.....	10
3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	11
3.2.1 El papel de la Interleucina 6 en la Artritis Idiopática Juvenil	11
3.2.2 El descubrimiento del polimorfismo -174 de la Interleucina 6 y su relación con otras enfermedades	13
3.2.3 Influencia del polimorfismo -174 de la Interleucina 6 en la Artritis Idiopática Juvenil.....	14
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
5 OBJETIVOS	17
5.1 OBJETIVO GENERAL	17
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
6. MATERIAL Y MÉTODOS	18
6.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	18
6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	18
6.3 EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE SESGO	19
6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
7 RESULTADOS	21
7.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS ELEGIBLES	21
7.2 EL POLIMORFISMO -174 DEL GEN DE LA IL-6 NO TIENE EFECTO EN EL DESARROLLO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL	21
7.3 EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE ESTUDIO PEQUEÑO	24
8 DISCUSIÓN	28
9 CONCLUSIONES	30
10 BIBLIOGRAFÍA	31
11 ANEXOS	35

1 RESUMEN

Antecedentes: Se ha estudiado que las alteraciones de la expresión del gen de la Interleucina 6 (IL-6) pueden estar asociadas al desarrollo de Artritis Idiopática Juvenil. El estudio inicial de Fishman et. al., el genotipo CC del polimorfismo -174 de gen de la IL-6 ha demostrado decrementar el riesgo de desarrollar Artritis Idiopática Juvenil. Desde entonces, múltiples estudios han examinado la Artritis Idiopática Juvenil y el polimorfismo -174, obteniendo resultados conflictivos. Por lo tanto, se realiza este meta-análisis para determinar el efecto que tiene el polimorfismo -174 del gen de la IL-6 sobre la Artritis Idiopática Juvenil.

Métodos: Con las bases de datos de PubMed, EBSCO, Scopus y LILACS se realizó una búsqueda de estudios que explore la asociación entre los polimorfismos del gen de la IL-6 hasta Noviembre de 2018. Las distribuciones de genotipos fueron extraídas y, dependiendo del nivel de heterogeneidad determinado por el Test Q basado en ψ^2 y el Índice de Inconsistencia (I^2), el modelo de efectos aleatorios o efectos fijos fue utilizado para calcular el conjunto de *Odds Ratios* (OR) con un intervalo de confianza del 95% (95%CI) para los modelos genéticos heterocigoto, homocigoto, dominante, recesivo y alélico.

Resultados: Seis publicaciones (7 estudios) se encontraron dentro de los criterios de inclusión (804 casos y 1340 controles). No se encontró asociación alguna para los modelos genéticos evaluados. No se detectó sesgo de publicaciones con el test de Begg-Mazumdar y test de Egger, excepto por el modelo genético homocigoto.

Conclusión: Los resultados indican que el polimorfismo -174 del gen de la IL-6 no está asociado con el riesgo de desarrollar Artritis Idiopática Juvenil.

2 INTRODUCCIÓN

La Artritis Idiopática Juvenil es una enfermedad sistémica, multifactorial y autoinmune. Siendo definida, de acuerdo a la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR por sus siglas en inglés), es una artritis que comienza antes de los 16 años de edad y persiste por al menos 6 semanas cuando se excluyen otras condiciones conocidas [1]. Tiene una prevalencia mundial entre 0.1 a 4.0 por 1000 niños [2, 3] con altos índices en Estonia (~85 casos por 100,000) [4] y República Checa (~140 casos por 100,000) [5]. La Artritis Idiopática Juvenil puede prolongarse hasta la adultez, cuyo resultado a largo plazo es discapacidad física y morbilidad debido a la inflamación y al daño articular [6, 7].

La conexión entre la IL-6 y la Artritis Idiopática Juvenil ha sido bien establecida [8-10]. Los niveles elevados de IL-6 están correlacionados con trombocitosis y la severidad del involucro de las articulaciones [11]. En 1989, Fishman y colegas demostraron en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, una conexión con el polimorfismo -174 del gen de la IL-6. A partir de ello, múltiples estudios se han realizado. Un estudio por Zaiee y colegas [12] tuvo resultados similares al estudio de Fishman, sin embargo, otros no demuestran ningún efecto. Por lo tanto, se realiza este meta-análisis para determinar el efecto que tiene el polimorfismo -174 de la IL-6 sobre el desarrollo de la Artritis Idiopática Juvenil.

3 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

3.1 ANTECEDENTES GENERALES

3.1.1 Definición de Artritis Idiopática Juvenil

De acuerdo al Colegio Americano de Reumatología, la Artritis Idiopática Juvenil se define como una colección heterogénea de procesos inflamatorios en articulaciones con etiología desconocida, que debuta antes de los 16 años y tiene una duración mínima de 6 semanas, donde se excluye sinovitis por alguna otra causa conocida (Figura 1) [13]. La Artritis Idiopática Juvenil, de acuerdo a la ILAR, se divide en diferentes variantes: Sistémica, Poliarticular, Oligoarticular, Relacionada a Entesitis y Psoriásica (Tabla 1) [1].

Figura 1. Afectación articular generalizada en la variante Poliarticular de la Artritis Idiopática Juvenil.



Tomado de Barut, K., & Adrovic, A. (2017). ahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Med J*, 34, 90-101.

3.1.2 Epidemiología de la Artritis Idiopática Juvenil

La Artritis Idiopática Juvenil tiene una prevalencia global de 32.6 por cada 100,000 caucásicos. La incidencia depende de la variante de Artritis Idiopática Juvenil, la más alta la posee la variante Oligoarticular y la más baja es la Artritis Psoriásica (Figura 2) [14].

Diferentes factores predisponen a desarrollar Artritis Idiopática Juvenil. En género, afecta más a las mujeres que a los hombres, a razón de 0.57. En etnias, los europeos tienen un mayor riesgo [14]. En Latinoamérica no hay muchos estudios que nos permitan conocer la epidemiología de la enfermedad. En México, se estima que aproximadamente 6000 niños mexicanos padecen algún tipo de Artritis Idiopa-

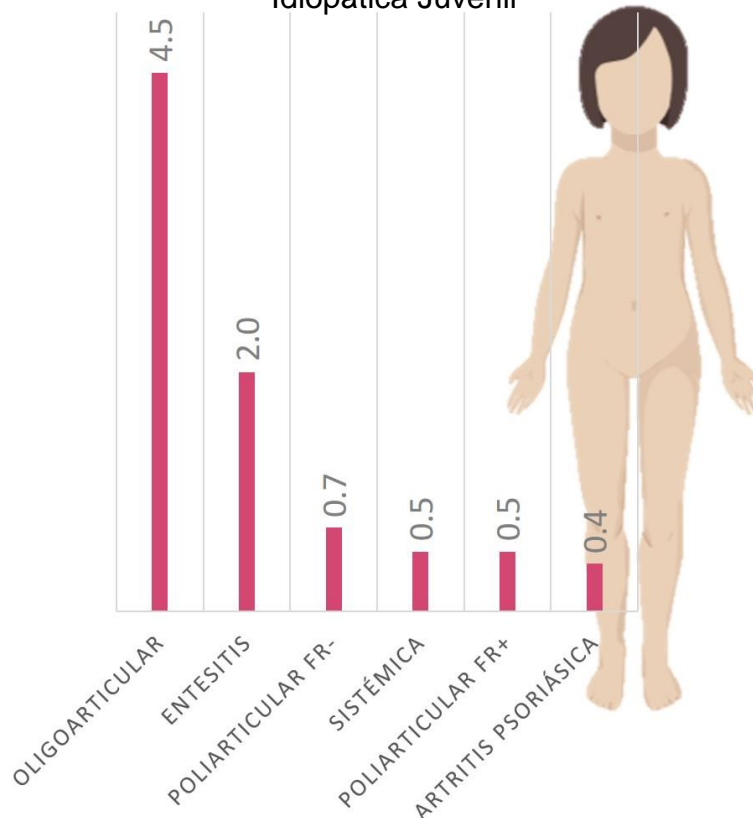
Tabla 1. Clasificación de la Artritis Idiopática Juvenil de acuerdo a la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología.

Formas Clínicas		Definición	Exclusión
Artritis Idiopática Juvenil sistémica		Fiebre ≥ 2 semanas + artritis en ≥ 1 articulación + un criterio de los siguientes: <i>Rash</i> evanescente, Linfadenopatías generalizadas, Hepatomegalia y/o Esplenomegalia, o Serositis	A, B, C, D
Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular	FR Negativo	Artritis que involucre ≥ 5 articulaciones durante los primeros 6 meses	A, B, C, D, E
	FR Positivo	Artritis que involucre ≥ 5 articulaciones durante los primeros 6 meses con FR Positivo por lo menos en 2 ocasiones con diferencia de 3 meses.	A, B, C, E
Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular		Artritis afectando a ≤ 4 articulaciones durante los primeros 6 meses	<p>Persistente: Afectando a ≤ 4 articulaciones durante toda la enfermedad</p> <p>Extendida: Afectando a >4 articulaciones después de los primeros 6 meses</p>
Artritis asociada a Entesitis		Artritis y entesitis, o artritis, o entesitis, con al menos dos de los siguientes: Presencia/antecedente de sensibilidad de la articulación sacroilíaca, y/o dolor lumbosacro, Presencia del Ag HLA-B27, Comienzo de artritis en hombres >6 años, Uveítis anterior aguda, o uno de los siguientes antecedentes familiares de primer grado: Espondilitis Anquilosante, Artritis relacionada a Entesitis, Sacroilitis con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Síndrome de Reiter o Uveítis anterior aguda.	A, D, E.
Artritis Psoriásica		Artritis y Psoriasis, o artritis y al menos, dos de los siguientes criterios: Dactilitis, <i>Nail pitting</i> /Onicolisis, o Antecedente familiar de primer grado de Psoriasis	B, C, D, E
Artritis Indiferenciada		Artritis que no cumplen los criterios en ninguna de las categorías.	
<p>Criterios de Exclusión para Artritis Idiopática Juvenil: (A) Psoriasis o antecedente personal o familiar de primer grado de psoriasis. (B) Artritis con HLA-B27 positivo en un hombre comenzando después de 6 años de edad. (C) Espondilitis Anquilosante, Artritis asociada a entesitis, sacroilitis con Enfermedad Intestinal Inflamatoria, Síndrome de Reiter, o Uveítis aguda - Antecedente personal o familiar de primer grado de alguna de ellos. (D) Presencia de FR IgM en al menos 2 ocasiones con diferencia de 3 meses. (E) Paciente con Artritis Idiopática Juvenil sistémica.</p>			

FR=Factor Reumatoide. Tomado de Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390-392.

tica Juvenil [15], el tipo más frecuente descrito es la Poliartritis con Factor Reumatoide positivo que predomina en mujeres [16, 17].

