



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD**  
**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN *TNFAIP3* Y SU RELACIÓN CON  
ESCLERITIS ANTERIOR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**  
**REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. BRIGITTE TATIANA GARCÍA LÓPEZ**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS**

**DR. JULIÁN RAMÍREZ BELLO**



**Número de Registro de Protocolo HJM 041/21-R**  
**CDMX, OCTUBRE DE 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA  
SUB DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

---

**DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURAN  
JEFE DE POSGRADO**

---

**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
EN LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

---

**DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS  
DIRECTORA DE TESIS**

---

**DR. JULIÁN RAMÍREZ BELLO  
DIRECTOR DE TESIS**

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Francisco y Silvia, quienes han estado en todo momento junto a mí, apoyándome de forma incondicional, especialmente durante esta etapa de formación profesional. Por su amor y confianza, gracias papás, los amo siempre.

A mi esposo Francisco Javier, porque desde el inicio de esta etapa me apoyó de forma incondicional, aún a la distancia; gracias por compartir este difícil camino conmigo.

A mis hermanos Gabriela, Sharon y Freddy, porque son parte fundamental de mi vida y a pesar de la distancia, sé que están a mi lado.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis maestros Dra. Rosa Elda Barbosa, Dra. Lucía Maya, Dra. Anna Sofía Vargas y Dr. Ricardo Sabido. De quienes aprendí no sólo reumatología, sino calidad humana y cómo ser un excelente profesional. Gracias por compartir conmigo sus conocimientos y consejos de vida.

A toda mi familia que siempre tuvo palabras de aliento y ánimos durante esta etapa, sé que el cariño no dejó de estar presente.

A mis compañeros y amigos de residencia Karlita, Vane, Lupita y Juan de Dios, porque compartimos además de trabajo, risas aún en momento difíciles.

A mis tutores de tesis Dra. Rosa Elda Barbosa y Dr. Julián Ramírez, por su entrega y dedicación a este trabajo; gracias por compartir sus conocimientos.

## **INDICE**

|  |    |
|--|----|
| 1. Introducción                            | 1  |
| 2. Justificación                           | 6  |
| 3. Pregunta de investigación               | 7  |
| 4. Hipótesis                               | 7  |
| 5. Objetivos                               | 7  |
| 6. Metodología                             | 7  |
| 7. Análisis e interpretación de resultados | 12 |
| 8. Recursos                                | 12 |
| 9. Aspectos éticos                         | 12 |
| 10. Aspectos de bioseguridad               | 13 |
| 11. Resultados                             | 13 |
| 12. Discusión                              | 17 |
| 13. Conclusiones                           | 18 |
| 14. Recomendaciones                        | 18 |
| 15. Bibliografía                           | 19 |
| 16. Anexos                                 | 23 |

## **1. Introducción**

### **1.1. Artritis reumatoide**

#### **1.1.1. Definición**

Es un trastorno autoinmune sistémico y crónico que cursa principalmente con artralgias y artritis asociadas a manifestaciones extra-articulares, caracterizado por la presencia de autoanticuerpos contra inmunoglobulina G, como factor reumatoide (FR) y proteínas citrulinadas (anticuerpos anti-proteína citrulinada). Es una de las enfermedades inflamatorias crónicas más prevalentes. (1)

#### **1.1.2. Epidemiología**

En el análisis sistemático del estudio *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors* (GBD) de 2017 que incluyó datos de 194 países, se estimó una prevalencia puntual estandarizada para artritis reumatoide (AR) por edad de 246.6 por 100,000 (IC 95%, 222.4 a 270.8) y una tasa de incidencia anual de 14.9 (IC 95%, 13.3 a 16.4). (2) Un metaanálisis basado en datos de 67 estudios poblacionales estimó una prevalencia global del 0.46% (IC del 95%: 0.39-0.54; I<sup>2</sup> = 99.9%) y una prevalencia puntual de 0.45% (IC del 95%: 0.38-0.53%) entre 1986 y 2014. (3)

En España, el estudio EPISER 2016 estimó una prevalencia del 0.82% (IC del 95%: 0.59-1.15). (4) En Italia se ha reportado una prevalencia del 0.48% (IC del 85%: 0.38-0.44) e incidencia anual de 48 (95% CI 40-57) y 20 (95% CI 10-30) por 100,000 sujetos para mujeres y hombres, respectivamente. (5) En EE.UU., se reportó una prevalencia de 0.6-1% con una incidencia anual total ajustada por edad y género en el periodo 2005-2014 de 41 por 100,000 habitantes (incidencia ajustada por edad: 53 por 100,000 habitantes en mujeres y 29 por 100,000 habitantes en hombres). (6) Un estudio transversal de base comunitaria realizado en 5 regiones de México reportó una prevalencia general de 1.6% (IC 95% 1.4-1.8), siendo Yucatán la región más afectada con una prevalencia del 2.8% (IC 95% 2.3–3.3) y la menor prevalencia reportada en Nuevo León con 0.7% (IC 95% 0.5-1.0). (7) Factores como la ubicación geográfica, la evaluación de sesgo de riesgo de los estudios y el tamaño de la muestra explica la heterogeneidad de los estudios de prevalencia. (3)

## **1.2. Escleritis**

### **1.2.1. Definición**

La esclera es la capa exterior protectora del ojo localizada entre el tracto uveal y la epiesclera vascular que brinda soporte durante las variaciones en la presión ocular interna y sirve como ancla para los músculos extra-oculares. (8,9) El término escleritis engloba un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios de la esclera, caracterizado por la aparición insidiosa de enrojecimiento ocular, dolor y sensibilidad que a menudo involucra estructuras adyacentes como la epiesclera, córnea y úvea. Es una patología heterogénea, tanto en presentación clínica como en etiopatogenia, que puede ser idiopática o estar asociada a infección (local o sistémica), enfermedades autoinmunes o malignidad. (10,11)

### **1.2.2. Epidemiología**

La prevalencia de escleritis reportada es de 6 por 100,000 habitantes en la población general, con una incidencia de 3.4-4.1 por 100,000 personas/año, más frecuente en mujeres (el doble que en hombres), puede ocurrir a cualquier edad, pero se observa principalmente entre los 30-50 años. Es bilateral en el 40-50% de los casos. Aproximadamente el 10% de los pacientes sufren pérdida de la visión y el riesgo aumenta en presencia de enfermedad sistémica grave sin tratamiento adecuado y oportuno. (8,12-14) El 5-10% del total de casos de escleritis son secundarios a infecciones como sífilis, virus del herpes simple, virus de la varicela zóster, entre otros; aproximadamente el 40% tiene una enfermedad reumática asociada y el 50% restante se describe como idiopático o asociado a malignidad. (10)

