



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

**Evaluación de la variante genética rs704840 en  
el gen TNFSF4 y su relación con escleritis en  
pacientes con  
artritis reumatoide**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA  
REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**MIRIAM MARTÍNEZ ANDAPIA**

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

**DRA. ROSA ELDA BARBOS COBOS  
DRA. ISELA MONTUFAR ROBLES**



**CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2023**



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 LA TESIS

Evaluación de la variante genética rs704840 en el gen TNFSF4 y su relación con escleritis en pacientes con artritis reumatoide

**NÚMERO DE REGISTRO:**

HJM 123/ 22-R



---

**DRA. MIRIAM MARTÍNEZ ANDAPIA  
TESISTA**



---

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



---

**DRA. ISELA MONTUFAR ROBLES  
DIRECTORA DE TESIS**



---

**DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**



---

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

## **AGRADECIMIENTO**

A mis maestros reumatólogos Dra. Rosa Elda Barbosa, Dra. Lucía Maya, Dra. Anna Sofía Vargas, Dra. Cristina Hernández, Dra. Pamela Medina y Dr. Ricardo Sabido por compartir sus conocimientos, experiencia, la motivación para querer seguir aprendiendo, por guiarme a no solo a ser una mejor profesional sino una mejor persona.

Al Hospital Juárez de México por permitirme aprender la reumatología.

A mis amigos que me dan palabras de aliento y apoyo para poder seguir este camino.

A mi tutora de tesis Dra. Rosa Elda Barbosa gracias por darme la oportunidad de desarrollarme en este maravilloso mundo de la reumatología, por su tiempo y dedicación a este trabajo.

## INDICE

1. Introducción	1
2. Justificación	8
3. Pregunta de investigación	9
4. Hipótesis	9
5. Objetivos	9
6. Metodología	9
7. Análisis e interpretación de resultados	14
8. Recursos	15
9. Aspectos éticos	15
10. Aspectos de bioseguridad	15
11. Resultados	16
12. Discusión	20
13. Conclusiones	21
14. Recomendaciones	22
15. Bibliografía	23
16. Anexos	25

## **1. Introducción**

### **1.1. Artritis reumatoide**

#### **1.1.1 Definición**

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio crónico y progresivo que se manifiesta como una poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones que puede conducir a daño estructural articular y periarticular, consecuencia de la inflamación sistémica (1). Afecta principalmente a las articulaciones, pero debe considerarse un síndrome que incluye manifestaciones extraarticulares; incluidos el corazón, riñones, pulmones, sistema digestivo, ojos, piel y sistema nervioso (2,3). Es una de las enfermedades inflamatorias crónicas más prevalentes, caracterizada por autoanticuerpos contra la inmunoglobulina G [IgG; es decir, el factor reumatoide (FR)] y proteínas citrulinadas [es decir, anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA)] (4).

#### **1.1.2 Epidemiología**

La AR es una enfermedad global distribuida en todo el mundo, independientemente de la raza, sexo, etnia, nacionalidad, edad, etc. (3). Aunque se desconoce la prevalencia de la AR en algunas regiones debido a la falta de estudios epidemiológicos sólidos, las tasas informadas parecen bastante constantes en muchas poblaciones. La mayoría de los estudios epidemiológicos en AR se han realizado en países occidentales, mostrando una prevalencia de AR en el rango de 0.5 a 1.0% en individuos caucásicos (4). La prevalencia de la AR ha ido aumentando de manera casi unánime desde 1990 a la fecha. El mayor aumento se observó en la población española. Sin embargo, en Japón y Argentina las razones de prevalencia han disminuido a lo largo de los años. En la actualidad, la razón de prevalencia global de la AR es de alrededor del 1% y es más común en mujeres, con pequeñas fluctuaciones continuas y un aparente crecimiento de sur a norte, y del campo a las áreas metropolitanas (3). En el análisis sistemático del estudio *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors* (GBD) de 2017, incluyó datos de 195 países, de 1990 al 2017, se encontró que a nivel mundial existen 19'965,115

casos de AR (IC 95%, 17'990,489 - 21'955,673), con una prevalencia ajustada por edad de 246.6 por 100,000 (IC 95%, 222.4 - 270.8) y un incremento del 7.4% entre el año 1990 y el 2017. Así mismo, se reportó una tasa de incidencia anual de 14.9 (IC 95 %, 13.3 - 16.4) un incremento de 8.2% (IC 95 %, 5.9 - 10.5) entre 1990 y 2017 (5). Un meta-análisis que incluyó 67 estudios, la estimación de la prevalencia global de la AR fue del 0.46 % (IC 95 %,0.39–0.54) con un intervalo de predicción del 95 % (0.06–1.27). La prevalencia puntual de la AR fue del 0.45 % (IC del 95 %, 0.38–0.53 %) entre 1986 y 2014, mientras que la prevalencia del período combinado fue del 0.46 % (IC del 95 %, 0.36 % y 0.57 %) entre 1955 y 2015. La prevalencia global de AR entre 1980 y 2019 fue de 460 por 100.000 habitantes, con variaciones por ubicación geográfica y metodología de estudio (6). Un estudio transversal basado en una encuesta comunitaria, en 5 regiones de México, mostró prevalencia general de 1.6% (IC 95 %, 1.4-1.8), la más alta en Yucatán 2.8% (IC 95%, 2.3–3.3) y la menor reportada en Nuevo León con 0.7% (IC 95 %, 0.5-1.0). (7)

## **1.2. Escleritis**

### **1.2.1 Definición**

La escleritis es una enfermedad inflamatoria dolorosa, crónica y destructiva de la esclerótica que puede estar asociada con una enfermedad o infección sistémica (8). Se define como la inflamación de la pared externa opaca del ojo, o esclerótica (9), se caracteriza clínicamente por la aparición insidiosa de enrojecimiento ocular, dolor y sensibilidad (10).