Figura 2. Incidencia de las variantes de la Artritis Idiopática Juvenil



Información tomada de Palmer, J., Shoop-Worrall, S., Hyrich, K., & McDonagh, J. E. (2018). Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(2), 206-222.

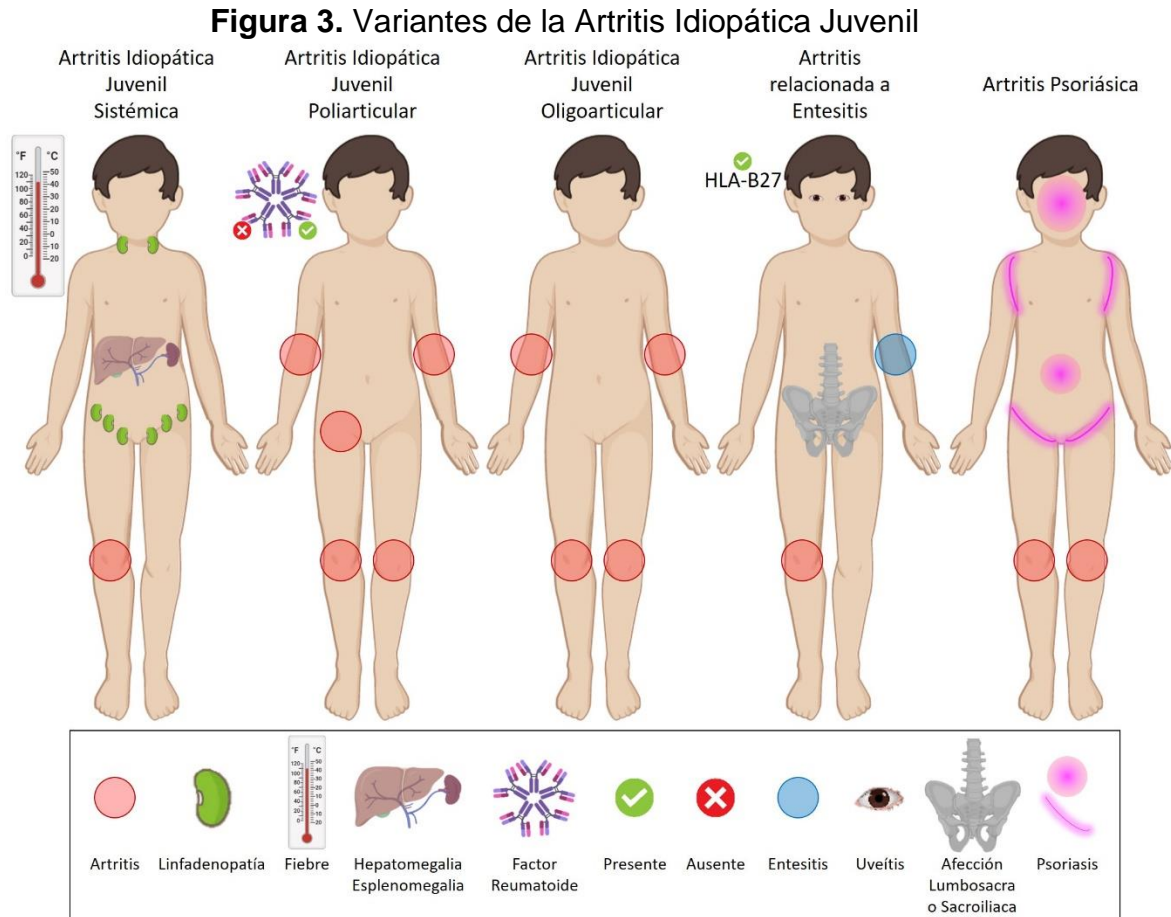
3.1.3 Patogenia de la Artritis Idiopática Juvenil

La patogenia de Artritis Idiopática Juvenil denota características clínicas de un proceso autoinflamatorio (fiebre, *rash* cutáneo, etcétera), donde los mecanismos de regulación de la autoinmunidad se encuentran abolidos. En el caso de la respuesta inmune innata, hay un aumento de neutrófilos dado por una concentración alta en líquido sinovial de una proteína llamada DEK, que funciona como autoantígeno y quimiotáctico. Otro mecanismo es el aumento de concentración de la IL-1 β , cuyo efecto es la neutrofilia y monocitosis [18]. La IL-6 es un protagonista en la patogenia de esta enfermedad, sin embargo, se abordará su acción en el punto 3.2.1.

La persistencia de estos mecanismos innatos no deja fuera la activación de la inmunidad adquirida. Se ha demostrado que el número de células Th17, linfocitos encargados de regular la autoinmunidad, se correlaciona con la severidad de la artritis [19].

3.1.4 Diagnóstico de la Artritis Idiopática Juvenil

El diagnóstico puede ser difícil por el curso insidioso de la enfermedad, sin embargo, hay componentes clínicos y moleculares que lo facilitan. Las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad se usan como criterio para diferenciar la variante de Artritis Idiopática Juvenil (Figura 3), los cuales ya se describieron anteriormente en la Tabla 1 [1].



Información tomada de Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P., Baum, J., Glass, D. N., Goldenberg, J., ... & International League of Associations for Rheumatology. (2004). International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*, 31(2), 390.

Por otro lado, el componente molecular se encuentra en la detección de anticuerpos, en donde se puede detectar el Factor Reumatoide, los Anti-ANA (anticuerpos contra

antígenos nucleares) y los Antipéptidos cíclicos citrulinados [19]. También se pueden evaluar diferentes asociaciones genéticas que hacen susceptible al paciente a desarrollar Artritis Idiopática Juvenil e identifican mutaciones o alelos confirman su diagnóstico. Para la identificación de estas alteraciones genéticas se utiliza la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), en donde se replica enzimáticamente un segmento de ADN sin tener que utilizar un organismo [20]. Los alelos de riesgo y los polimorfismos identificados para la patología son relativamente comunes en la población general y solo son una pequeña parte de la varianza en el riesgo de la enfermedad, por lo que no se ha estandarizado su uso diagnóstico. Además, estas alteraciones se encuentran en otras entidades autoinmunes como Artritis Reumatoide, Diabetes Mellitus tipo 1 o Lupus Eritematoso Sistémico [21]. Nuevos estudios de casos y controles se deben generar, pues los existentes y referentes a la enfermedad poseen una muestra pequeña que no son representativas.

3.1.5 Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil

La vigilancia de estos pacientes es importante, pues su manejo es con fármacos no biológicos y biológicos, cuyo mecanismo es bloquear procesos inmunológicos dependientes e independientes a la enfermedad. Además, es una forma de monitorear la actividad del padecimiento y el desarrollo de complicaciones con una examinación periódica radiográfica y la aplicación de la Escala de Actividad de la Artritis Idiopática Juvenil (cJADAS-10 por sus siglas en inglés) [22, 23].

El tratamiento no debe ser exclusivamente farmacológico, se recomienda complementar con terapia física y ocupacional, apoyo psicosocial [13, 23], y medidas nutricionales con suplementos de calcio y vitamina D [24].

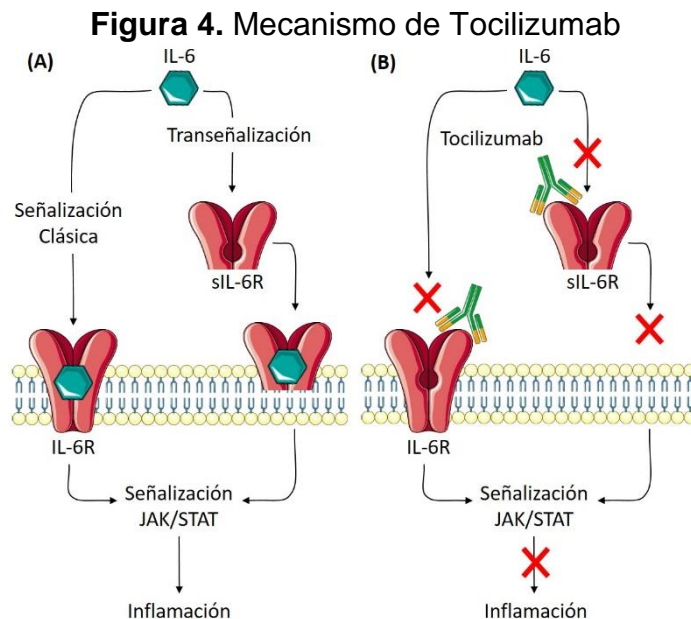
1.1.5.1 Tratamiento No Biológico.

El metotrexate es un folato antagonista que conforma la primera línea de tratamiento [13, 25], se debe complementar con ácido fólico o folínico para reducir los efectos adversos que incluye su uso, tales como supresión de la médula ósea, náuseas, úlceras orales y pérdida de cabello [13, 25, 26]. Esta primera intervención se puede acompañar con medidas tradicionales, como el uso de antiinflamatorios no

esteroides: ibuprofeno, indometacina y naproxeno son los fármacos más utilizados en pacientes menores de 12 años [26]. Otra opción son los corticosteroides, pero su uso es precavido por su baja eficacia para prevenir la destrucción de una articulación [25]. La selección de estos fármacos depende de la experiencia del especialista y de la comunicación que posea con el paciente.

1.1.5.2 Tratamiento Biológico

Uno de los blancos en el tratamiento biológico de la Artritis Idiopática Juvenil es el bloqueo del Factor de Necrosis Tumoral utilizándose infliximab, etanercept y adalimumab. Tocilizumab es otro anticuerpo monoclonal que se une al receptor de la IL-6, indicado en Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular o Sistémica (Figura 4). Finalmente, existe un anticuerpo monoclonal que incrementa la apoptosis y disminuye la maduración de los Linfocitos B a través de CD20 llamado rituximab [24-26].



(A) IL-6 unida a su receptor (IL-6R) desencadena la inflamación por la vía JAK/STAT. **(B)** Tocilizumab se une al IL-6R o al receptor soluble (sIL-6R) y previene la unión de IL-6 reduciendo la señalización clásica, la transseñalización y el sistema JAK/STAT que disminuyen disminuir local y sistemáticamente la inflamación. Adaptado de Woo, P., & Humphries, S. E. (2013). IL-6 polymorphisms: a useful genetic tool for inflammation research? *The Journal of clinical investigation*, 123(4), 1413-1414.

3.1.6 Factores de Riesgo de la Artritis Idiopática Juvenil

3.1.6.1 Factores de Riesgo Modificables

Dentro del estilo de vida de una persona, existen conductas que pueden transformarse, de tal manera que funcionan como factores para desarrollar o prevenir alguna patología. En el caso de la Artritis Idiopática Juvenil, la exposición al cigarro en la vida intrauterina se ha encontrado predisponente, así como a la contaminación ambiental [27] y la ausencia de lactancia materna [14].