### **1.2.3. Inmunología de ojo**

Desde el punto de vista inmunológico, el ojo es un tejido único con una estructura compleja que resiste la inflamación a través de múltiples mecanismos los cuales conservan la homeostasis a través de la tolerancia a los autoantígenos y la microbiota normal. La compleja combinación de mecanismos locales y sistémicos que implica la respuesta inmune innata y adaptativa se conoce como privilegio inmunológico ocular, el cual es capaz de limitar las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales y preservar la visión. Estos elementos constituyen capas sucesivas de defensa: 1- la protección de la superficie externa mantenida por la película lagrimal, mucinas y



sustancias antibacterianas producidas por células inmunitarias y estructurales de la superficie ocular, 2- la barrera hemato-retiniana (BHR) que separa el compartimento interno del externo y evita el libre tráfico de células y moléculas grandes, 3- un microambiente ocular inmuno-inhibidor que actúa a través de mediadores solubles (como citocinas y neuropéptidos: TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -MSH, VIP, CGRP, FasL soluble) y moléculas unidas a células (FasL, TSP1, PD-L1) y 4- mecanismos reguladores sistémicos iniciados localmente, como la desviación inmune asociada a la cámara anterior (ACAID, por sus siglas en inglés, *anterior chamber associated immune deviation*). En caso de activación aberrante, estos mecanismos de defensa pueden actuar como aceleradores de la inflamación en el ojo e inducir autoinmunidad con la subsecuente destrucción de los tejidos oculares. (15–17)

#### **1.2.4. Clasificación**

En 1976 Watson y Hayreh propusieron la clasificación de escleritis que aún es utilizada; diferencia la escleritis anterior de la posterior con base en la localización del daño inflamatorio, si se presenta por delante o detrás de la inserción de los músculos rectos extra-oculares. (8,13)

La escleritis anterior es la forma más frecuente, representa hasta el 90% del total de casos de escleritis. Se presenta con dolor ocular y enrojecimiento difuso o focal de predominio nocturno, exacerbado con los movimientos oculares y con pobre respuesta a terapia analgésica. De acuerdo con el daño de los tejidos puede ser necrosante (5%) y no necrosante y de acuerdo con la distribución del daño puede ser difusa (edema escleral que ocupa uno o más cuadrantes de la esclera anterior) o nodular (áreas de engrosamiento escleral sensible y doloroso). Las complicaciones oculares de la escleritis anterior son: uveítis activa asociada, queratitis ulcerosa periférica, queratitis estromal aguda, queratitis esclerosante, cataratas, astigmatismo, glaucoma y perforación del globo ocular; todas podrían conducir a pérdida de visión. (12–14,18)

#### **1.3. Artritis reumatoide y escleritis**

La inflamación ocular es una manifestación extra-articular de AR que suele ocurrir en pacientes con enfermedad de larga evolución, y en ocasiones, son la primera

manifestación de la enfermedad. Pueden afectar tanto el segmento anterior (ojo seco, queratitis ulcerativa periférica, epiescleritis y escleritis anterior) como el posterior (escleritis posterior y vasculitis retiniana), siendo el segmento anterior el más frecuentemente afectado. (12,14)

Aproximadamente del 36-44% de los pacientes con escleritis tienen una enfermedad autoinmune sistémica asociada, y de estos un 9.9% tienen AR. La escleritis ocurre en el 1 - 6% de los pacientes con AR y hasta en el 14% de los pacientes con vasculitis reumatoide. (12,14) En casi el 90% de los casos el diagnóstico de AR precede al inicio de la escleritis. En aproximadamente el 5% de los casos de escleritis se integra el diagnóstico de AR en la evaluación inicial. La presencia de escleritis se asocia con progresión hacia vasculitis sistémica reumatoide y un incremento en la mortalidad (especialmente en su forma necrosante). La escleritis asociada con AR es más frecuentemente necrosante, asociada con queratitis ulcerativa periférica y disminución de la visión en comparación con los pacientes con escleritis idiopática. (8,13)

#### **1.4. *TNFAIP3***

El gen que codifica para la proteína 3 inducida por TNF- $\alpha$  (*TNFAIP3*) conocida también como A20, produce una enzima de edición de ubiquitina; una proteína anti-inflamatoria con un rol importante en la respuesta inmunitaria y muerte celular. El gen de *TNFAIP3* está localizado en la región 6q23 y ejerce sus acciones desubiquitinando moléculas de la vía de señalización de NF- $\kappa$ B (factor de transcripción que regula la expresión de varios genes pro-inflamatorios); se ha demostrado que puede restringir la supervivencia de células B e inhibir la activación de NF- $\kappa$ B en varias vías de señalización, como las del TNF y de receptores tipo Toll. (19–21) La enzima A20 regula la activación de la apoptosis evitando el desarrollo de autoinmunidad en células dendríticas y células B, suprime la autoinflamación en células mieloides innatas, además de funciones novedosas recientemente descritas como el control de la necroptosis y actividad del inflamosoma. (22,23)

Se ha observado la expresión de *TNFAIP3* en varios tipos de células que desempeñan papeles importantes en la fisiopatología de AR, como mastocitos, sinoviocitos, linfocitos, fibroblastos y células musculares. (24) Aunque aún se

desconocen las consecuencias directas de muchos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés *single nucleotide polymorphisms*) en *TNFAIP3*, nueva información reconoce que algunos polimorfismos pueden alterar su función por disminución de sus niveles de expresión y podrían asociarse con susceptibilidad para presentar enfermedades autoinmunes como AR, granulomatosis con poliangiítis, policondritis recidivante, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, entre otras. (8,22,23)

### **1.5. Susceptibilidad genética en artritis reumatoide y escleritis**

La evidencia de la influencia genética en la patogenia de AR ha sido ampliamente descrita. Los factores genéticos tienen una influencia del 50-60%, con una asociación del *HLA* del 10-40% y el porcentaje restante correspondiente a genes no *HLA*, como *PTPN22*, *CTLA4*, *TNFAIP3*, *GIN1/C5orf30*, *STAT4*, *ANKRD55/IL6ST* y *BLK*. (25-28)