### **1.2.2 Epidemiología**

La prevalencia de la escleritis infecciosa varía entre los estudios, oscilando entre el 4,6 % 1 y el 18 % (11). La prevalencia de la escleritis no infecciosa depende de múltiples factores, como la raza, la ubicación geográfica y el género. La incidencia de todas las escleritis en el mundo occidental se informa como 3.4 por 100 000 años-persona con una razón de prevalencia anual de 5.2 por 100 000 personas (8).

La literatura muestra que es ligeramente más frecuente en mujeres a una edad promedio de 50 años, recurrente en el 75% y bilateral en el 40% de los casos. Es

una afección ocular grave debido al riesgo de deterioro de la visión en una quinta parte de los pacientes. Las formas necrosantes se asocian a enfermedades sistémicas, provocan disminución de la visión en el 50 % de los casos y formas no necrosantes (difusas o nodulares), tienen mejor pronóstico. Publicaciones recientes muestran que las formas necrosantes son mucho menos frecuentes en la actualidad (alrededor del 5% del total), probablemente debido a las innovaciones terapéuticas y los avances logrados durante los últimos 20 años. (12).

### **1.2.3 Inmunidad ocular**

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 el 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. 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 (13).

### **1.2.4 Clasificación**

La clasificación se basa en la clínica, apariencia, etiología y localización anatómica. La primera clasificación fue propuesta por Watson y Hayreh, que divide la escleritis en formas anterior y posterior (8). La escleritis anterior es visible en la inspección clínica directa de la pared ocular expuesta (9), y se divide además en difusa, nodular, necrosante con inflamación (necrosante) y necrosante sin inflamación (escleromalacia perforante) (8). La inflamación de la esclerótica posterior no es visible directamente y, por lo tanto, requiere una demostración ultrasonográfica del engrosamiento de la pared posterior del ojo, a menudo en presencia de líquido retrobulbar y perineural que produce un "signo T" patognomónico. La escleritis posterior también puede ser difusa o nodular. La escleritis posterior necrosante generalmente no se reconoce clínicamente. Los síntomas de dolor y/o dolor de

cabeza son reportados con frecuencia por pacientes con escleritis y, a menudo, empeoran por la noche debido a la hinchazón del tejido dependiente o posicional (9). Por etiología puede ser idiopática o una manifestación de una enfermedad inmunomediada sistémica, o menos comúnmente debido a una infección (14).

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

Alrededor del 30 al 50% de este tipo de escleritis se asocia con una enfermedad autoinmune subyacente (8). Alrededor del 15 al 59 % de los pacientes pueden presentar escleritis como la primera manifestación de una enfermedad sistémica inmunomediada. La AR y la granulomatosis con poliangitis (GPA) son las dos enfermedades comunes asociadas con escleritis (15). En AR tiene una naturaleza insidiosa de progresión y suele ser una enfermedad de leve a grave. La escleritis inmunomediada tiene un curso prolongado de acuerdo con la condición sistémica subyacente. Cuando la enfermedad sistémica está en remisión, la escleritis suele disminuir (8). Las manifestaciones oculares en población con AR de larga evolución, en ocasiones representan la primera manifestación de la enfermedad y generalmente afectan la cámara anterior del ojo, dando lugar a queratoconjuntivitis seca, epiescleritis, escleritis, queratitis ulcerosa periférica y uveítis anterior (16) . La escleritis ocurre en el 1- 6% de los pacientes con AR y hasta en el 14% de los pacientes con vasculitis reumatoide. 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 (17). 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 (18).

### **1.4 Susceptibilidad genética en artritis reumatoide y escleritis**

La patogenia de las enfermedades autoinmunes (EA) es multifactorial, tanto el entorno como los genes del huésped pueden afectar la reactividad general, la calidad de las células del sistema inmunitario y determinar el inicio y la progresión de las EA. Entre los múltiples factores patogénicos reconocidos para las enfermedades autoinmunes, los factores genéticos se consideran un fuerte

determinante de la enfermedad (19). Diversos estudios implican la desregulación de vías inmunes comunes debido a polimorfismos en varios genes en el desarrollo de una variedad de enfermedades autoinmunes (20). Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) están estrechamente asociados con la susceptibilidad a algunas enfermedades mediante la alteración de la expresión o función de los genes.