Por otro lado, existen factores que pueden fungir como protectores del desarrollo de la Artritis Idiopática Juvenil, sobre todo en la etapa perinatal. Durante el embarazo, la adecuada ganancia de peso materna se reporta como factor protector, así como la ocupación laboral durante este periodo [27]. La leche materna también es un factor protector [14]. En el Reino Unido, se realizó un estudio prospectivo en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, donde encontraron que los infantes amamantados tienen una presentación temprana de Artritis Idiopática Juvenil, pero con bajos marcadores de severidad [28]. Igualmente, la presencia de hermanos parece disminuir el riesgo ya que incrementa la exposición microbiana en edades tempranas [29]. En síntesis, la aceptación de factores no modificables y la sinergia de los factores modificables de acuerdo a lo que brinda predisposición o amparo, determinan la existencia de cualquier afección.

3.1.6.2 Factores de Riesgo No Modificables

Los estudios enfocados a buscar la asociación genética con la Artritis Idiopática Juvenil son complicados, a causa de la rara presencia de la enfermedad, la heterogeneidad de la condición (puesto que existen diferentes variantes), y la diversidad genética entre etnias y género [21, 30].

A pesar de lo descrito, los factores de riesgo genéticos conforman una tercera parte del riesgo de desarrollar Artritis Idiopática Juvenil [14]. Hermanos de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil tienen once veces más riesgo de desarrollarla comparada a la población en general, y los primos de primer grado tienen 5 veces más de riesgo [30].

También se han descrito otras enfermedades de familiares que aumentan el riesgo, como Tiroiditis Autoinmune, Diabetes Mellitus tipo 1 y Lupus Eritematoso Sistémico [31]. Se ha descrito que un familiar de primer grado con Artritis Reumatoide tiene de cuatro a seis veces más un riesgo de desarrollar Artritis Idiopática Juvenil [30].

Adicionalmente, se han descrito polimorfismos en diferentes genes que se asocian con el desarrollo de Artritis Idiopática Juvenil, como el gen *IL6*. [18, 31]. El último gen se encarga de codificar la IL-6, citocina que se produce en la respuesta inmune innata, por lo que su alteración genética conlleva a la desregulación de esa respuesta. Esta teoría se confirma con la elevación de sérica IL-6 en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil [10]. Fishmann y colaboradores, al ver esta nueva hipótesis, busca alteraciones en la región promotora del gen *IL6* que estén provocando este aumento sérico y la no remisión de la enfermedad, por consiguiente, descubre el polimorfismo -174 [32].

3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

3.2.1 El papel de la Interleucina 6 en la Artritis Idiopática Juvenil

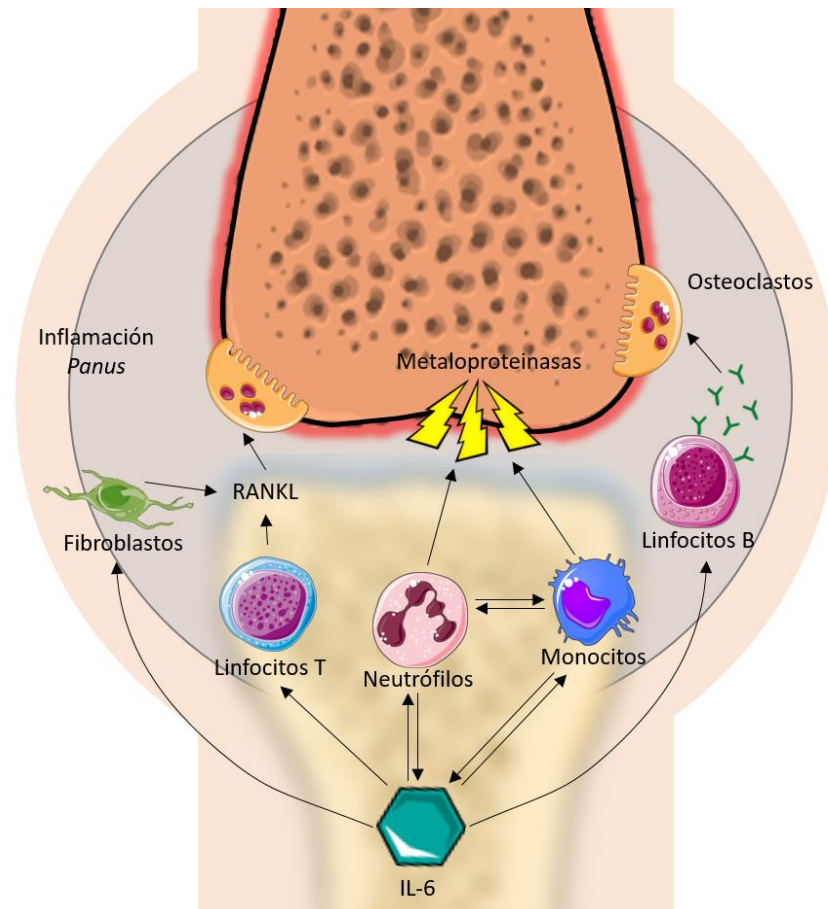
En las enfermedades autoinmunes crónicas inflamatorias, como la Artritis Idiopática Juvenil, hay una persistente producción de IL-6. Se ha demostrado que los niveles séricos están correlacionados con la cantidad y la severidad de articulaciones involucradas en la enfermedad [11] e incluso es una característica de la variante sistémica [33]. Además, puede que el aumento de IL-6 persista aún en el tratamiento, ya que hay una disminución en su degradación que se da con la unión a su receptor, acción que está bloqueada con tocilizumab [34].

La IL-6 elevada y persistente corrompe la homeostasis en múltiples procesos fisiológicos que pueden contribuir a las condiciones patológicas que se observan en la autoinmunidad y en la inflamación crónica. Esta citocina tiene la característica de interactuar con células inmunes [10], células madre hematopoyéticas [9], fibroblastos, hepatocitos y células endoteliales [35].

La inflamación crónica, estimulada por IL-6, provoca en las articulaciones que los fibroblastos aumenten el número de células de la capa íntima de la cápsula

sinovial, provocando la formación de *panus*, cuyo efecto es degradar cartílago [35] (Figura 5). Otro proceso que desencadenan los fibroblastos es el aumento de la producción de RANKL (ligando del factor nuclear κ - β), que es indispensable para la activación y diferenciación de los osteoclastos, lo que lleva a la resorción ósea [36].

Figura 5. Participación de la IL-6 en la Artritis Idiopática Juvenil



La afección a las articulaciones y hueso mediada por la IL-6 con la interacción de fibroblastos, linfocitos T y B, neutrófilos y monocitos.

Las células Th17, activadas por IL-6, también tienen esa capacidad de producir RANKL, aparte, su activación provoca más formación de IL-6 lo que promueve más activación de estas células, creando un *feedback* positivo y persistente de inflamación [35].

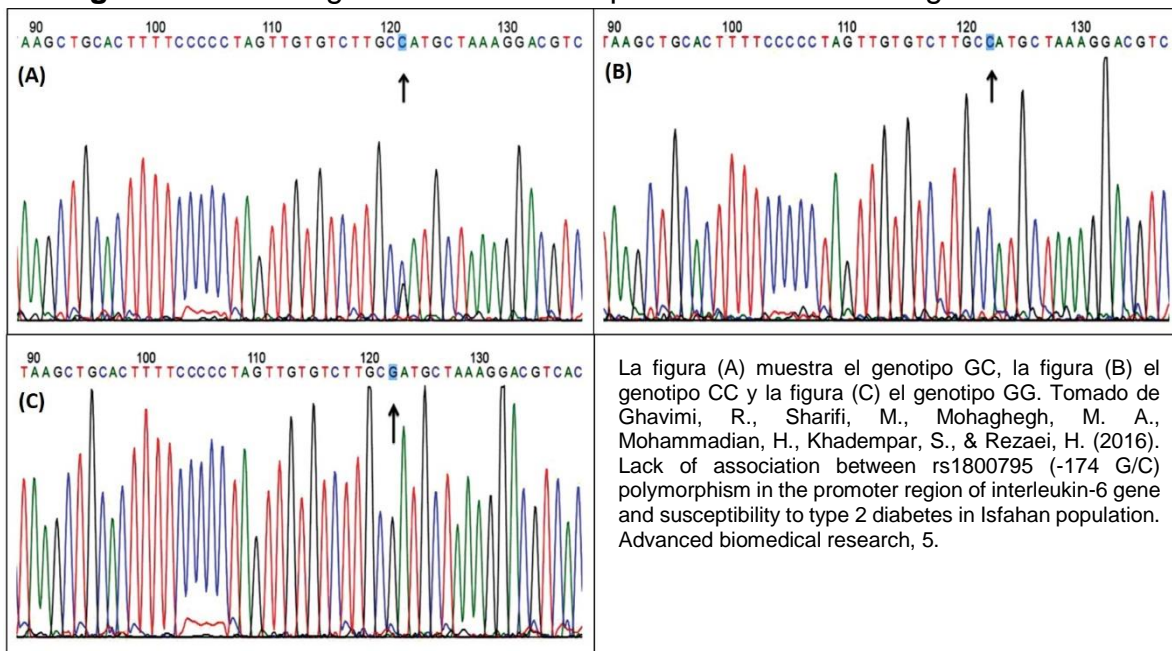
Un mecanismo más para para que la inflamación crónica persista es el constante reclutamiento de neutrófilos, promovido por IL-6, en donde se sintetizan moléculas de adhesión y quimiocinas, atrayendo posteriormente a células mononucleares, creando otro círculo vicioso [10, 35].

La afección a las articulaciones y hueso también está dada por otro mecanismo de la IL-6 incrementada, pues incita a la activación de células plasmáticas para producir anticuerpos que dañen estos tejidos [35] originando la formación de proteína C reactiva que activa al complemento, por lo que contribuye a la lesión [34]. Todos estos mecanismos descritos suscitan la mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, tales como fiebre, producción de reactantes de fase aguda, trombocitosis, anemia microcítica hipocrómica, retraso en el crecimiento y osteopenia [10].

3.2.2 El descubrimiento del polimorfismo -174 de la Interleucina 6 y su relación con otras enfermedades

Con la tendencia en la década de 1990 de investigar los componentes de la inflamación crónica y con la comprobación de los altos niveles séricos de IL-6 en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, Daniel Fishman y colaboradores buscan la presencia de un polimorfismo en la región promotora del gen *IL6* que pueda estar asociado con la elevación de la Interleucina. Encuentran que el cambio de una Guanina a una Citosina en la posición -174 del promotor del gen *IL6* (Figura 6) provoca una represión de la expresión del gen, afectando su tasa de transcripción;

Figura 6. Cromatografía mostrando el polimorfismo -174 del gen de la IL-6



y lo comprueba encontrando que el polimorfismo se asocia con menores niveles plasmáticos de IL-6 en personas sanas [32].