Varios estudios han analizado la asociación entre SNPs de *TNFAIP3* y la susceptibilidad de presentar AR, algunos son: rs2230926, rs6920220 y rs10499194; sin embargo, los resultados son contradictorios y reportan variaciones geográficas y étnicas. (19)

Datos de un metaanálisis reportaron la asociación entre los SNPs rs5029937 y rs2230926 de *TNFAIP3* y el riesgo de AR; la estratificación étnica indicó que el SNP rs5029937 aumentó el riesgo de AR entre los caucásicos y el SNP rs2230926 aumentó el riesgo entre asiáticos y caucásicos. (20) Otro metaanálisis que incluyó 21 estudios de casos y controles respecto a la asociación de tres SNPs de *TNFAIP3*, encontró que los SNPs rs6920220 y rs5029937 aumentaron el riesgo de AR entre los caucásicos y el SNP rs2230926 entre asiáticos. (29) En la población japonesa se ha reportado una asociación significativa entre el SNP rs2230926 y un mayor riesgo de AR. (30) Un estudio de asociación genética en población china reportó que en pacientes con AR, los genotipos de los SNPs rs146534657 AG o rs2230926 TG se asociaron con un pronóstico desfavorable (VSG y PCR elevados, FR positivo a títulos altos, alta actividad de la enfermedad por DAS28 y positividad de anti-CCP). (31) En población italiana, el alelo G de la variante rs2230926 resultó significativamente asociado con la presencia de factor reumatoide y se observó asociación significativa del SNP rs6920220 con la susceptibilidad para AR. (21) En pacientes con AR del

Reino Unido se reportó asociación significativa con el SNP rs6920220. (24) Estudios en la población de Egipto reportaron una asociación significativa entre el polimorfismo rs2230926 y AR, factor reumatoide positivo, anti-CCP positivo y actividad severa de la enfermedad acorde a DAS28. (32)

También se han reportado polimorfismos asociados con una disminución del riesgo de AR; un metaanálisis que incluyó 13 estudios de casos y controles indicó que los polimorfismos rs10499194 y rs13207033 de *TNFAIP3* se asociaron con disminución del riesgo de AR en poblaciones caucásicas. (33)

Un solo estudio ha investigado la asociación de polimorfismos de genes relacionados con TNF y escleritis, incluyó 556 pacientes con escleritis no infecciosa en una población china, de los cuales, 20 pacientes presentaban AR; no se observaron correlaciones significativas entre los 28 SNP individuales y escleritis. (11)

No se han realizado estudios en pacientes con AR que evalúen la asociación de SNPs de *TNFAIP3* y manifestaciones extra-articulares.

## **2. Justificación**

La artritis reumatoide es la enfermedad reumática autoinmune sistémica crónica más frecuente, más común en mujeres en edad productiva y cursa con daño principalmente articular, presentando también manifestaciones extra-articulares como enfermedades inflamatorias oculares, entre éstas, escleritis, la cual puede evolucionar con un desenlace catastrófico ocular como pérdida irreversible de la visión y daño a otros órganos aumentando la morbimortalidad, en caso de no recibir tratamiento oportuno.

El impacto negativo físico y psicológico en el paciente con artritis reumatoide, además de la carga económica individual y social que generan las manifestaciones extra-articulares oculares severas como la escleritis, determinan la necesidad de identificar potenciales biomarcadores genéticos como los SNPs de *TNFAIP3*, como herramienta de apoyo en la identificación temprana de pacientes con AR y riesgo de desarrollar escleritis para mejorar la decisión terapéutica inicial y disminuir la morbimortalidad.

### **3. Pregunta de investigación**

¿Las variantes genéticas tipo polimorfismos de un solo nucleótido (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2330926G/T) localizadas en *TNFAIP3* están relacionadas con esclerosis anterior en pacientes con AR?

### **4. Hipótesis**

La presencia de variantes genéticas tipo polimorfismos de un solo nucleótido (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2330926G/T) localizadas en *TNFAIP3* están asociadas con la susceptibilidad y gravedad de desarrollar esclerosis anterior en pacientes con AR.

### **5. Objetivos**

#### **5.1. Objetivo primario**

Determinar si los polimorfismos de un solo nucleótido rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2330926G/T del gen *TNFAIP3* están relacionados con esclerosis anterior en pacientes con AR.

#### **5.2. Objetivos secundarios**

- Determinar la frecuencia de las variantes de polimorfismos rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2330926G/T del gen *TNFAIP3* en controles, en pacientes con AR y en pacientes con esclerosis anterior y AR.
- Determinar si las tres variantes de *TNFAIP3* están asociadas con susceptibilidad y gravedad para desarrollar esclerosis anterior en pacientes con AR.

### **6. Metodología**

#### **6.1. Diseño de la investigación:**

Observacional, transversal, retrospectivo, analítico.

#### **6.2. Tipo de estudio**

Casos y controles.

### 6.3. Ubicación temporal y espacial

Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endocrinas del Hospital Juárez de México. Abril-2021 a septiembre-2021.

### 6.4. Definición de la población

#### Criterios de inclusión:

- Ambos sexos
- Mayores de 18 años.
- Mestizos mexicanos.
- Diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010.
- Atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México.
- Consentimiento informado firmado.

#### Criterios de exclusión:

- Coexistencia de otra enfermedad autoinmune (síndrome de sobreposición).

#### Criterios de eliminación:

- Revocación del consentimiento.
- Muestra inadecuada.

### 6.5. Definición de variables

| Variable            | Tipo                           | Unidad de medida   | Definición conceptual                               | Definición operativa                                |
|---------------------|--------------------------------|--------------------|---|---|
| Dependiente         |                                |                    |   |   |
| Escleritis anterior | Cualitativa dicotómica nominal | Presente o ausente | Grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios de la | Grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios de la |

|  |                                      |                       |   |   |
|--|--------------------------------------|-----------------------|---|---|
|  |                                      |                       | esclera, caracterizado por aparición insidiosa de enrojecimiento ocular, dolor y sensibilidad que ocurre por delante de la inserción de los músculos rectos extra-oculares.   | esclera, caracterizado por aparición insidiosa de enrojecimiento ocular, dolor y sensibilidad que ocurre por delante de la inserción de los músculos rectos extra-oculares.   |
| Independiente  |                                      |                       |   |   |
| Genotipos<br><i>TNFAIP3</i><br>rs6920220G/A<br>rs10499194C/T<br>rs2330926G/T | Cualitativa<br>dicotómica<br>nominal | Presente<br>o ausente | Localizado en el brazo largo del cromosoma 6, expresión inducida por el TNF- $\alpha$ , codifica una proteína citoplasmática que inhibe la activación del NFK $\beta$ y la apoptosis mediada por el TNF- $\alpha$ . | Localizado en el brazo largo del cromosoma 6, expresión inducida por el TNF- $\alpha$ , codifica una proteína citoplasmática que inhibe la activación del NFK $\beta$ y la apoptosis mediada por el TNF- $\alpha$ . |