Los últimos 60 años han visto evidencia creciente para apoyar la base genética de la AR a través de la identificación de variantes de susceptibilidad genética. Se han utilizado tres enfoques principales para identificar estos loci de susceptibilidad: gen candidato, ligamiento y estudios de asociación amplia del genoma (GWAS), siendo el tercero el más exitoso (21). Los estudios de genética humana sobre la AR han descubierto más de 100 loci genéticos asociados con la susceptibilidad a la misma y han perfeccionado el modelo de asociación de AR para las variantes de HLA. La mayoría de las variantes de riesgo de AR se comparten en gran medida entre múltiples poblaciones ancestrales y se encuentran en elementos no codificantes que podrían tener efectos reguladores específicos de alelos en tejidos relevantes (22). Los dos loci de riesgo de AR más importantes que quedan hasta la fecha: el antígeno leucocitario humano (HLA-DRB1) y la proteína tirosina fosfatasa, tipo no receptor 22 (PTPN22). Se estima que, juntos, HLA-DRB1 y PTPN22 representan aproximadamente el 40 % del riesgo genético total de AR. Más recientemente, estos enfoques también han llevado a la identificación del locus transductor de señal y activador de la transcripción 4 (STAT4) (23). Los alelos asociados a la AR tienen una secuencia conservada de cinco aminoácidos, denominada "epítipo compartido". La hipótesis del epítipo compartido sugiere que ciertos alelos con esta secuencia conservada están asociados y contribuyen directamente a la patogenia de la AR al permitir la presentación incorrecta de autoantígenos a las células T por parte de las células presentadoras de antígenos, lo que da como resultado respuesta autoinmune mediada, asociado fuertemente con la susceptibilidad a la AR y una mayor gravedad de la enfermedad, así como con un mayor riesgo de desarrollar manifestaciones extraarticulares (24).

Los GWAS se basan en la asociación genética, determinando si las variantes genéticas se observan con mayor o menor frecuencia en las cohortes afectadas por la enfermedad en comparación con las cohortes no afectadas en la misma población (20), aprovechan las regiones de desequilibrio de ligamiento en todo el genoma. Estos son bloques de genes con tasas de recombinación más bajas de lo esperado, esto permite a los investigadores observar qué polimorfismos son más comunes en los casos que en los controles (24). Los marcadores genéticos típicamente utilizados en estos estudios son los SNP, ya que son abundantes y fáciles de genotipar (21) y han introducido al menos 30 alelos asociados con la AR (23). Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) vinculados a la AR que tenían un riesgo de susceptibilidad se encuentran ubicados en los genes *TRAF1*, *IL2RA*, *IL2RB*, *FCRL3*, *CTLA4*, *STAT4*, *IRF5*, *IL6ST*, *CCR6*, *CCL21*, *CD40*, *FOXO3*, *C5orf30*, *SPAG16*, *TNFAIP3*, *TNFSF4*, *TNF- $\alpha$* , receptor de IL-4, IL-4, *DKK-1*, *MMP-9*, *ZFP36L1*, Granzima B, *CCR5*, *FCRL3*, *IL15*, *LILRA3*, *SPP-1*, *TNFRSF11B*, *TROZO /SCAF4*, *PTGER4*, *CRP*, *KIR* entre otros (23). Uno de los genes que ha cobrado importancia por su asociación a enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES), AR y síndrome de Sjögren primario entre otras, es el gen *TNFSF4* (25), por lo que nos enfocaremos a él.

#### **1.4.1 *TNFSF4***

Los miembros de la superfamilia de ligandos-receptores de TNF (TNFRsF) están íntimamente involucrados en la regulación de la proliferación y muerte de las células inmunes y son de particular interés en relación con su papel en la génesis de la artritis y la enfermedad autoinmune. Se han identificado las funciones inmunológicas de la mayoría de los miembros de la familia de ligandos y receptores de TNF. Una de las funciones más importantes de los receptores de muerte es mediar en la muerte celular inducida por activación (MCI) de las células inmunitarias. MCI es un evento altamente regulado que involucra varias moléculas de señalización de apoptosis, incluidas Fas y TNF-R, que se expresan en diferentes tipos de células, incluidas células B, células T y macrófagos. Los receptores de

supervivencia del TNFRSF funcionan como moléculas coestimuladoras para estimular la activación y proliferación de células inmunitarias. (18)

El miembro 4 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (*TNFSF4*) también se conoce como ligando OX40 (OX40L), que codifica una molécula coestimuladora OX40L (26). Este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 en la posición 25 (1q25) (13) y codifica el ligando para OX40 (OX40L) (26), proteína unida a la membrana que se expresa en la superficie de las células presentadoras de antígenos, incluidas las células dendríticas, las células B, los macrófagos, y células T CD4+, células T CD8+ y las células endoteliales vasculares. Sirve como ligando de un coestimulador de células T, TNFRSF4, para regular la inmunidad mediada por células T. El par TNFSF4-TNFRSF4 desempeña un papel en la promoción de la supervivencia de las células T efectoras y la generación de células T CD4+ de memoria (19). OX40 se expresa más en las células T CD4+ activadas que en las CD8+, mientras que en las células NK y los neutrófilos es menor. OX40 también es un marcador de células T tímicas que recibe señales de selección positivas (25). Cada vez más estudios consolidan el papel vital de este par de ligando-receptor en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Esto destaca la importante función de TNFSF4 en la inflamación y la respuesta inmunitaria. Varios estudios han identificado que el bloqueo de TNFSF4 aliviaría la gravedad de la enfermedad en modelos animales de artritis inducida por colágeno (19).

Por otro lado, varios polimorfismos incluyendo rs2205960, rs704840, rs844648, rs3850641, y rs17568 del gen *TNFSF4* han sido asociados con diversas EA, como LES, enfermedad de Behçet, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren primario y AR, así por ejemplo el polimorfismo rs61828284 en el gen *TNFSF4* ha mostrado una asociación fuerte con la aparición de AR en población coreana-europea combinada. Hasta el momento, hay pocos estudios sobre las asociaciones genéticas del gen *TNFSF4* con la AR. Específicamente el rs704840 localizado en la región 5' del gen *TNFSF4* y el que evaluaremos en este trabajo, ha sido asociado con un incremento en el riesgo de padecer neuromielitis óptica en población china

(27). Estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) encontraron una asociación de este polimorfismo con LES en población china (28). Finalmente, en nuestra población el polimorfismo rs704840 fue evaluado en pacientes con AR, donde se encontró asociado a esta enfermedad (29).