Con el descubrimiento de este polimorfismo funcional, se llevaron a cabo estudios de asociación genética con diferentes enfermedades que involucran inflamación. Tal es el caso de Artritis Psoriásica [37], Osteosarcoma [38] y Síndrome de Ovario Poliquístico [39]. En el caso de la Diabetes Mellitus tipo 2, su asociación no existe [40], sin embargo, con la Nefropatía diabética sí hay una asociación [41].

Los estudios genéticos muchas veces están influenciados por la etnia que se está estudiando. En el caso de la asociación del polimorfismo -174 del gen de la IL-6 con cáncer, se encontró que la población africana con un genotipo CC tiene dos veces más riesgo de desarrollarlo comparado con caucásicos [42]. En el caso de Artritis Reumatoide, una enfermedad muy similar a la Artritis Idiopática Juvenil, la presencia del polimorfismo incrementa el riesgo de desarrollarla en personas asiáticas y del Medio Oriente, sin embargo, para los latinos está asociado a una disminución de riesgo [43].

La descripción del polimorfismo y su asociación con Artritis Idiopática Juvenil llevó a realizar ensayos clínicos con un anticuerpo monoclonal que combatiera los efectos que provocan los altos niveles de IL-6 bloqueando su receptor: tocilizumab [44]. Actualmente, el fármaco es aplicado ampliamente en enfermedades autoinmunes. Aparte de este aporte, se ha utilizado el polimorfismo para evaluar la eficacia que tienen los tratamientos biológicos. Con rituximab, el genotipo CC se puede utilizar como predictor independiente de la no respuesta al fármaco en Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome de Sjögren [45-47]. En contraste, el alelo G tiene una mejor respuesta a Etanercept en pacientes con Artritis Reumatoide [48-50]. En el caso de Artritis Idiopática Juvenil, se ha evaluado la respuesta de Etanercept con el polimorfismo, sin embargo, no hay una asociación [51].

3.2.3 Influencia del polimorfismo -174 de la Interleucina 6 en la Artritis Idiopática Juvenil

A partir del estudio de Fishman y colaboradores, se reprodujeron otros en donde repiten estos resultados [52] y comprueban que el polimorfismo -174 del gen de la

IL-6 está relacionado con la severidad de dolor en los pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, por lo tanto, podría ser un marcador de pronóstico de la enfermedad [12]. En cambio, existen otras publicaciones en donde descartan esta asociación (Cinek *et. al.* 2004, Donn *et. al.* 2001, Schubert *et. al.* 2006), atribuyéndolo a la subjetividad que se tiene en el diagnóstico de la Artritis Idiopática Juvenil (Cinek *et. al.* 2004, Martini *et. al.* 2019) o a que el comportamiento del polimorfismo depende de las interacciones con sus haplotipos (Terry *et. al.* 2000). Esto dificulta comprender el comportamiento del polimorfismo en la enfermedad.

4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Artritis Idiopática Juvenil es la enfermedad crónica reumatológica más frecuente en la población infantil. Es un problema de salud mundial que afecta de 80 a 90 menores de 16 años por cada 100 mil niños [53]. Se estima que aproximadamente 6000 niños mexicanos padecen algún tipo de Artritis Idiopática Juvenil [15].

Los criterios de clasificación de la enfermedad, establecidos desde 1995, son un consenso basado en la opinión de expertos, definiendo 6 categorías que son mutuamente exclusivas [54]. Sin embargo, al paso de los años, se observa que entidades de presentación adulta son homogéneas a alguna variante de la Artritis Idiopática Juvenil, tal es el caso de la variante Sistémica que es similar a la Enfermedad de Still, la variante de Artritis relacionada a Entesitis que corresponde a Espondiloartritis en el adulto, y la Poliartritis con Factor Reumatoide positivo es análoga a la Artritis Reumatoide [54].

Dentro de estas patologías de presentación adulta, se ha documentado que el componente genético, un factor no modificable, puede conferir riesgo o protección a desarrollarlas, como es el caso de Artritis Reumatoide: se ha observado que hay un riesgo de padecerla en aquellos que posean el polimorfismo -174 del gen de la IL-6 [43].

La participación de la IL-6 en la patogenia de la Artritis Idiopática Juvenil ha sido bien establecida, infiriendo que la relación puede estar dada por el polimorfismo -174 que se encuentra en la parte promotora del gen de la IL-6. Al descubrimiento de este polimorfismo, se han reproducido estudios en donde evalúan la asociación positiva o negativa del polimorfismo con la Artritis Idiopática Juvenil con resultados inconclusos.

Esto nos conduce a la pregunta de investigación:

¿Existe la asociación del polimorfismo -174 del gen *IL6* con el desarrollo de Artritis Idiopática Juvenil?

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación del polimorfismo -174 del gen *IL6* con el desarrollo de Artritis Idiopática Juvenil.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar una estrategia de revisión estructurada que permita seleccionar estudios elegibles sobre los temas del polimorfismo -174 de la Interleucina 6 y la Artritis Idiopática Juvenil.
- Identificar los modelos genéticos a utilizar en el estudio de la asociación entre el polimorfismo -174 de la Interleucina 6 y la Artritis Idiopática Juvenil.
- Analizar estadísticamente la asociación entre el polimorfismo -174 de la Interleucina 6 y la Artritis Idiopática Juvenil con base en modelos genéticos.
- Evaluar la evidencia del sesgo de publicaciones de los estudios seleccionados para el análisis.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En las bases de datos de PubMed, SCOPUS, EBSCO y LILACS fueron buscados todos los estudios que investigan la asociación entre el polimorfismo -174 del gen de la IL-6 y la Artritis Idiopática Juvenil. Los siguientes términos de búsqueda, palabras clave y alguna otra derivación, en inglés, fueron utilizados: “*Interleukin 6 or IL-6 or IFNB2*”, “*arthritis*” con y sin “*juvenile or young or childhood or child*”, “*variant or SNP or polymorphism or genotype*”. La búsqueda fue realizada sin ninguna restricción de lenguaje para estudios publicados hasta el 30 de Noviembre del 2018. Después de esa fecha, las referencias de las publicaciones fueron buscadas manualmente.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Dos autores de manera independiente determinaron si cada uno de los estudios iba a ser incluido al análisis. Si ocurría un desacuerdo sobre alguna publicación, un tercer autor analizaba la publicación en cuestión. Inicialmente, los títulos y resúmenes fueron examinados para determinar si los artículos se enfocan en Artritis y la IL-6. Más tarde, las publicaciones fueron examinadas a fondo para Artritis Idiopática Juvenil, el polimorfismo -174 del gen de la IL-6 y la distribución de genotipos. Para que la publicación fuera incluida, se cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

1. Que el estudio fuera de casos y controles.
2. Que examinara el polimorfismo -174 del gen de la IL-6.
3. Que se haya realizado en humanos.
4. Que la Artritis Idiopática Juvenil haya sido confirmada utilizando los criterios de la ACR o de la ILAR.
5. Que contenga información acerca de las frecuencias de los fenotipos.

Los estudios fueron excluidos si:

1. No son estudios de casos y controles.
2. La información fue utilizada en una publicación previa.

3. Artículos de editorial, revisiones o meta-análisis.

Los estudios de asociación de todo el genoma (conocidos como GWAS, por sus siglas en inglés) se excluyeron, ya que la mayoría se centra en la detección de una asociación y no en su fuerza de asociación, con la posible exclusión de polimorfismos de genes específicos o la información inadecuada de los datos [55], también por el potencial problema con la calidad de los controles, la estratificación de la población y los análisis estadísticos empleados [56].

6.3 EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE SESGO

Dos autores de manera independiente evaluaron la calidad de los estudios utilizando la Escala de Evaluación de Calidad de Newcastle–Ottawa [57]. Los siguientes aspectos fueron recopilados para cada estudio: 1) Selección de casos y controles, 2) Comparabilidad y 3) La exposición a la enfermedad.

Para este análisis, las posibles calificaciones de calidad tienen un rango de 0 a 9. Estudios calificados con ≥ 6 fueron considerados como estudios de alta calidad. Los siguientes datos fueron recopilados para cada estudio: el nombre del primer autor, año de publicación, ubicación geográfica, criterios diagnósticos para Artritis Idiopática Juvenil, técnica utilizada para detectar el polimorfismo, fuente de los controles y la distribución de genotipos de los casos y controles.

6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para cada estudio, el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) fue determinado por el test χ^2 para los controles y fue considerado en equilibrio de acuerdo al valor-de- $p > 0.005$. En la literatura, hay un desacuerdo en el alelo normal para el polimorfismo -174 del gen *IL6* (G>C o C>G), por lo tanto, los ORs crudos agrupados fueron calculados utilizando el alelo G como el alelo normal y el alelo C como el alelo mutante. Los ORs crudos agrupados y 95%CI fueron utilizados para evaluar la fuerza de la asociación para los modelos genéticos alélico (C vs. G), dominante (CG + CC vs. GG), recesivo (CC vs. CG + GG), heterocigoto (CC vs. CG), y homocigoto (CC vs. GG). La heterogeneidad fue determinada con el test Q basado en χ^2 y el grado por el Índice de Inconsistencia (I^2). Dependiendo de los resultados de la

heterogeneidad, el modelo de efectos fijos (Método Mantel-Haenszel) [58] o el modelo de efectos aleatorios (Método DerSimonian and Laird) [59] fueron utilizados para calcular los ORs agrupados y el 95%CI. El análisis de sensibilidad, removiendo un estudio y recalculando los ORs agrupados, fue realizado para verificar la estabilidad de los resultados. El test de Begg-Mazumdar, el gráfico de embudo de Begg [60] y el test de regresión lineal de Egger [61] fueron empleados para evaluar los efectos de estudio pequeño. Todo el análisis estadístico fue realizado utilizando el software *Comprehensive Meta-Analysis V2* (CMA, Englewood, New Jersey, USA). A menos que se indique lo contrario, se considera estadísticamente significativo el valor-de-p <0.05 . Este meta-análisis fue llevado a cabo de acuerdo a las guías de PRISMA (Ver en Punto 11 ANEXOS) [62].

7 RESULTADOS

7.1 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS ELEGIBLES

Después de remover duplicados, nuestra búsqueda de literatura resultó en la recolección de 701 publicaciones que se enfocaron en la asociación entre el polimorfismo -174 del gen de la IL-6 y pacientes con artritis. Después de revisar títulos y resúmenes, 77 publicaciones fueron consideradas para una examinación completa del artículo. De estas publicaciones, 66 no se enfocaron el Artritis Idiopática Juvenil, y de las restantes, 4 no fueron estudios de casos y controles. Por consiguiente, este meta-análisis contiene 6 publicaciones (7 estudios), que consisten en 804 casos y 1,340 controles (Figura 7). Las características de los estudios están mostradas en la tabla 2. La mayoría de los estudios provienen de Europa: 2 de Reino Unido [32, 63], 1 de República Checa [64] y 1 de Alemania [65]. Los otros estudios son de Iran [12] y Canadá [52]. Todos los estudios utilizaron los criterios de la ILAR para el diagnóstico de Artritis Idiopática Juvenil, excepto uno que utilizó los criterios de la ACR [52]. Ninguna de las publicaciones tuvo un significativo sesgo de estudio, identificado por la Escala de Newcastle–Ottawa (Tabla 2 y Figura 8). Para el estudio de Shubert, los datos fueron solo representados con frecuencias alélicas [65].