## 6.6. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.

### 6.6.1. Cálculo del tamaño de la muestra

De acuerdo con el programa WinEpi, que evalúa el tamaño de la muestra tomando en cuenta la prevalencia de la enfermedad, asumiendo distribución binomial con un tamaño de la población desconocido, se seleccionó una muestra con al menos 63 individuos con AR con y sin escleritis para calcular una proporción estimada de 0.5%

y una amplitud del intervalo de confianza igual al doble del error aceptado (10%) con un nivel de confianza del 95%.

## **6.7. Descripción operativa**

### **6.7.1. Detección de pacientes**

Se detectaron a los pacientes de acuerdo con los criterios de selección, en la clínica de Artritis Reumatoide de la consulta externa de reumatología. Se invitó a los pacientes a participar en el protocolo de investigación; en caso de aceptar se procedió con la firma del consentimiento informado.

#### Aplicación de cuestionario

Se identificaron variables demográficas: edad, sexo, origen; antecedentes personales patológicos: tabaquismo y co-morbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infarto de miocardio, hipotiroidismo, cáncer; características clínicas: tiempo de evolución y tiempo de diagnóstico de la enfermedad, estado nutricional, factor reumatoide, anti-péptido cíclico citrulinado, nódulos reumatoides, actividad de la enfermedad por DAS28-VSG y PCR; tratamiento de la patología de base: uso de FARME actual (metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, biológicos) y glucocorticoides.

### **6.7.2. Revisión de expedientes**

Se realizó revisión de expedientes clínicos en búsqueda de la nota de valoración periódica ocular del servicio de oftalmología y reporte de escleritis anterior.

### **6.7.3. Toma de muestras**

Se tomó una muestra de sangre periférica de 5 ml, en tubos vacutainer que contienen EDTA como anticoagulante.

### **6.7.4. Extracción de ADN**

1. Las muestras contenidas en tubos con EDTA (ácido etilendiaminotetracético) fueron centrifugadas a 3000 r.p.m durante 10 minutos.
2. Se tomó la capa de leucocitos y se colocó en un tubo limpio de 15 ml para iniciar el procedimiento de extracción del ADN.
3. Se agregó a cada tubo de 15 ml, 6 ml de buffer de lavado.



4. Nuevamente, se centrifugó la muestra obtenida de la mezcla, durante 5 minutos a 3500 r.p.m.
5. Se decantó el sobrenadante.
6. Se agregaron 6 ml de buffer de lisis de células.
7. Se decantó el sobrenadante y se colocó buffer y proteinasa K (30 microlitros) a la muestra, posteriormente; se incubó la muestra con la mezcla de reactivos durante 10 minutos a temperatura ambiente.
8. Se agregó isopropanol (3 ml) a la mezcla de reacción, posteriormente se centrifugó la muestra a 3500 r.p.m durante 5 minutos.
9. Posteriormente se decantó el sobrenadante y se agregaron 3 ml de alcohol etílico al 70%, nuevamente se centrifugó a 3500 r.p.m. durante 5 minutos.
10. Se decantó el sobrenadante y se dejó secar el ADN a temperatura ambiente por 5 minutos.
11. Finalmente, se agregó buffer de elusión de ADN (600 microlitros), se cuantificó el ADN y se hicieron diluciones a 5 ng/microlitro.
12. El remanente de las muestras se desechó, de acuerdo con la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.9

#### **6.7.5. Genotipificación de *TNFAIP3***

Los genotipos de los SNPs rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2330926G/T del gen *TNFAIP3* fueron evaluados mediante la técnica 5' exonucleasa "TaqMan". El vial contiene un par de sondas para identificar cada uno de los alelos de los SNPs (los cuales presentan dos alelos: bialélicos). Cada sonda en su extremo 5' contiene un fluoróforo, en una de ellas contiene a los fluoróforos VIC o FAM, que se excitan y emiten fluorescencia a diferente longitud de onda, la cual es detectada por un software y traducida en colores en un plot de discriminación alélica.

- De cada paciente se emplearon 2 microlitros de reacción (cada microlitro tuvo 5 ng de DNA nuclear).
- Los 2 microlitros se colocaron en lugares específicos de una placa de 96 pozos.

- Posteriormente, cada pozo se le agregaron 5 microlitros de reacción (cada 5 microlitros se le agregó lo siguiente: 2.5 microlitros de master mix 2X, 2.465 de agua y 0.035 microlitros de sonda).
- Las placas fueron colocadas posteriormente en un equipo de PCR en tiempo real (de BioRad) durante 45 ciclos, cada ciclo de PCR consistió en 15 segundos a 95°C y 1 minuto a 60°C.
- Después de 2 horas, los resultados se visualizaron en la pantalla del equipo.
- Finalmente, se realizó la discriminación alélica para los SNPs rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2330926G/T del gen *TNFAIP3*.

## **7. Análisis e interpretación de resultados**

El análisis estadístico descriptivo se realizó con el software IBM SPSS versión 21 y el inferencial con FINETTI. Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de los datos; las cualitativas mediante frecuencia y porcentaje. Posteriormente se realizó un análisis de homogeneidad entre los grupos de AR con y sin escleritis anterior. Los genotipos se cuantificaron por conteo directo. La prueba estadística empleada fue Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). El valor de OR, IC 95% y el valor de  $p$  se obtuvo con el programa FINETTI, el cual además evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg entre genotipos de los SNPs rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2330926G/T de *TNFAIP3*.

## **8. Recursos**

Equipo médico del servicio de reumatología, auxiliares e investigadores de la Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endocrinas.

## **9. Aspectos éticos**

La presente tesis de investigación se realizó de acuerdo con lo dispuesto en la Ley General de Salud, en materia de investigación en salud y en materia del genoma humano que se publicó en el diario oficial de la federación del 16 de noviembre 2011. El estudio se apegó a los principios de la asamblea médica mundial para la

investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki. Se presentó el proyecto al Comité de ética, investigación y bioseguridad del Hospital Juárez de México para su aprobación.