#### **1.4.2 SNPs y escleritis**

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; identificando la asociación de varios haplotipos relacionados con el gen TNF con escleritis entre ellos un haplotipo *TNFAIP3* TGT, un haplotipo *TNFSF4* GT y un haplotipo *TNFSF15* CCC se asociaron significativamente con la escleritis. Ningún SNP individual mostró una asociación estadísticamente significativa con la escleritis (10). Mas estudios moleculares deben llevarse a cabo para comprender las bases moleculares de la escleritis en pacientes con AR.

## **2. Justificación**

La etiología de la escleritis en pacientes con AR aún no se conoce completamente, sin embargo, es claro que el papel genético tiene un papel fundamental en su aparición. El estudio de polimorfismos en el gen *TNFSF4* el cual ha sido asociado a múltiples enfermedades autoinmunes como AR cobra relevancia ya que podría participar también en el desarrollo de escleritis en estos pacientes. Dado que no hay estudios sobre la evaluación de la variante de un solo nucleótido (SNV) rs704840 en pacientes con escleritis y artritis reumatoide, su evaluación nos permitirá conocer el grado de influencia que tiene este polimorfismo sobre la enfermedad. Por otro lado, la presencia de la variante de un solo nucleótido rs704840 podría servir como un biomarcador genético, que sirva de apoyo en la identificación temprana de pacientes con AR y riesgo de desarrollar escleritis, así como la posibilidad de desarrollar nuevas terapias dirigidas.

### **3. Pregunta de investigación**

¿La SNV rs704840 localizada en el gen *TNFSF4* está relacionada con escleritis en pacientes con AR?

### **4. Hipótesis**

La presencia de la SNV rs704840 localizada en el gen *TNFSF4* está asociada con la susceptibilidad de desarrollar escleritis en pacientes con AR.

### **5. Objetivos**

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

Determinar si la SNV rs704840 del gen *TNFSF4* está relacionada con escleritis en pacientes con AR.

#### **5.2 Objetivos secundarios**

- Determinar la frecuencia alélica y genotípica de SNVrs704840 en pacientes con AR y escleritis
- Determinar el grado de asociación de la SNVrs704840 del gen *TNFSF4* en pacientes con AR y escleritis.

### **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 Laboratorio provisional de investigación del Hospital Juárez de México. Noviembre-2022 a Junio-2023.

## **6.4 Definición de la población**

### **Criterios de inclusión de casos**

- Sexo femenino.
- Mayores de 18 años.
- Mestizo-mexicanas.
- Diagnóstico de AR 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 inclusión de controles**

- Sexo femenino.
- Mayores de 18 años.
- Mestizo-mexicana.
- Diagnóstico de escleritis no infecciosa sin AR, atendidos en el servicio de Oftalmología del Hospital Juárez de México

### **Criterios de exclusión:**

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

### **Criterios de eliminación:**

- Revocación del consentimiento.
- Presencia de enfermedades crónicas (cáncer, hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2).

## 6.5 Definición de variables

Variable	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual	Definición operativa
Dependiente				
Escleritis	Cualitativa dicotómica nominal	Presente o ausente	Enfermedad inflamatoria dolorosa, crónica y destructiva de la esclerótica que puede estar asociada con una enfermedad o infección sistémica (8). Se define como la inflamación de la pared externa opaca del ojo, o esclerótica (9).	Enfermedad inflamatoria dolorosa, crónica y destructiva de la esclerótica que puede estar asociada con una enfermedad o infección sistémica (8). Se define como la inflamación de la pared externa opaca del ojo, o esclerótica (9).
Artritis Reumatoide	Cualitativa Dicotómica Nominal	Presente o Ausente	Trastorno inflamatorio crónico y progresivo que se manifiesta como una poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones (1).	Trastorno inflamatorio crónico y progresivo que se manifiesta como una poliartritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones (1).
Independiente				
Genotipos <i>TNFSF4</i>	Cualitativa dicotómica	Presente o	Gen que se encuentra en el	Gen que se encuentra en el

rs704840	nominal	ausente	brazo largo del cromosoma 1 en la posición 25 (1q25) (11) y codifica el ligando para OX40 (OX40L) (12)	brazo largo del cromosoma 1 en la posición 25 (1q25) (11) y codifica el ligando para OX40 (OX40L) (12)
----------	---------	---------	--	--

## **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, el cual evalúa el tamaño de muestra tomando en cuenta la prevalencia de la enfermedad, asumiendo distribución binomial con un tamaño de la población desconocido, se calculó una muestra de 63 individuos con AR con y sin escleritis y sujetos con escleritis no infecciosa sin AR, para 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 los servicios de reumatología y oftalmología. Se invitaron a los pacientes a participar en el protocolo de investigación y los que aceptaron firmaron consentimiento informado.

### **6.7.2 Interconsulta al servicio de oftalmología**

Se enviaron a los pacientes al servicio de oftalmología para evaluación de escleritis actual o previa.

### **6.7.3 Revisión de expedientes**

Se realizó revisión de expedientes clínicos en búsqueda de la nota de revisión del servicio de oftalmología.