7.2 EL POLIMORFISMO -174 DEL GEN DE LA IL-6 NO TIENE EFECTO EN EL DESARROLLO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Utilizando los estudios seleccionados, hubo una heterogeneidad significativa para los modelos genéticos heterocigoto y dominante, por lo que el modelo de efectos aleatorios fue utilizado. Aunque la cohorte consiste en muchas poblaciones diferentes y sugiere que el modelo de efectos aleatorios debe ser empleado, todos los demás modelos genéticos fueron analizados con el modelo de efectos fijos. El OR y el 95%CI fue calculado para cada estudio para los 5 modelos genéticos. Para el modelo genético heterocigoto, el estudio de Fishman (≥ 6 años de edad) demostró un efecto positivo (OR=1.92, 95%CI: 1.02-3.60), mientras que el estudio de Ziaee demostró un beneficio (OR=0.35, 95%CI: 0.18-0.67). El resto de los estudios no muestran algún efecto. Cuando los estudios fueron agrupados, no hubo un resultado

Figura 7. Diagrama de flujo de la revisión de literatura de los estudios a incluir en este análisis.

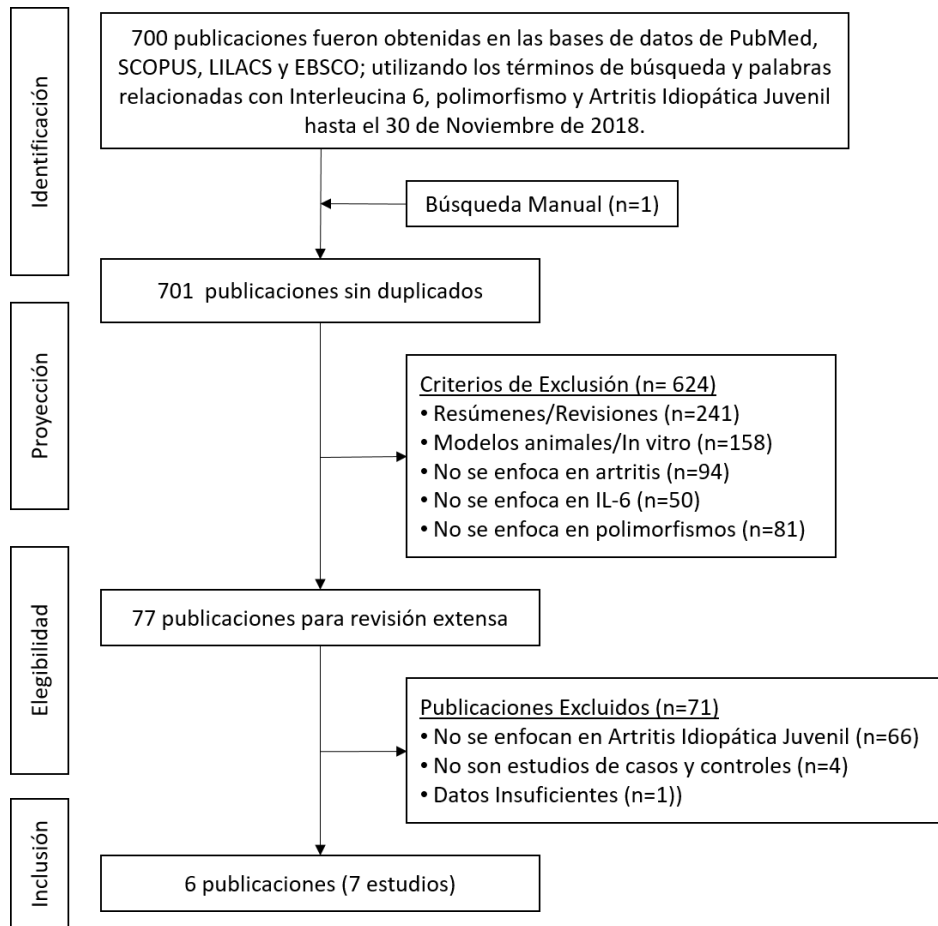


Figura 8. Evaluación del riesgo del uso de estudios con la escala de Newcastle-Ottawa

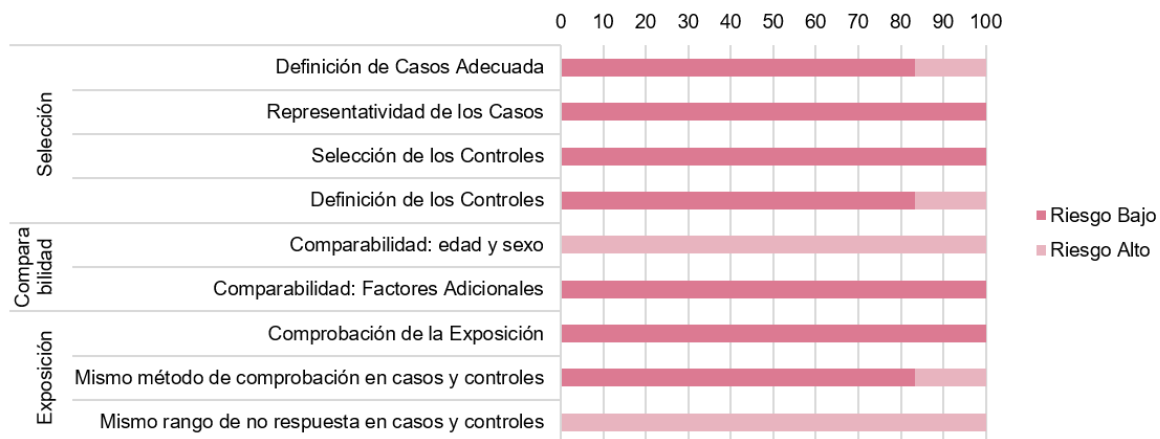


Tabla 2. Evaluación de la calidad de estudios con la escala de Newcastle-Ottawa

Autor (año)	¿La definición de casos es adecuada?	Representatividad de los casos	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad de los casos y controles con base en el diseño o análisis	Comprobación de la exposición	Mismo método de comprobación de casos y controles	No hay rango de respuesta	Calificación
Cinek 2004	★	★	★R	★	☆☆	★	☆	☆	6
Donn 2001	★	★	★R	★	☆☆	★	★	☆	7
Fishman 1998	☆	★	★2	★	☆☆	★	★	☆	6
Oen 2005	★	★	★R	★	☆☆	★	★	☆	7
Ziaee 2017	★	★	★C	★	☆☆	★	★	☆	7
Schubert 2006	★	★	★H	☆	☆☆	★	★	☆	6

R: Hospital Regional. 2: Hospital Multicéntrico. C: Comunidad. H: Hospital Local

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

Autor, año	País	Criterios	Grupo	N^a	GG^b	GC^b	CC^b	HWE^c
Cinek, 2004	Republica Checa	ILAR	Casos	130	35	64	31	0.692
			Controles	103	30	53	20	
Donn, 2001	Reino Unido	ILAR	Casos	367	101	192	74	0.232
			Controles	240	76	126	38	
Fishman, 1998 ^d	Reino Unido	ILAR	Casos (≤ 5)	56	16	36	4	0.103
			Casos (6-16)	36	12	18	6	
			Controles	383	144	169	70	
Oen, 2005	Canadá	ACR	Casos	161	59	73	29	0.718
			Controles	92	38	41	13	
Schubert, 2006 ^e	Alemania	ILAR	Casos	86	-	-	-	>0.05
			Controles	270	-	-	-	
Ziaee, 2017	Irán	ILAR	Casos	54	30	23	1	<0.01*
			Controles	139	42	93	4	

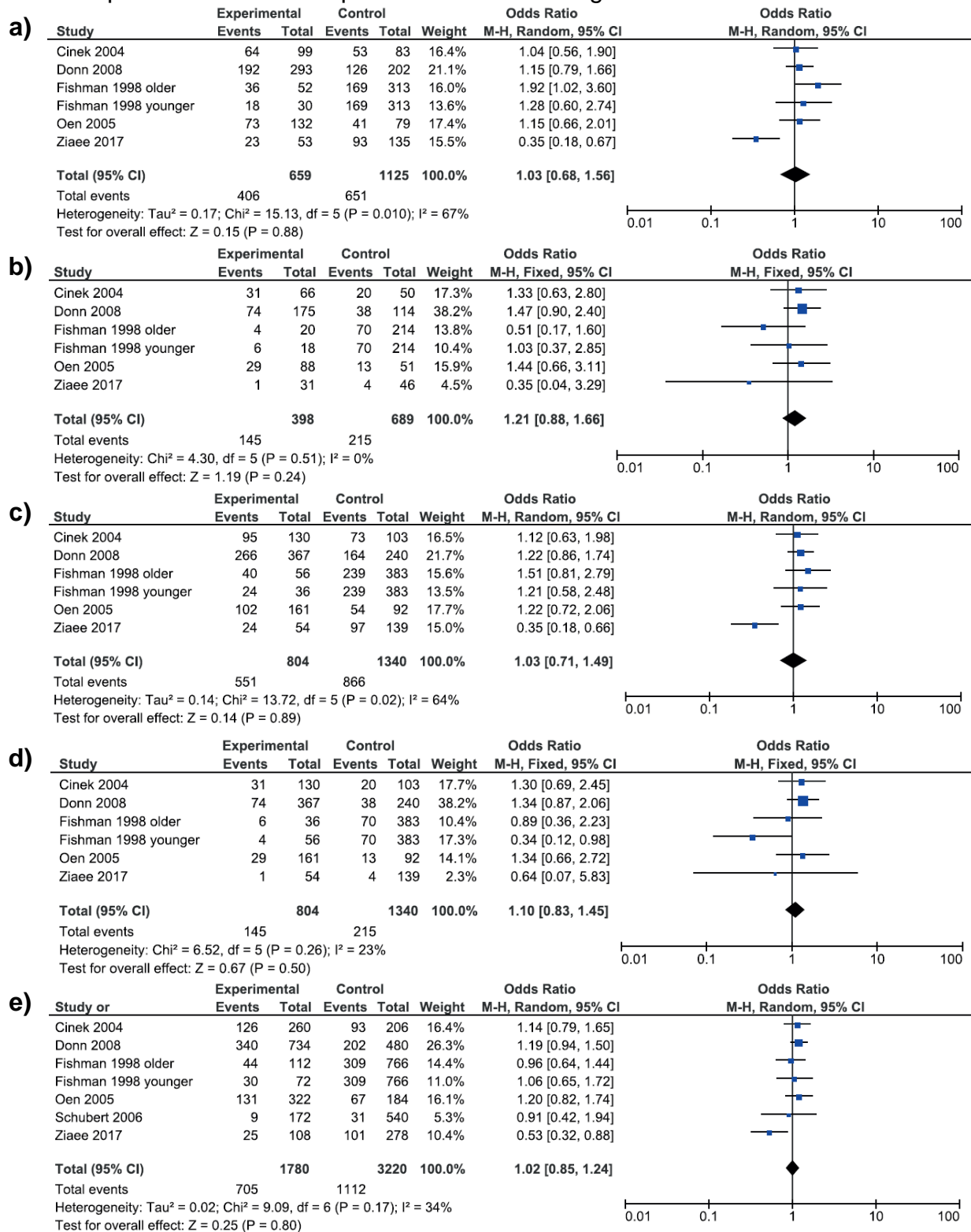
Abreviaturas: ACR: Colegio Americano de Reumatología; ILAR: Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología; y HWE: Equilibrio de Hardy-Weinberg.
^a Número de Participantes.
^b GG, GC, y CC indican la frecuencia del alelo normal, heterocigoto y homocigoto mutante, respectivamente, para el polimorfismo -174 G>C del gen *IL6*.
^c HWE fue calculado utilizando el test- ψ^2 . $p < 0.05$ está en desequilibrio con HWE y está indicado con un *.
^d El estudio de Fishman analizado por la edad de comienzo de la Artritis Idiopática Juvenil.
^e La distribución de genotipos no pudo ser extraída. Para el análisis, las distribuciones alélicas fueron utilizadas. El valor del HWE proviene de la publicación.