## **10. Aspectos de Bioseguridad.**

Esta investigación se categorizó con un riesgo mínimo debido a que se extrajo un volumen de sangre de 12 mililitros por punción venosa en adultos hemodinámicamente estables en una ocasión. Este estudio requirió consentimiento informado por escrito.

## **11. Resultados**

Se incluyeron 45 pacientes mestizos mexicanos con AR, 45 controles (sin datos de enfermedades autoinmunes) y 18 pacientes con escleritis anterior y AR consecutivos de la consulta externa de reumatología, que cumplieron con los criterios de selección.

Todas las variables cuantitativas: edad, tiempo de evolución y tiempo de diagnóstico, presentaron distribución libre; la mediana y rango intercuartílico correspondientes fueron 54 (45.75-63.25), 11 (7.75-21) y 11 (7.00-16.75) años.

La frecuencia y porcentaje de las variables cualitativas demográficas: género femenino 52 (96.3%), masculino 2 (3.7%); lugar de nacimiento: Ciudad de México 33 (61.1%), Estado de México 4 (7.4%), Guanajuato 1 (1.9%), Guerrero 3 (5.6%), Hidalgo 2 (3.7%), Michoacán 1 (1.9%), Morelos 1 (1.9%), Oaxaca 3 (5.6%), Puebla 3 (5.6%), Querétaro 1 (1.9%), Veracruz 2 (3.7%). Antecedentes personales patológicos: tabaquismo: positivo 6 (11.1%), negativo 48 (88.9%); co-morbilidades: diabetes mellitus 7 (13%), hipertensión arterial sistémica 12 (22.2%), hipotiroidismo 10 (18.5%). Características clínicas: estado nutricional: bajo peso 2 (3.7%), normal 15 (27.8%), sobrepeso 27 (50%), obesidad grado 1: 5 (9.3%) y obesidad grado 2: 5 (9.3%); factor reumatoide: negativo 5 (9.3%), positivo a títulos bajos 8 (14.8%), positivo a títulos altos 41 (75.9%); anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado: negativo 1 (1.9%), positivo bajo 8 (14.8%), positivo alto 12 (22.2%), sin datos 33 (61.1%); nódulos reumatoide 5 (9.3%); actividad de la enfermedad por DAS28-VSG: remisión 4 (7.4%), baja actividad 6 (11.1%), moderada actividad 34 (63%), alta actividad 10 (18.5%);

actividad de la enfermedad por DAS28-PCR: remisión 27 (50%), baja actividad 9 (16.7%), moderada actividad 18 (33.3%). Tratamiento actual: uso de FARME actual 41 (75.9%); metotrexato 23 (42.6%), hidroxicloroquina 9 (16.7%), sulfasalazina 17 (31.5%), leflunomida 17 (31.5%), biológicos 6 (11.1%); actualmente sin FARME 13 (24.1%); uso de glucocorticoides 19 (35.2%). (Tablas 1, 2)

Se realizó un análisis de genotipos por escleritis en AR. De los SNPs analizados del gen *TNFAIP3* de pacientes con AR sin escleritis y con escleritis, ningún genotipo de las tres variantes se asoció con riesgo de presentar escleritis. (Tablas 5,6)

**Tabla N° 1. Características demográficas de los pacientes con AR.**

|                            | Sin escleritis<br>n = 45 | Con escleritis<br>n = 9 | Total<br>n = 54 |
|----------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|
| <b>Sexo</b>                |                          |                         |                 |
| Mujer                      | 45 (86.5%)               | 7 (13.5%)               | 52 (96.3%)      |
| Hombre                     | 0 (0)                    | 2 (100%)                | 2 (3.7%)        |
| <b>Lugar de nacimiento</b> |                          |                         |                 |
| Ciudad de México           | 27 (50%)                 | 6 (11.1%)               | 33 (61.1%)      |
| Estado de México           | 4 (7.4%)                 | 0                       | 4 (7.4%)        |
| Guanajuato                 | 1 (1.9%)                 | 0                       | 1 (1.9%)        |
| Guerrero                   | 3 (5.6%)                 | 0                       | 3 (5.6%)        |
| Hidalgo                    | 1 (1.9%)                 | 1 (1.9%)                | 2 (3.7%)        |
| Michoacán                  | 1 (1.9%)                 | 0                       | 1 (1.9%)        |
| Morelos                    | 1 (1.9%)                 | 0                       | 1 (1.9%)        |
| Oaxaca                     | 3 (5.6%)                 | 0                       | 3 (5.6%)        |
| Puebla                     | 2 (3.7%)                 | 1 (1.9%)                | 3 (5.6%)        |
| Querétaro                  | 1 (1.9%)                 | 0                       | 1 (1.9%)        |
| Veracruz                   | 1 (1.9%)                 | 1 (1.9%)                | 2 (3.7%)        |

**Tabla N° 2. Antecedentes personales patológicos de los pacientes con AR.**

|                        | Sin escleritis<br>n = 45 | Con escleritis<br>n = 9 | Total<br>n = 54 |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|
| <b>Tabaquismo</b>      |                          |                         |                 |
| Sí                     | 5 (9.3%)                 | 1 (1.9%)                | 6 (11.1%)       |
| No                     | 40 (74%)                 | 8 (14.8%)               | 48 (88.9%)      |
| <b>Co-morbilidades</b> |                          |                         |                 |
| Diabetes mellitus      | 6 (11.1%)                | 1 (1.9%)                | 7 (13%)         |
| Hipertensión arterial  | 10 (18.5%)               | 2 (3.7%)                | 12 (22.2%)      |
| Hipotiroidismo         | 9 (16.7%)                | 1 (1.9%)                | 10 (18.5%)      |