### **6.7.4 Toma de muestras**

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

### **6.7.5 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 3 ml de buffer de lisis de células, más proteinasa K (30 microlitros)
7. Se incubó la muestra con la mezcla de reactivos durante 1h/60 °C
8. Se agregó NaCl (500 ul) a la mezcla de reacción y posteriormente se centrifugó la muestra a 3500 r.p.m durante 5 minutos.
9. Se obtuvo el sobrenadante y se agregaron 3 ml de alcohol etílico absoluto para obtener la hebra de DNA.
10. Finalmente, se agregó buffer de elusión de ADN (200 microlitros), se cuantificó el ADN y se hicieron diluciones a 5 ng/microlitro.

### **6.7.6 Genotipificación de *TNFSF4***

El genotipo del polimorfismo de un solo nucleótido rs704840 del gen *TNFSF4* fue evaluado mediante la técnica 5´exonucleasa “TaqMan”. El vial contiene un par de sondas para identificar cada uno de los alelos de los SNVs. Cada sonda en su extremo 5´ contiene un fluoróforo, ya sea el fluoróforo 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 5 microlitros de reacción (cada microlitro contiene 5 ng).
- Los 5 microlitros se colocaron en lugares específicos de una placa de 96 pozos.
- Posteriormente, a cada pozo se le agregaron 5 microlitros de mezcla de reacción (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 95°C y 1 minuto a 60°C.
- Después de 2 horas, los resultados fueron visualizados en la pantalla del equipo.
- Finalmente, se realizó la discriminación alélica para rs704840 del gen *TNFSF4*.

### **7. Análisis e interpretación de los 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. Los genotipos se cuantificaron por conteo directo. La prueba estadística empleada fue Chi-cuadrada ( $\chi^2$ ). El valor de OR, IC 95% y el valor de p se obtuvieron con el programa FINETTI, el cual además evaluará el equilibrio de Hardy-Weinberg.

## **8. Recursos**

Equipo médico del servicio de reumatología y oftalmología, auxiliares e investigadores del Laboratorio provisional de investigación.

## **9. Aspectos éticos**

Esta es una investigación con riesgo mínimo, ya que se realizó una sola toma de muestra de sangre periférica. El presente trabajo 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**

La toma de muestra fue realizada en los cubículos para toma de muestra del laboratorio clínico del Hospital Juárez de México. El personal que tomó las muestras sanguíneas está altamente capacitado para hacerlo. Para esto, el profesional de salud portó bata, cubre bocas, y guantes. Las agujas vacutainer y jeringas fueron desechados en contenedor rojo conforme a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002. Los procedimientos experimentales (extracción de DNA y RT-PCR) fueron llevados a cabo en el laboratorio provisional asignado a la división de investigación, el personal operativo utilizó equipo de protección personal, como lo es bata, guantes y cubrebocas. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo bajo un gabinete de bioseguridad clase II. Las mesas y superficies donde se llevó a cabo la extracción se desinfectaron antes y después de llevar a cabo el procedimiento. Asimismo, los residuos generados de la extracción de DNA y el material de desecho del RT-PCR fueron recolectados y destruidos como desechos de riesgo biológico (RPBI) de acuerdo con la NOM-087-ECOL-SSA1-2002 en contenedores rígidos o bolsas rojas.

## 11. Resultados

Se incluyeron 17 pacientes mestizos mexicanos con AR, 20 pacientes con escleritis anterior y AR y 16 pacientes controles con escleritis (sin datos de enfermedades autoinmunes), consecutivos de la consulta externa de los servicios de reumatología, u oftalmología que cumplieron con los criterios de selección.

Con respecto a las variables cuantitativas, edad, tiempo de evolución y tiempo de diagnóstico expresadas en años, las cuales presentaron distribución libre: en los pacientes con AR sin escleritis la mediana y rango intercuartílico correspondientes fueron 53 (48-60), 13.5 (1-25) y 3 (1-19); en los pacientes con AR y escleritis 57 (50.2-68), 12.5 (5-15) y 6 (3.5-12.2) y en los pacientes con escleritis sin datos de enfermedad autoinmune la mediana y rango intercuartílico para la edad fue 57 (47-67.5).

La frecuencia y porcentaje de las variables cualitativas demográficas: sexo y lugar de nacimiento se presentan en la Tabla 1, las no demográficas de los antecedentes personales patológicos se presentan en la Tabla 2, las de las características clínicas de los grupos de AR en la Tabla 3 y su tratamiento en la Tabla 4.

Se determinaron frecuencias genotípicas, alélicas y análisis de asociación del SNV rs704840 T/G del gen TNFSF4 entre pacientes con artritis reumatoide sin escleritis, artritis reumatoide con escleritis y escleritis sin enfermedad autoinmune (Tabla 5).

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes**

	<b>AR sin escleritis n = 17</b>	<b>AR con escleritis n = 20</b>	<b>Escleritis sin AR n = 16</b>	<b>Total n = 53</b>
<b>Sexo</b>				
Mujer	17 (32.07%)	20 (37.7%)	16 (30.1%)	53 (100%)
<b>Lugar de nacimiento</b>				
Ciudad de México	10 (18.8%)	14 (26.4%)	10 (18.8%)	34 (64.1%)
Estado de México	3 (5.6%)	2 (3.7%)	2 (3.7%)	7 (13.2%)
Guanajuato	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Guerrero	1 (1.89%)	0	0	1 (1.8%)
Hidalgo	2 (3.7%)	2 (3.7%)	1 (1.8%)	5 (9.4%)
Michoacán	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)
Morelos	0	1 (1.89%)	0	1 (1.8%)
Oaxaca	1 (1.89%)	1 (1.89%)	0	2 (3.7%)
Tlaxcala	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)