significante (OR=1.03, 95%CI: 0.68-1.56, $p=0.88$, Figura 9a). Para el modelo genético homocigoto, ninguno de los estudios mostró un efecto individual o grupalmente (OR=1.21, 95%CI: 0.88-1.66, $p=0.24$, Figura 9b). Para el modelo genético dominante, el estudio de Ziaee demostró una disminución de riesgo para el alelo C, sin embargo, cuando los resultados fueron agrupados, no hubo efecto (OR=1.03, 95%CI: 0.71-1.49, $p=0.89$, Figura 9c). Para el modelo genético recesivo, el estudio de Fishman (≤ 5 años) demostró una disminución de riesgo (OR=0.89, 95%CI: 0.36-2.23), el cual se pierde cuando se juntan todos los estudios (OR=1.10, 95%CI: 0.83-1.45, $p=0.50$, Figure 9d). Para el modelo genético alélico, el estudio de Ziaee muestra una disminución de riesgo (OR=0.53, 95%CI: 0.32-0.88), mientras que el estudio de Fishman no muestra algún efecto para sujetos con Artritis Idiopática Juvenil ≤ 5 años. Sin embargo, cuando los estudios fueron agrupados, no hubo, de nuevo, un efecto significativo (OR=1.02, 95%CI: 0.85-1.24, $p=0.80$, Figura 9e). Removiendo un estudio y recalculando el efecto con los estudios agrupados, no hubo influencia significativa en los resultados de ningún modelo genético (Figura 10).

7.3 EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE ESTUDIO PEQUEÑO

Los efectos de estudio pequeño, tales como sesgo en el informe de los resultados, sesgo en la publicación y la heterogeneidad clínica son evaluados a través de la examinación de una gráfica de embudo. Las gráficas de embudos demuestran una asimetría no significativa y, con su forma, sugieren evidencia mínima de efectos de estudio pequeño (Figura 11, modelo genético alélico). Además, no hubo correlación determinada por el test de Begg-Mazumdar ($p=0.050$) o sesgo por el test de Egger ($p=0.158$). Excepto por el modelo genético homocigoto (Test de Begg-Mazumdar: $p=0.038$, test de Egger: $p=0.028$), el resto de modelos genéticos tuvieron resultados similares.

Figura 9. Diagrama de efectos del riesgo asociado al desarrollo de Artritis Idiopática Juvenil con el polimorfismo -174 del gen *IL6*.



Se muestran los modelos genéticos: a) Heterocigoto (GC vs GG), b) homocigoto (CC vs GG), c) dominante (GC + CC vs GG), d) recesivo (CC vs GC + GG), y e) alélico (C vs G). El diamante representa el OR agrupado y el 95% CI, determinado por los efectos aleatorios o fijos, dependiendo de la heterogeneidad.

Figura 10. Análisis de sensibilidad del meta-análisis. La sensibilidad fue determinada removiendo el estudio indicado (eje Y) y recalculando el OR agrupado y el 95%CI para los 5 modelos genéticos.

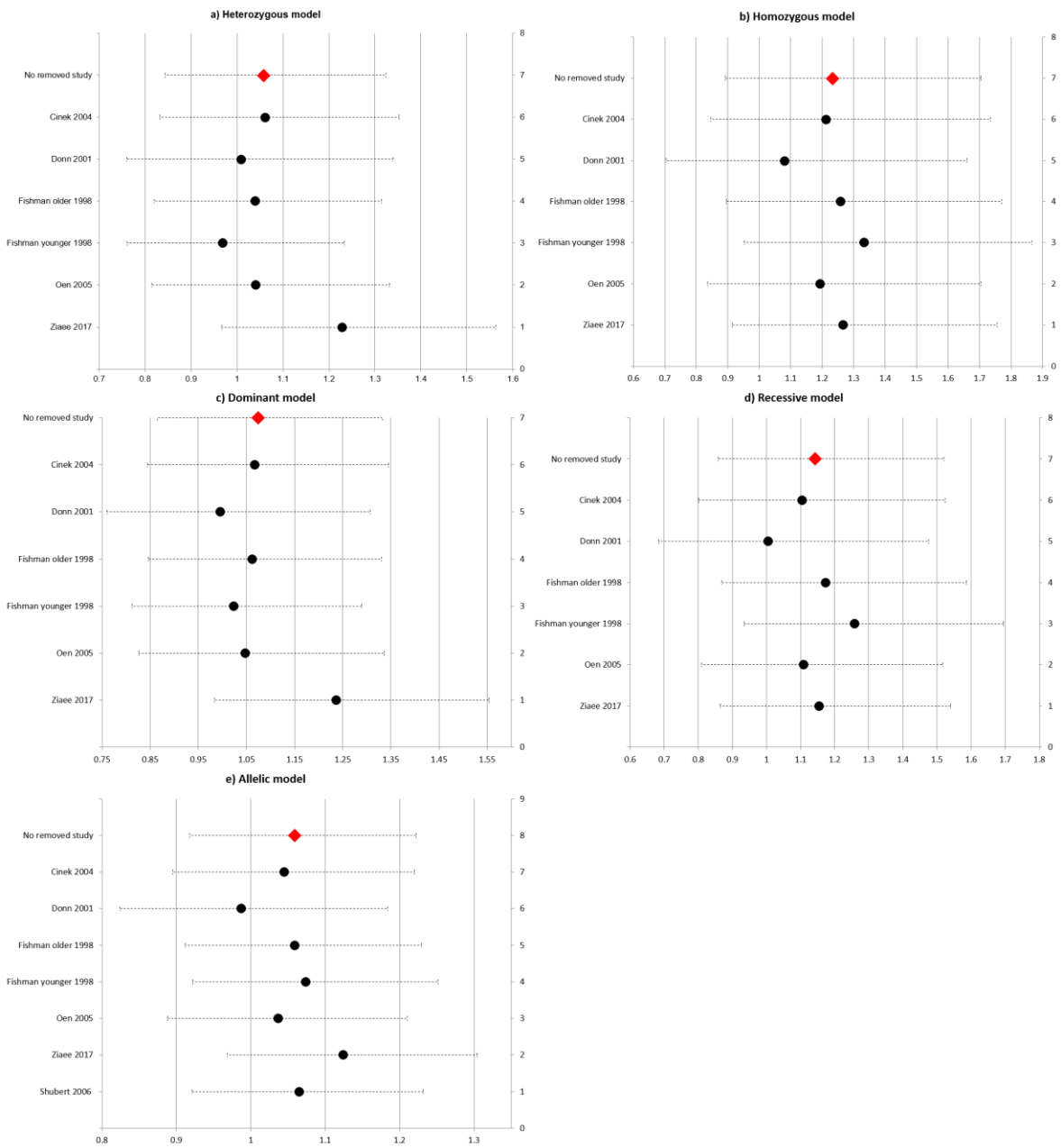
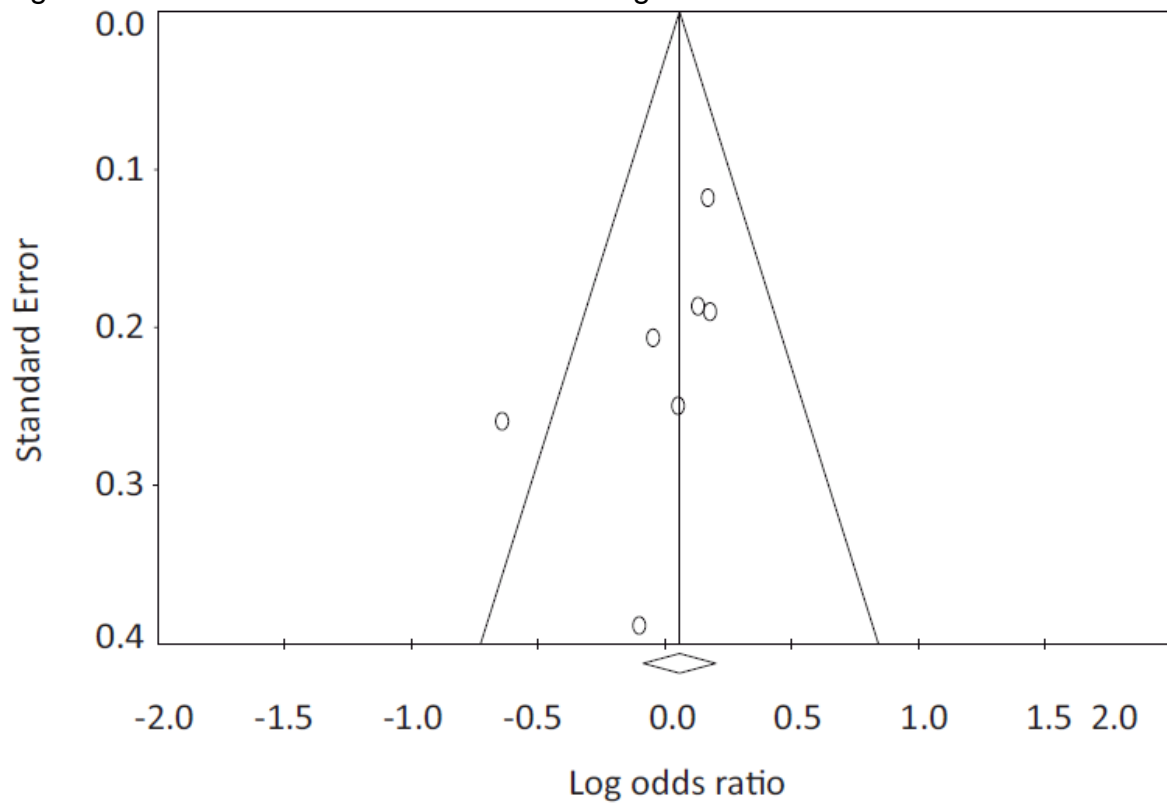


Figura 11. Gráfica de embudo de Begg del test de sesgo de publicación. Para el polimorfismo -174 del gen IL6, no se observa asimetría deletérea en el modelo genético alélico. Para el resto de modelos genéticos hubo resultados similares.