IAM: Infarto agudo de miocardio

**Tabla N° 3. Características clínicas de los pacientes con AR.**

|  | <b>Sin escleritis<br/>n = 45</b> | <b>Con escleritis<br/>n = 9</b> | <b>Total<br/>n = 54</b> |
|--|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <b>Estado nutricional</b>                        |                                  |                                 |                         |
| Bajo peso  | 2 (3.7%)                         | 0                               | 2 (3.7%)                |
| Normal   | 12 (22.2%)                       | 3 (5.6%)                        | 15 (27.8%)              |
| Sobrepeso  | 24 (44.4%)                       | 3 (5.6%)                        | 27 (50%)                |
| Obesidad grado 1                                 | 4 (7.4%)                         | 1 (1.9%)                        | 5 (9.3%)                |
| Obesidad grado 2                                 | 3 (5.6%)                         | 2 (3.7%)                        | 5 (9.3%)                |
| <b>Factor reumatoide</b>                         |                                  |                                 |                         |
| Negativo   | 5 (9.3%)                         | 0                               | 5 (9.3%)                |
| Positivo bajo                                    | 6 (11.1%)                        | 2 (3.7%)                        | 8 (14.8%)               |
| Positivo alto                                    | 34 (63%)                         | 7 (13%)                         | 41 (75.9%)              |
| <b>Anti-CCP</b>                                  |                                  |                                 |                         |
| Negativo   | 0                                | 1 (1.9%)                        | 1 (1.9%)                |
| Positivo bajo                                    | 3 (5.6%)                         | 5 (9.3%)                        | 8 (14.8%)               |
| Positivo alto                                    | 9 (16.7%)                        | 3 (5.6%)                        | 12 (22.2%)              |
| <b>Nódulos reumatoides</b>                       | 5 (9.8%)                         | 0                               | 5 (9.8%)                |
| <b>Actividad de la enfermedad por DAS-28 PCR</b> |                                  |                                 |                         |
| Remisión   | 1 (1.9%)                         | 3 (5.6%)                        | 4 (7.4%)                |
| Baja actividad                                   | 5 (9.3%)                         | 1 (1.9%)                        | 6 (11.1%)               |
| Moderada actividad                               | 29 (53.7%)                       | 5 (9.3%)                        | 34 (63%)                |
| Alta actividad                                   | 10 (18.5%)                       | 0                               | 10 (18.5%)              |
| <b>Actividad de la enfermedad por DAS-28 VSG</b> |                                  |                                 |                         |
| Remisión   | 21 (38.9%)                       | 6 (11.1%)                       | 27 (50%)                |
| Baja actividad                                   | 8 (14.8%)                        | 1 (1.9%)                        | 9 (16.7%)               |
| Moderada actividad                               | 16 (29.6%)                       | 2 (3.7%)                        | 18 (33.3%)              |
| Alta actividad                                   | 0                                | 0                               | 0                       |

*Anti-CCP: anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado. PCR: Proteína C reactiva. VSG: Velocidad de sedimentación globular.*

**Tabla N° 4. Tratamiento actual de los pacientes con AR.**

|                         | <b>Sin escleritis<br/>n = 45</b> | <b>Con escleritis<br/>n = 9</b> | <b>Total<br/>n = 54</b> |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| <b>FARME actual</b>     |                                  |                                 |                         |
| <b>Sí</b>               | 37 (68.5%)                       | 4 (7.4%)                        | 41 (75.9%)              |
| Metotrexato             | 20 (37%)                         | 3 (5.6%)                        | 23 (42.6%)              |
| Hidroxicloroquina       | 9 (16.7%)                        | 0                               | 9 (16.7%)               |
| Sulfasalazina           | 16 (29.6%)                       | 1 (1.9%)                        | 17 (31.5%)              |
| Leflunomida             | 15 (27.8%)                       | 2 (3.7%)                        | 17 (31.5%)              |
| Biológicos              | 2 (3.7%)                         | 4 (7.4%)                        | 6 (11.1%)               |
| <b>No</b>               | 8 (14.85)                        | 5 (9.3%)                        | 13 (24.1%)              |
| <b>Glucocorticoides</b> | 13 (24.1%)                       | 6 (11.1%)                       | 19 (35.2%)              |

*FARME: Fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad.*

**Tabla N° 5. Genotipos y frecuencias de alelos de los polimorfismos rs6920220G/A, rs10499194C/T, rs2330926G/T de *TNFAIP3* y su asociación con susceptibilidad para desarrollar escleritis anterior en pacientes con AR.**

| Genotipo rs   | Controles |      | AR con escleritis |      | OR   | IC         | p     |
|---------------|-----------|------|-------------------|------|------|------------|-------|
|               | n = 45    | %    | n = 18            | %    |      |            |       |
| rs10499194C/T |           |      |                   |      |      |            |       |
| C/C           | 22        | 50.0 | 6                 | 33.3 | 1.94 | 0.58-6.52  | 0.28  |
| C/T           | 17        | 38.6 | 9                 | 50.9 |      |            |       |
| T/T           | 5         | 11.4 | 3                 | 16.7 |      |            |       |
| C             | 61        | 69.4 | 21                | 58.3 | 1.61 | 0.72-3.60  | 0.24  |
| T             | 27        | 30.6 | 15                | 41.7 |      |            |       |
| rs6920220G/A  |           |      |                   |      |      |            |       |
| G/G           | 40        | 88.8 | 16                | 88.8 | -    | -          | -     |
| G/A           | 5         | 11.2 | 2                 | 11.2 | 1.00 | 0.17-5.69  | 1.000 |
| A/A           | 0         | 0    | 0                 | 0    | -    | -          | -     |
| G             | 85        | 94.4 | 34                | 94.4 | -    | -          | -     |
| A             | 5         | 5.6  | 2                 | 5.6  | 1.00 | 0.18-5.40  | 1.000 |
| rs2330926G/T  |           |      |                   |      |      |            |       |
| T/T           | 43        | 95.5 | 17                | 94.4 | -    | -          | -     |
| T/G           | 2         | 4.5  | 1                 | 5.5  | 1.26 | 0.10-14.88 | 0.851 |
| G/G           | 0         | 0    | 0                 | 0    | -    | -          | -     |
| T             | 88        | 97.7 | 35                | 97.2 | -    | -          | -     |
| G             | 2         | 2.3  | 1                 | 2.8  | 1.25 | 0.11-14.31 | 1.356 |