*AR artritis reumatoide*

**Tabla 2. Antecedentes personales patológicos de los pacientes.**

	<b>AR sin escleritis n = 17</b>	<b>AR con escleritis n = 20</b>	<b>Escleritis sin AR n = 16</b>	<b>Total n = 53</b>
<b>Tabaquismo</b>				
Sí	6 (11.3%)	5 (9.4%)	4 (7.5%)	15 (28%)
No	11 (20.7%)	15 (28.3%)	12 (22.6%)	38 (72%)
<b>Co-morbilidades</b>				
Diabetes mellitus	5 (9.4%)	1 (1.8%)	5 (9.4%)	11 (21%)
Hipertensión arterial	4 (7.5%)	6 (11.3%)	4 (7.5%)	14 (26%)
Patología tiroidea	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (4%)
Cáncer	2 (3.7%)	0	2 (3.7%)	4 (8%)

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con Artritis Reumatoide.**

	<b>Sin escleritis n = 17</b>	<b>Con escleritis n = 20</b>	<b>Total n = 37</b>
<b>Estado nutricional</b>			
Bajo peso	1 (2.7%)	4 (10.8%)	5 (13.5%)
Normal	7 (18.9%)	4 (10.8%)	11 (29.7%)
Sobrepeso	5 (13.5%)	6 (16.2%)	11 (29.7%)
Obesidad grado 1	2 (5.4%)	4 (10.8%)	6 (16.2%)
Obesidad grado 2	2 (5.4%)	2 (5.4%)	4 (10.8%)
Obesidad grado 3	0	0	0
<b>Factor reumatoide</b>			
Negativo	9 (24.3%)	3 (8.1%)	12 (32.4%)
Positivo bajo	7 (18.9%)	5 (13.5%)	8 (32.4%)
Positivo alto	4 (10.8%)	9 (24.3%)	13 (35.1%)
<b>Anti-CCP</b>			
Negativo	15 (40.5%)	5 (13.5%)	20 (54.05%)
Positivo bajo	3 (8.1%)	2 (5.4%)	5 (13.5%)
Positivo alto	2(5.4%)	10 (27%)	12 (32.4%)
<b>Actividad de la enfermedad por DAS-28 PCR</b>			
Remisión	4 (10.8%)	5 (13.5%)	9 (24.3%)
Baja actividad	2 (5.4%)	4 (10.8%)	6 (16.2%)
Moderada actividad	6 (16.2%)	4 (10.8%)	10 (27.02%)
Alta actividad	1 (2.7%)	0	1 (2.7%)
<b>Actividad de la enfermedad por DAS-28 VSG</b>			
Remisión	3 (8.1%)	3 (8.1%)	6 (16.2%)
Baja actividad	3 (8.1%)	2 (5.4%)	5 (13.5%)
Moderada actividad	3 (8.1%)	10 (27%)	13 (35.1%)
Alta actividad	3 (8.1%)	0 (0%)	3 (8.1%)

*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 Artritis Reumatoide.**

	Sin escleritis n = 17	Con escleritis n = 20	Total n = 37
<b>FARME actual</b>			
<b>Sí</b>	19 (51.3%)	17 (45.9%)	36 (97.2%)
Metotrexato	11 (29.7%)	10 (27.03%)	21 (56.7%)
Hidroxicloroquina	2 (5.4%)	0 (0%)	2(5.1%)
Sulfasalazina	3 (8.1%)	5 (13.5%)	17 (31.5%)
Leflunomida	3 (8.1%)	5 (13.5%)	8 (21.6%)
Biológicos	2 (5.4%)	2 (5.4%)	4 (10.8%)
Terapia dirigida	1 (2.7%)	1 (2.7%)	1 (2.7%)
<b>No</b>	1 (2.7%)	2 (5.4%)	3 (8.1%)
<b>Glucocorticoides</b>	3 (8.1%)	1 (2.7%)	4 (10.8%)

FARME: Fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad.

**Tabla 5. Frecuencias genotípicas, alélicas y análisis de asociación del SNV rs704840 T/G del gen TNFSF4 entre pacientes con artritis reumatoide sin escleritis, artritis reumatoide con escleritis y escleritis sin enfermedad**

Group (n)	Modelo codominante			OR (95% CI)	P
	11	12	22		
	TT	TG	GG		
AR (17)	7(41.2)	6 (35.3)	4 (23.5)		
AR+E (20)	12 (60)	4 (20)	4 (20)	0.39 (0.08 – 1.87)	0.47
E (16)	10 (62.5)	3 (18.8)	3 (18.8)	0.35 (0.06 – 1.90)	0.44
	Modelo alélico			OR (95% CI)	P
	1	2			
	T	G			
AR (17)	20 (59)	14 (41)			
AR+E (20)	28 (70)	12 (30)		0.61 (0.23 – 1.60)	0.31
E (16)	23 (72)	9 (28)		0.60 (0.20 – 1.56)	0.26

**autoinmune**

1=T, 2=G; p<0.05: estadísticamente significativo

SNV: variante de un solo nucleótido; OR: odds ratio; CI: Intervalo de confianza; AR: Artritis reumatoide;

AR+E: Artritis reumatoide + escleritis; E: escleritis.