8 DISCUSIÓN

La incrementada producción de la proteína IL-6 ha sido asociada con el desarrollo de artritis [66]. Además, ha sido postulado que el polimorfismo -174 del gen *IL6* está asociado con el desarrollo de Artritis Idiopática Juvenil. Aquí, nosotros demostramos que no se encuentran alguna asociación con los modelos genéticos que fueron examinados. De hecho, 2 estudios, el de Fishman (≤ 5 años) y el estudio de Ziaee, mostraron un bajo riesgo para Artritis Idiopática Juvenil, pero cuando los datos fueron agrupados, no se observó algún efecto significativo. Para complicar más el asunto, el estudio de Fishman (≥ 6 años), demostró un riesgo incrementado de desarrollar Artritis Idiopática Juvenil. Aun así, nosotros postulamos que el polimorfismo -174 del gen *IL6* no tiene efecto sobre la Artritis Idiopática Juvenil.

Las personas sanas tienen un equilibrio entre las citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, mientras que los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen una pérdida de control de este equilibrio [67]. En la Artritis Idiopática Juvenil, específicamente en la variante sistémica, los niveles séricos del antagonista del receptor de la Interleucina 1 (IL-1) están elevados, mayormente debido por una estimulación de la IL-6, causando fiebre. Argumentando esto, los niveles de la IL-6 están correlacionados con la alza o disminución de fiebre [68] y durante la fiebre, la IL-6 muestra la reducción de los niveles de IL-1 [69]. Además, elevados niveles de IL-6 son característica en el suero y en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil y Artritis Reumatoide [32, 66]. Por lo tanto, un mecanismo postulado el cual puede explicar el proceso del desarrollo de Artritis Idiopática Juvenil es la disfunción de las citocinas inflamatorias, tales como la Interleucina 10 [66] y la IL-6 [32]. Por ejemplo, los polimorfismos -1082 G/A, -819 C/T, y -592 C/A del gen *IL10* incrementan la susceptibilidad a la Artritis Idiopática Juvenil [70], demostrando que los efectos de los factores de transcripción pueden afectar su desarrollo. Sin embargo, con la IL-6, los niveles séricos están correlacionados con el polimorfismo -174 en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil y en cultivos celulares [32]. Aquí, dos estudios mostraron que pacientes jóvenes pueden estar protegidos del desarrollo de la Artritis Idiopática Juvenil, que puede ser un efecto directo de citocinas alternativas en la vía de la IL-6. Como está

demostrado en otras enfermedades, las concentraciones séricas de la IL-10 tienen un factor dependiente de la edad, que puede proveer de protección contra ciertas co-infecciones parasitarias crónicas. Por ejemplo, en los pediátricos adolescentes, la IL-10 circulante está demostrada que aumenta debido a co-infecciones parasitarias, lo que reduce el riesgo de morbilidad tardía [71]. Por otro lado, se ha demostrado que la IL-6 tiene una dependencia de acuerdo a la edad. En sujetos sanos, entre 7 y 17 años de edad, los niveles de IL-6 incrementan con la edad y disminuyen en la adultez temprana, lo cual puede estar inducido por la pubertad [72]. Por lo tanto, más estudios sobre el efecto que tiene el polimorfismo -174 sobre la edad de aparición en la Artritis Idiopática Juvenil, son requeridos para determinar si hay un beneficio para pacientes menores y un riesgo para pacientes mayores. Para argumentar esto, muchos estudios acerca de Artritis Reumatoide muestran que el polimorfismo -174 incrementa el riesgo de desarrollar artritis [43, 73, 74]. Por último, esta hipótesis postulada puede explicar por qué muchos estudios aquí no muestran algún efecto: la combinación de los grupos de edades sin considerar el desarrollo de la infancia/pubertad.

Con respecto a nuestro meta-análisis, algunos modelos presentan heterogeneidad. Primero, solo un estudio examinó las variantes de Artritis Idiopática Juvenil, por lo tanto, creemos que la composición de las cohortes entre estudios puede variar significativamente. En segundo lugar, la razón de mujeres/hombres no fue indicado en muchos de los estudios. Tercero, aunque muchos de los estudios son de origen europeo, la composición étnica de los europeos puede variar significativamente de región a región [75]. Cuarto, el desarrollo de artritis está asociado con factores ambientales y sociales que varían entre los países utilizados en este análisis [76]. La calidad de vida y el status socio-económico [77-79], así como la dieta mediterránea [80], el alto consumo de fibra [81] o ácidos grasos poliinsaturados [82], son componentes que ayudan a regular la respuesta inmune, por lo tanto, modifican la presentación de la enfermedad. Además, para algunos estudios, los controles fueron recabados mucho antes de la recolección de pacientes con Artritis Idiopática Juvenil, incluso exceden los diez años de diferencia, por lo que la exposición a los factores ambientales puede haber diferido.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, los ORs crudos no están ajustados a edad, sexo, etnicidad o variante de Artritis Idiopática Juvenil. Como se mencionó arriba, estos factores pueden afectar la asociación. Por lo tanto, puede ser benéfico para los estudios de niños analizar la asociación con respecto a la Escala de Tanner. En segundo lugar, los posibles recursos de heterogeneidad pueden afectar más la asociación. En tercer lugar, el número de estudios es limitado. Como se explicó anteriormente, más específicamente, los estudios deben considerar la edad y la variante de Artritis Idiopática Juvenil que es requerida para determinar el efecto que tiene el polimorfismo -174 del gen *IL6* en la Artritis Idiopática Juvenil. Además, con el pequeño número de estudios incluidos, el efecto no puede ser deducido para todas las regiones del mundo, por lo que se necesitan más estudios en africanos, asiáticos y latinos.

9 CONCLUSIONES

En conclusión, no pudimos probar una asociación entre el polimorfismo -174 del gen de la IL-6 y el riesgo de desarrollar la Artritis Idiopática Juvenil. Para futuros estudios, la edad de inicio de las manifestaciones y de la pubertad, así como las variantes de Artritis Idiopática Juvenil necesitan ser considerados para entender completamente la significancia del polimorfismo -174 y su asociación con el desarrollo de la Artritis Idiopática Juvenil.

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Petty, R.E., et al., *International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001*. 2004. **31**(2): p. 390.
2. Harrold, L.R., et al., *Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009*. J Rheumatol, 2013. **40**(7): p. 1218-25.
3. Manners, P.J. and C. Bower, *Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much?* J Rheumatol, 2002. **29**(7): p. 1520-30.
4. Pruunsild, C., et al., *Prevalence and short-term outcome of juvenile idiopathic arthritis: a population-based study in Estonia*. Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(4): p. 649-53.
5. Hanova, P., et al., *Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(5): p. 499-507.
6. Beukelman, T., et al., *2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(4): p. 465-82.
7. Simon, D., *Management of growth retardation in juvenile idiopathic arthritis*. Horm Res, 2007. **68 Suppl 5**: p. 122-5.
8. Grevich, S. and S. Sheno, *Update on the management of systemic juvenile idiopathic arthritis and role of IL-1 and IL-6 inhibition*. Adolesc Health Med Ther, 2017. **8**: p. 125-135.
9. Kishimoto, T., S. Kang, and T. Tanaka, *IL-6: A New Era for the Treatment of Autoimmune Inflammatory Diseases*, in *Innovative Medicine: Basic Research and Development*, K. Nakao, N. Minato, and S. Uemoto, Editors. 2015, Springer Copyright 2015, The Author(s). Tokyo. p. 131-147.
10. Pardeo, M., C. Bracaglia, and F. De Benedetti, *Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017. **31**(4): p. 505-516.
11. de Benedetti, F., et al., *Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1991. **34**(9): p. 1158-63.
12. Ziaee, V., et al., *Association of interleukin-6 single nucleotide polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis*. 2017. **36**(1): p. 77-81.
13. Ringold, S., et al., *2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019. **71**(6): p. 717-734.
14. Palman, J., et al., *Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis*. 2018. **32**(2): p. 206-222.
15. Domínguez Vallejo, P., *Discapacidad funcional en pacientes con artritis idiopática juvenil del hospital general regional 36 del instituto mexicano del seguro social*. 2014.

16. Arreguin-Reyes, R., et al., *Descripción de una cohorte de pacientes de artritis idiopática juvenil en el estado de Sonora, México*. 2016. **23**(4): p. 236-241.
17. García López, J.d.J. and J. Ortiz Almendarez, *Frecuencia de los Tipos de Artritis Idiopática Juvenil en pacientes de la consulta externa de Reumatología Pediátrica del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM, del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2010*. 2013.
18. Leong, J.Y., et al., *Recent advances in our understanding of the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis and their potential clinical implications*. 2018. **14**(11): p. 933-944.
19. Mahmud, S.A. and B.A.J.F.i.i. Binstadt, *Autoantibodies in the pathogenesis, diagnosis, and prognosis of juvenile idiopathic arthritis*. 2019. **9**: p. 3168.
20. Rahman, M.T., et al., *Polymerase chain reaction (PCR): a short review*. 2013. **4**(1): p. 30-36.
21. Hersh, A.O. and S. Prahalad, *Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review*. *J Autoimmun*, 2015. **64**: p. 113-24.
22. Consolaro, A., et al., *Defining criteria for disease activity states in nonsystemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable juvenile arthritis disease activity score*. 2014. **66**(11): p. 1703-1709.
23. Ravelli, A. and A. Martini, *Juvenile idiopathic arthritis*. *Lancet*, 2007. **369**(9563): p. 767-778.
24. Barut, K., et al., *Juvenile idiopathic arthritis*. 2017. **34**(2): p. 90-101.
25. Salud, S.d., *Tratamiento Farmacológico de la Artritis Idiopática Juvenil*. Guía de Práctica Clínica, 2010: p. México.
26. López, A.M.J.R.M.d.C.R.y.C., *Artritis idiopática juvenil*. 2014. **71**(609): p. 61-66.
27. França, C.M.P., et al., *Risk factors associated with juvenile idiopathic arthritis: exposure to cigarette smoke and air pollution from pregnancy to disease diagnosis*. 2018. **45**(2): p. 248-256.
28. Hyrich, K.L., et al., *Influence of past breast feeding on pattern and severity of presentation of juvenile idiopathic arthritis*. 2016. **101**(4): p. 348-351.
29. Miller, J., et al., *Sibling exposure and risk of juvenile idiopathic arthritis*. 2015. **67**(7): p. 1951-1958.
30. Hersh, A.O. and S.J.R.D.C. Prahalad, *Genetics of juvenile idiopathic arthritis*. 2017. **43**(3): p. 435-448.
31. Prahalad, S. and D.N.J.P.R. Glass, *A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis*. 2008. **6**(1): p. 11.
32. Fishman, D., et al., *The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis*. 1998. **102**(7): p. 1369-1376.
33. Yilmaz, M., et al., *Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis*. *Clin Rheumatol*, 2001. **20**(1): p. 30-5.
34. Vilaiyuk, S., et al., *Correlations between serum interleukin 6, serum soluble interleukin 6 receptor, and disease activity in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with or without tocilizumab*. *Cent Eur J Immunol*, 2019. **44**(2): p. 150-158.