**Tabla N° 6. Genotipos y frecuencias de alelos de los polimorfismos rs6920220G/A, rs10499194C/T, rs2330926G/T de *TNFAIP3* y su asociación con gravedad para escleritis en pacientes con AR.**

| Genotipo rs   | AR sin escleritis |      | AR con escleritis |      | OR   | IC         | p     |
|---------------|-------------------|------|-------------------|------|------|------------|-------|
|               | n = 45            | %    | n = 18            | %    |      |            |       |
| rs10499194C/T |                   |      |                   |      |      |            |       |
| C/C           | 21                | 46.6 | 6                 | 33.3 | 1.66 | 0.50-5.53  | 0.41  |
| C/T           | 19                | 42.4 | 9                 | 50.0 |      |            |       |
| T/T           | 5                 | 11   | 3                 | 16.7 |      |            |       |
| C             | 61                | 67.8 | 21                | 58.3 | 1.50 | 0.68-3.33  | 0.32  |
| T             | 29                | 32.3 | 15                | 41.7 |      |            |       |
| rs6920220G/A  |                   |      |                   |      |      |            |       |
| G/G           | 42                | 93.3 | 16                | 88.8 | -    | -          | -     |
| G/A           | 3                 | 6.7  | 2                 | 11.2 | 1.75 | 0.26-11.46 | 0.555 |
| A/A           | 0                 | 0    | 0                 | 0    | -    | -          | -     |
| G             | 87                | 96.6 | 34                | 94.4 | -    | -          | -     |
| A             | 3                 | 3.4  | 2                 | 5.6  | 1.76 | 0.27-10.66 | 0.721 |
| rs2330926G/T  |                   |      |                   |      |      |            |       |
| T/T           | 39                | 86.6 | 17                | 94.4 | -    | -          | -     |
| T/G           | 5                 | 11.1 | 1                 | 5.5  | 0.38 | 0.043-3.42 | 0.574 |
| G/G           | 1                 | 2.3  | 0                 | 0    | -    | -          | -     |
| T             | 83                | 97.7 | 35                | 97.2 | -    | -          | -     |
| G             | 7                 | 2.3  | 1                 | 2.8  | 0.40 | 0.04-3.44  | 0.704 |

## 12. Discusión

AR es una enfermedad autoinmune sistémica heterogénea con una discrepancia significativa en el fenotipo, justificado en parte por las diferencias en la positividad de autoanticuerpos, que podría diferenciar fenotipos basados en la severidad de afectación tanto articular como extra-articular. La escleritis es una patología inflamatoria ocular que en pacientes con AR se asocia con enfermedad de larga evolución y/o inadecuado control de la enfermedad, que se ha reportado hasta en el 6% de los pacientes con AR; se presenta con mayor frecuencia como una forma necrosante que compromete la visión y alto riesgo de discapacidad visual. (12,14)

Diversos estudios han reportado que variantes de *TNFAIP3* están asociadas con un aumento en el riesgo de presentar AR, para diferentes fenotipos de pacientes. Sin embargo, no existen estudios que evalúen la relación de estos polimorfismos con escleritis en pacientes con AR (32)

Está bien descrito el papel de A20 como regulador de la activación y apoptosis de NF- $\kappa$ B, que además evita el desarrollo de autoinmunidad en células dendríticas y células B, suprime la autoinflamación, controla la necroptosis y actividad del inflamosoma. Sin embargo, la presencia de ciertos polimorfismos pueden disminuir sus niveles de expresión y asociarse con susceptibilidad y gravedad para el desarrollo de manifestaciones extra-articulares como escleritis anterior, en pacientes con AR. (22,23,34)

Varios estudios han analizado la asociación entre SNPs de *TNFAIP3* y la susceptibilidad de presentar AR, sin embargo, los resultados son contradictorios y se ha reportado variación geográfica y étnica. (19) Incluso, nuestro grupo de investigación no encontró asociación entre estas mismas variantes (y cinco más) de *TNFAIP3* y susceptibilidad para AR (artículo bajo revisión en *Molecular Biology Reports*).

Zhang L et Al. reportaron que el SNP rs2230926 aumentó el riesgo de AR entre asiáticos y caucásicos. (20) Shen N et al. reportaron que el SNP rs6920220 aumentó el riesgo de AR en caucásicos y el rs2230926 en asiáticos. (29) Shimane K et al. reportaron que, en población japonesa, los SNPs rs10499194 y rs2230926 se asociaron a un aumento en la susceptibilidad para desarrollar AR. (30) Zhu L et al. reportaron que, en población china, el SNP rs2230926T/G se asoció con gravedad,

demostrado por VSG y PCR elevadas, FR positivo a títulos altos, alta actividad de la enfermedad por DAS28 y positividad de anti-CCP. (31) Ciccacci C et al. reportaron que el SNP rs6920220 se asoció con susceptibilidad para AR y el rs2230926 con la positividad de FR. (21) Moaaz M et al. reportaron en población egipcia asociación significativa entre el SNP rs2230926 y la positividad de FR, anti-CCP y actividad severa de la enfermedad por DAS28. (32) Sin embargo, Wang MJ et al. reportaron que el SNP rs10499194 se asoció con disminución del riesgo de AR en población caucásica. (33)

En este estudio no se observó asociación con susceptibilidad ni gravedad para presentar escleritis en pacientes con AR con los SNPs del gen *TNFAIP3* rs10499194, rs6920220 y rs2230926.

La evidente inconsistencia en los resultados publicados podría atribuirse a diversos factores: dependientes del estudio, como el diseño, tamaño de muestra y métodos de laboratorio y análisis, y dependientes de factores genéticos como la heterogeneidad genética de la población estudiada (razas y etnias variadas en la población mexicana); por lo que son necesarios más estudios que analicen las variantes genéticas de SNPs del gen *TNFAIP3* con alto grado de heterogeneidad para determinar susceptibilidad de desarrollar AR y gravedad.

La principal limitación de este estudio es el tamaño pequeño de la muestra, que determina un bajo poder estadístico.

### **13. Conclusiones**

Los SNPs rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2330926G/T del gen *TNFAIP3* no se asociaron con susceptibilidad ni gravedad para el desarrollo de escleritis anterior en pacientes mexicanos con artritis reumatoide.

### **14. Recomendaciones**

Por la falta de datos concluyentes es necesario aumentar el tamaño de la muestra para obtener estudios clínicos longitudinales más amplios que mejoren el poder estadístico del análisis.



## 15. Bibliografía

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018; 4:1-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.1>
2. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463-71.
3. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021 May;41(5):863-877.
4. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-9.
5. Rossini M, Rossi E, Bernardi D, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Italy. *Rheumatol Int*. 2014;34(5):659-64.
6. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985-2014. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(4):440-4.
7. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol*. 2011;38(SUPPL. 86):3-6.
8. Nevares A, Raut R, Libman B, Hajj-Ali R. Noninfectious Autoimmune Scleritis: Recognition, Systemic Associations, and Therapy. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Mar 26;22(4):11.
9. Watson P, Romano A. The impact of new methods of investigation and treatment on the understanding of the pathology of scleral inflammation. *Eye*. 2014;28(8):915-30.

10. Wakefield D, Di Girolamo N, Thureau S, Wildner G, McCluskey P. Scleritis: Immunopathogenesis and molecular basis for therapy. *Prog Retin Eye Res.* 2013; 35:44-62.
11. Gao Y, Du L, Li F, Ding J, Li G, Cao Q, et al. The haplotypes of various TNF related genes associated with scleritis in Chinese Han. *Hum Genomics.* 2020;14(1):1-9.
12. Bhamra M, Gondal I, Amarnani A, Betesh S, Zhyvotovska A, Scott W, et al. Ocular Manifestations of Rheumatoid Arthritis: Implications of Recent Clinical Trials. *Int J Clin Res Trials.* 2019;4(2).
13. Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(2):108-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.185>
14. Murray PI, Rauz S. The eye and inflammatory rheumatic diseases: The eye and rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(5):802-25.
15. Caspi RR. In This issue: Immunology of the eye-inside and out. *Int Rev Immunol.* 2013;32(1):1-3.
16. Perez VL, Caspi RR. Immune mechanisms in inflammatory and degenerative eye disease. *Trends Immunol* [Internet]. 2015;36(6):354-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2015.04.003>
17. Song J, Huang YF, Zhang WJ, Chen XF, Guo YM. Ocular diseases: Immunological and molecular mechanisms. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(5):780-8.
18. Cunningham ET, McCluskey P, Pavesio C, Wakefield D, Zierhut M. Scleritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(1):2-5.
19. Wu Y, He X, Huang N, Yu J, Shao B. A20: A master regulator of arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):1-15.
20. Zhang L, Yuan X, Zhou Q, Shi J, Song Z, Quan R, et al. Associations Between *TNFAIP3* Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis Risk: A Meta-analysis. *Arch Med Res* [Internet]. 2017;48(4):386-92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.08.003>

21. Ciccacci C, Latini A, Perricone C, Conigliaro P, Colafrancesco S, Ceccarelli F, et al. *TNFAIP3* gene polymorphisms in three common autoimmune diseases: Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and primary sjogren syndrome - association with disease susceptibility and clinical phenotypes in Italian patients. *J Immunol Res*. 2019 Aug 27;2019:6728694.
22. Das UN. Molecular pathobiology of scleritis and its therapeutic implications. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(1):163-75.
23. Das T, Chen Z, Hendriks RW, Kool M. A20/tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced protein 3 in immune cells controls development of autoinflammation and autoimmunity: Lessons from mouse models. *Front Immunol*. 2018 Feb 21;9:104.
24. Elsby LM, Orozco G, Denton J, Worthington J, Ray DW, Donn RP. Europe PMC Funders Group Functional evaluation of *TNFAIP3* (A20) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(5):708-14.
25. Karami J, Aslani S, Jamshidi A, Garshasbi M, Mahmoudi M. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review. *Gene* [Internet]. 2019;702 (December 2018):8-16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.033>
26. Vergouwen DPC, Rothova A, Berge JCT, Verdijk RM, van Laar JAM, Vingerling JR, et al. Current insights in the pathogenesis of scleritis. *Exp Eye Res* [Internet]. 2020;197(May):108078. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108078>
27. Li F, Ma X, Du L, Shi L, Cao Q, Li N, et al. Identification of susceptibility SNPs in CTLA-4 and PTPN22 for scleritis in Han Chinese. *Clin Exp Immunol*. 2019;197(2):230-6.
28. Yarwood A, Huizinga TWJ, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: Risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;55(2):199-209.
29. Shen N, Ruan Y, Lu Y, Jiang X, Sun H, Gao G, et al. Three single nucleotide polymorphisms of *TNFAIP3* gene increase the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget*. 2017;8(13):20784-93.

30. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, et al. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in *TNFAIP3* with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):574-9.
31. Zhu L, Wang L, Wang X, Zhou L, Liao Z, Xu L, et al. Characteristics of A20 gene polymorphisms and clinical significance in patients with rheumatoid arthritis. *J Transl Med.* 2015;13(1):1-10.
32. Moaaz M, Mohannad N. Association of the polymorphisms of TRAF1 (rs10818488) and *TNFAIP3* (rs2230926) with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and their relationship to disease activity among Egyptian patients. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(2):165-75.
33. Wang MJ, Yang HY, Zhang H, Zhou X, Liu RP, Mi YY. *TNFAIP3* gene rs10499194, rs13207033 polymorphisms decrease the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget.* 2016;7(50):82933-42.
34. Rodríguez-Elías AK, Maldonado-Murillo K, López-Mendoza LF, Ramírez-Bello J. Genética y genómica en artritis reumatoide (AR): una actualización [Genetics and genomics in rheumatoid arthritis (RA): An update]. *Gac Med Mex.* 2016 Mar-Apr;152(2):218-27

## 16. Anexos



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza

Ciudad de México, 28 de mayo de 2021.  
No. De Oficio: CI/068/2021.  
Asunto: Aceptación de proyecto de tesis.

**Dra. Brigitte Tatiana García Lopez**  
Medico Residente  
Presente

En relación al proyecto de tesis titulado "**Evaluación de variantes genéticas en TNFAIP3 y su relación con escleritis anterior en pacientes con artritis reumatoide**" con número de registro **HJM 041/21-R** bajo la dirección de la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, fue evaluado por el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Medicas, quienes dictaminan su aceptación.

A partir de esta fecha se podrá dar inicio al proyecto de tesis.

Le informo también que los pacientes que ingresen al estudio, solamente serán responsables de los costos de los estudios necesarios y habituales para su padecimiento, por lo que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto de tesis deberá contar con los recursos necesarios para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

No omito mencionarle que cualquier enmienda o prórroga deberá ser justificada y solicitada oportunamente ante el Comité de Investigación.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

  
**Dr. Juan Manuel Belló-Lopez**  
Presidente del Comité de Investigación  
Hospital Juárez de México

C.c.p. Dirección de Investigación y Enseñanza, HJM.- Archivo

JMBL/smc

Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, Alc. Gustavo A. Madero, CDMX, 07760.  
Tel. 55 5747 7594 y 55 5747 7595 <https://www.gob.mx/salud/hjm>