## 12. Discusión

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica inflamatoria que afecta principalmente articulaciones, sin embargo dentro de los fenotipos de esta enfermedad, se encuentran manifestaciones extraarticulares, entre ellas las oculares. La escleritis es una enfermedad inflamatoria, crónica y destructiva de la pared externa opaca del ojo o esclerótica que se ha reportado hasta en el 6% de los pacientes con AR. Se considera una afección ocular grave debido al riesgo de deterioro de la visión, que ocurre hasta en el 20% de los pacientes. El tipo necrosante es la presentación más frecuente, se asocia a progresión insidiosa y enfermedad de leve a grave en la AR (8, 12,18).

En estudios de genética humana sobre la AR se han descubierto más de 100 loci genéticos asociados con la susceptibilidad (22). Los miembros de la superfamilia de ligandos-receptores de TNF (TNFRsF) son de particular interés en relación con su papel en la génesis de la artritis y las enfermedades autoinmunes (18).

Varios estudios han confirmado que el TNF- $\alpha$  está implicado en la patogenia de la escleritis y en estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) y SNP se le ha relacionado con varios trastornos inmunomediados. OX40L o CD252, que se expresa en el exterior de las células presentadoras de antígeno activadas (PCA), está codificado por el miembro 4 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (*TNFSF4*) (29).

Recientemente el gen *TNFSF4* ha cobrado importancia por su asociación a enfermedades autoinmunes como LES, AR, síndrome de Sjögren primario, enfermedad de Behçet, y escleritis sistémica, siendo identificados varios polimorfismos en relación con estas patologías. OX40L se ha asociado con la presencia de autoanticuerpos en AR (29).

Se han publicado pocas investigaciones sobre la asociación del gen *TNFSF4* con la AR (20, 26,29).

Respecto a trastornos oculares, Zhiyun Lian et.al, demostró una asociación entre el polimorfismo rs704840 de *TNFSF4*, asociado con susceptibilidad para el desarrollo de neuromielitis óptica en población china (27). Otro estudio realizado por Yingnan Gao et al. demostró una asociación de los polimorfismos (poner RS) del gen TNF con escleritis también en población china, en este mismo estudio se realizó la construcción de haplotipos con el gen *TNFSF4* saliendo asociado con escleritis (10). Aunque en este trabajo no se evaluó el polimorfismo rs704840 (evaluado en este estudio), es importante mencionar que el gen *TNFSF4* tiene un papel importante en el desarrollo de enfermedades oculares ya sea con uno o varios polimorfismos dentro de este gen.

Respecto a la población mexicana el polimorfismo rs704840 ha sido estudiado en pacientes con AR y con síndrome de Sjögren primario, en el cual se demostró que este polimorfismo es un factor de riesgo para el desarrollo de AR, pero no para síndrome de Sjögren primario (29), en nuestro trabajo este mismo polimorfismo fue evaluado en pacientes con escleritis más artritis reumatoide, nuestros resultados no mostraron asociación, la causa podría ser el tamaño de muestra, pues muchos de los pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión para poder ser evaluados.

Se reconoce como limitación de este trabajo, el tamaño de muestra no alcanzado, lo que podría explicar el bajo poder estadístico. La principal fortaleza es ser el primer estudio en evaluar la relación entre el SNV rs704840 del gen *TNFSF4* y escleritis en pacientes con AR.

Es necesario realizar más investigaciones que evalúen la variante genética de la SNV rs704840 del gen *TNFSF4* en pacientes con AR y escleritis para alcanzar el tamaño de la muestra y así determinar si existe relación entre ellas.

### **13. Conclusiones**

- El SNP rs704840, localizado en el gen *TNFSF4* no es un factor de riesgo para el desarrollo de escleritis en pacientes con AR, ni para el desarrollo de escleritis sin enfermedad autoinmune en mujeres mexicanas.

- El SNP rs704840, localizado en el gen *TNFSF4* no se asoció con gravedad en pacientes con AR y escleritis, ni para el desarrollo de escleritis sin enfermedad autoinmune en mujeres mexicanas.

#### **14. Recomendaciones**

De acuerdo con los datos obtenidos consideramos que es necesario el desarrollo de estudios para completar el tamaño de muestra y mejorar el poder estadístico del análisis.

## 15. Bibliografía

1. Cush JJ. Rheumatoid arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Med. Clin. N.* 2021;105(2):355–65.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* [Internet]. 2016; 388 (10055):2023-38.
3. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. *Cells.* 2021;10(11):2857.
4. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;4(18001):1-23.
5. 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.
6. 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;41(5):863-877.
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. Murthy SI, Sabhapandit S, Balamurugan S, Subramaniam P, Sainz-de-la-Maza M, Agarwal M, et al. Scleritis: Differentiating infectious from non-infectious entities. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68(9):1818.
9. Cunningham ET, McCluskey P, Pavesio C, Wakefield D, Zierhut M. Scleritis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2016;24(1):2–5.
10. 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.
11. Héron E, Bourcier T. Sclérites et épisclérites. *J Fr. Ophtalmol.* 2017;40(8):681–95.
12. Chua KH, Ooh YY, Chai HC. *TNFSF4* polymorphisms are associated with systemic lupus erythematosus in the Malaysian population. *Int. J. Immunogenet.* 2016;43(5):303–9.
13. Caspi RR. In This issue: Immunology of the eye-inside and out. *Int Rev Immunol.* 2013;32(1):1-3.
14. Murthy SI, Reddy AK, Garg P, Reddy JC. Risk factors and clinical outcomes of bacterial and fungal scleritis at a Tertiary Eye Care Hospital. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2015;22(2):203
15. Murthy SI, Sabhapandit S, Balamurugan S, Subramaniam P, Sainz-de-la-Maza M, Agarwal M, et al. Scleritis: Differentiating infectious from non-infectious entities. *Indian J. Ophthalmol.* 2020;68(9):1818.