35. Calabrese, L.H. and E. Choy, *The New And Evolving Science Of IL-6 In Rheumatoid Arthritis. The Contributions Of IL-6 To Disease Manifestations Of RA.* 2015 **09/2015**.
36. Favalli, E.G.J.R. and Therapy, *Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis.* 2020: p. 1-44.
37. Cubino, N., et al., *Association of IL1B (-511 A/C) and IL6 (-174 G > C) polymorphisms with higher disease activity and clinical pattern of psoriatic arthritis.* Clin Rheumatol, 2016. **35**(7): p. 1789-94.
38. Jiang, Y., et al., *Associations between inflammatory gene polymorphisms (TNF- α 308G/A, TNF- α 238G/A, TNF- β 252A/G, TGF- β 1 29T/C, IL-6 174G/C and IL-10 1082A/G) and susceptibility to osteosarcoma: a meta-analysis and literature review.* Oncotarget, 2017. **8**(57): p. 97571-97583.
39. Wu, H., K. Yu, and Z. Yang, *Associations between TNF- α and interleukin gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis.* J Assist Reprod Genet, 2015. **32**(4): p. 625-34.
40. Qi, L., et al., *Genetic variation in IL6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case-control study and meta-analysis.* 2006. **15**(11): p. 1914-1920.
41. Cui, Z.H., et al., *Association of Interleukin-6 -174G/C Polymorphism with the Risk of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis.* Curr Med Sci, 2019. **39**(2): p. 250-258.
42. Liu, R.Y., et al., *Association between IL6 -174G/C and cancer: A meta-analysis of 105,482 individuals.* Exp Ther Med, 2012. **3**(4): p. 655-664.
43. Pacheco-Soto, B.T., et al., *The Association Between Interleukin-6 Promoter Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis by Ethnicity: A Meta-Analysis of 33 Studies.* Reumatol Clin, 2020.
44. Woo, P. and S.E. Humphries, *IL-6 polymorphisms: a useful genetic tool for inflammation research?* J Clin Invest, 2013. **123**(4): p. 1413-4.
45. Fabris, M., et al., *Study on the possible role of the -174G>C IL-6 promoter polymorphism in predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis.* Reumatismo, 2010. **62**(4): p. 253-8.
46. Fabris, M., et al., *The CC homozygosis of the -174G>C IL-6 polymorphism predicts a lower efficacy of rituximab therapy in rheumatoid arthritis.* Autoimmun Rev, 2012. **11**(5): p. 315-20.
47. Robledo, G., et al., *Association between -174 interleukin-6 gene polymorphism and biological response to rituximab in several systemic autoimmune diseases.* DNA Cell Biol, 2012. **31**(9): p. 1486-91.
48. Dávila-Fajardo, C.L., et al., *Confirmation of -174G/C interleukin-6 gene promoter polymorphism as a genetic marker predicting antitumor necrosis factor treatment outcome.* Pharmacogenet Genomics, 2014. **24**(1): p. 1-5.
49. Jančić, I., et al., *-174G/C interleukin-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to etanercept in rheumatoid arthritis.* Rheumatol Int, 2013. **33**(6): p. 1481-6.
50. Jančić, I., et al., *Influence of Promoter Polymorphisms of the TNF- α (-308G/A) and IL-6 (-174G/C) Genes on Therapeutic Response to Etanercept in Rheumatoid Arthritis.* J Med Biochem, 2015. **34**(4): p. 414-421.

51. Nazarova, L.S., et al., *The immune response mediator genes polymorphic variants as predictors of the etanercept efficacy in juvenile idiopathic arthritis*. 2018. **7**(2).
52. Oen, K., et al., *Cytokine genotypes correlate with pain and radiologically defined joint damage in patients with juvenile rheumatoid arthritis*. 2005. **44**(9): p. 1115-1121.
53. CEMESATEL, D.d.C.S.y., *La artritis idiopática juvenil es un padecimiento reumático que afecta a menores de 16 años*. 2013, Departamento de Comunicación Social y CEMESATEL.
54. Martini, A., et al., *Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus*. *J Rheumatol*, 2019. **46**(2): p. 190-197.
55. Sagoo, G.S., J. Little, and J.P. Higgins, *Systematic reviews of genetic association studies*. *Human Genome Epidemiology Network*. *PLoS Med*, 2009. **6**(3): p. e28.
56. Dimou, N.L., et al., *GWAS: robust analysis and meta-analysis of genome-wide association studies*. *Bioinformatics*, 2017. **33**(10): p. 1521-1527.
57. Stang, A., *Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses*. *Eur J Epidemiol*, 2010. **25**(9): p. 603-5.
58. Miller, J.J.J.T.A.S., *The inverse of the Freeman–Tukey double arcsine transformation*. 1978. **32**(4): p. 138-138.
59. DerSimonian, R. and N.J.C.c.t. Laird, *Meta-analysis in clinical trials*. 1986. **7**(3): p. 177-188.
60. Begg, C.B. and M.J.B. Mazumdar, *Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias*. 1994: p. 1088-1101.
61. Egger, M., et al., *Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test*. 1997. **315**(7109): p. 629-634.
62. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. 2009. **151**(4): p. 264-269.
63. Donn, R.P., et al., *Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis*. *British Paediatric Rheumatology Study Group*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(4): p. 802-10.
64. Cinek, O., et al., *Association of single nucleotide polymorphisms within cytokine genes with juvenile idiopathic arthritis in the Czech population*. 2004. **31**(6): p. 1206-1210.
65. Schubert, K., et al., *A comprehensive candidate gene study on bronchial asthma and juvenile idiopathic arthritis*. *Dis Markers*, 2006. **22**(3): p. 127-32.
66. Pignatti, P., et al., *Abnormal regulation of interleukin 6 in systemic juvenile idiopathic arthritis*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(7): p. 1670-6.
67. Woo, P., *Cytokines and juvenile idiopathic arthritis*. *Curr Rheumatol Rep*, 2002. **4**(6): p. 452-7.
68. Rooney, M., et al., *Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis*. *Br J Rheumatol*, 1995. **34**(5): p. 454-60.

69. Tilg, H., et al., *Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55*. Blood, 1994. **83**(1): p. 113-8.
70. Harsini, S., et al., *Associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis*. Eur Cytokine Netw, 2018. **29**(1): p. 16-26.
71. Bustinduy, A.L., et al., *Age-Stratified Profiles of Serum IL-6, IL-10, and TNF-alpha Cytokines Among Kenyan Children with Schistosoma haematobium, Plasmodium falciparum, and Other Chronic Parasitic Co-Infections*. Am J Trop Med Hyg, 2015. **92**(5): p. 945-51.
72. Kleiner, G., et al., *Cytokine levels in the serum of healthy subjects*. Mediators Inflamm, 2013. **2013**: p. 434010.
73. Dar, S.A., et al., *Interleukin-6-174G > C (rs1800795) polymorphism distribution and its association with rheumatoid arthritis: A case-control study and meta-analysis*. Autoimmunity, 2017. **50**(3): p. 158-169.
74. Li, B., et al., *Circulating interleukin-6 and rheumatoid arthritis: A Mendelian randomization meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(23): p. e3855.
75. Hofmanova, Z., et al., *Early farmers from across Europe directly descended from Neolithic Aegeans*. 2016. **113**(25): p. 6886-91.
76. Brennan-Olsen, S.L., et al., *Prevalence of arthritis according to age, sex and socioeconomic status in six low and middle income countries: analysis of data from the World Health Organization study on global AGEing and adult health (SAGE) Wave 1*. BMC Musculoskelet Disord, 2017. **18**(1): p. 271.
77. Arnaudova, P., *[Social risk factors for rheumatoid arthritis (epidemiologic social-medical study)]*. Vutr Boles, 1976. **15**(6): p. 6-15.
78. Arvidson, N.G., et al., *Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1994. **53**(8): p. 521-4.
79. Xu, B. and J. Lin, *Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis*. PeerJ, 2017. **5**: p. e4035.
80. Johansson, K., et al., *Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: a population-based case-control study*. Arthritis Res Ther, 2018. **20**(1): p. 175.
81. Masuko, K., *A Potential Benefit of "Balanced Diet" for Rheumatoid Arthritis*. Front Med (Lausanne), 2018. **5**: p. 141.
82. Skoczynska, M. and J. Swierkot, *The role of diet in rheumatoid arthritis*. Reumatologia, 2018. **56**(4): p. 259-267.

11 ANEXOS



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	5-16
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	18
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Oficio No. SIEP / C.I. / 111 / 2020
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	19-20
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	19
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Anexos
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	4
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	20-21
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	20-21
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	20-21
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	20-21
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	20-21



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	20-21
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	21
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	22 y Figure 7
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Table 3
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	22, Table 2, Figure 8.
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	22 & 25, Figure 9
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	22 & 25, Figure 9
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	22 & 25, Figure 11
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	22 & 25, Figure 10
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	29
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	31
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	29-31
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	None

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Example search for Pubmed to find publications about JIA and IL-6 polymorphisms

- #1 Interleukin-6
- #2 IL6
- #3 IFNB2
- #4 il-6
- #5 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #6 Rheumatoid
- #7 arthritis
- #8 arth*
- #9 #7 or #8
- #10 juvenile
- #11 juven*
- #12 young
- #13 childhood
- #14 child
- #15 #10 or #11 or #12 or #13 or #14
- #16 variation
- #17 variant
- #18 SNP
- #19 polymorphism
- #20 polymorph*
- #21 mutation
- #22 mutant
- #23 substitution
- #24 genotype
- #25 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24

Search 1: #5 and #6 and #25

Search 2: #5 and #9 and #15 and #25