16. 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).
17. 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.
18. 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.
19. Moreno-Eutimio MA, Martínez-Alemán CE, Aranda-Urbe IS, Aquino-Jarquín G, Cabello-Gutiérrez C, Fragoso JM, et al. TNFSF4 is a risk factor to systemic lupus erythematosus in a Latin American population. *Clin Rheumatol*. 2020;40(3):929–39.
20. Yang Y, Li X, Li B, Mu L, Wang J, Cheng Y, et al. Associations between TNFSF4 gene polymorphisms (rs2205960 G; A, rs704840 T and RS844648 G) and susceptibility to autoimmune diseases in Asians: A meta-analysis. *Immunol. Investigat*. 2020;50(2-3):184–200.
21. Gourh P, Arnett FC, Tan FK, Assassi S, Divecha D, Paz G, et al. Association of TNFSF4 (ox40) polymorphisms with susceptibility to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;69(3):550–5.
22. Orozco G, McAllister K, Eyre S. Genetics of rheumatoid arthritis: GWAS and beyond. *Open Access Rheumatol. Res. Rev*. 2011;31.
23. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2020;59(10):2661–70.
24. Kim K, Bang S-Y, Lee H-S, Bae S-C. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;13(1):13–24
25. Kim K, Bang S-Y, Lee H-S, Bae S-C. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev Rheumatol*. 2016;13(1):13–24
26. Hsu H-C, Wu Y, Mountz J. Tumor necrosis factor ligand-receptor superfamily and arthritis. *Current Directions in Autoimmunity*. 2006; 9:37–54.
27. Lian Z, Liu J, Shi Z, Chen H, Zhang Q, Feng H, et al. Association of TNFSF4 Polymorphisms with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders in a Chinese Population. *J Mol Neurosci*. 2017;63(3-4):396-402
28. Chang Y, Yang W, Zhao M, Mok C, Chan T, Wong R et al. Association of BANK1 and TNFSF4 with systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese. *Genes Immun* 2009; 10:414–420
29. Ramírez-Bello J, Jiménez-Morales S, Barbosa-Cobos RE, Sánchez-Zaucó N, Hernández-Molina G, Luria-Pérez R, et al. TNFSF4 is a risk factor for rheumatoid arthritis but not for primary Sjögren's syndrome in the Mexican population. *Immunobiology*. 2022;227(4):152244.

## 16. Anexos

 **SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Dirección de Investigación y Enseñanza  
Comité de Investigación

Ciudad de México, a 12 de enero de 2023.  
**CI/011/2023**  
Asunto: Carta de Aceptación

**DRA. MIRIAM MARTÍNEZ ANDAPIA**  
Médico Residente  
Presente

En relación al proyecto de tesis titulado **"EVALUACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA R5704840 EN EL GEN TNFSF4 Y SU RELACIÓN CON ESCLERITIS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"**, con número de registro **HJM 123/22-R**, bajo la dirección de la Dra. Eida Barbosa Cobos, fue evaluado por el Subcomité para Registro de Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan:

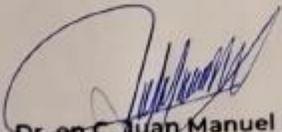
**"ACEPTADO"**

A partir de esta fecha queda autorizado y podrá dar inicio al protocolo. La vigencia para la culminación del proyecto es de un año, quedando como fecha límite para la entrega de este, el 12 de enero del 2024.

Le informo también que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá ser costeado por usted, por lo tanto, será necesario contar con recursos para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

**Atentamente**

  
**Dr. en C. Juan Manuel Bello López**  
Presidente del Comité de Investigación  
Hospital Juárez de México

JMBL/CI/WMVC

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 9160, Col. Magdalena de las Salinas C.B. 07760, Alcaldía Gustavo A. Madero C.  
Tel: 57-47-75-90 Ext. 7375

 2023  
Francisco  
VILLA



**Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas**

<b>Fecha</b>	18	julio	2023
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)							
<b>No. de Registro del área de protocolos</b>	Si	<input checked="" type="checkbox"/>	No	Número de Registro	HJM 123/22-R		
<b>Título del Proyecto</b> Evaluación de la variante genética rs704840 en el gen TNFSF4 y su relación con escleritis en pacientes con artritis reumatoide							
<b>Nombre Residente</b>	MIRIAM MARTÍNEZ ANDAPIA						
<b>Director de tesis</b>	DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS						
<b>Director de tesis metodológico</b>	DRA. ISELA MONTUFAR ROBLES						
<b>Ciclo escolar que pertenece</b>	2023-2024	<b>Especialidad</b>	REUMATOLOGÍA				
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)							
<b>VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD</b>	<b>HERRAMIENTA</b>	<b>PLAGIUS</b>		<b>PORCENTAJE</b>	20%		
<b>COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS</b>				SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
<b>COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS</b>				SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
<b>RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>				SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
<b>RESULTADOS DE ACUERDO CON ANÁLISIS PLANTEADO</b>				SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
<b>CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>				SI	<input checked="" type="checkbox"/>	NO	
<b>PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS</b>				SI		NO	<input checked="" type="checkbox"/>
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)							
<b>Si</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<b>Comentarios:</b>					
<b>No</b>		Tesis validada para continuar se trámite de titulación en Enseñanza.					

VoBo.



SURPROTEM/DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN