



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS DE
TNFAIP3 Y LA SUSCEPTIBILIDAD DE
PRESENTAR SÍNDROME DE SJÖGREN
PRIMARIO EN PACIENTES MEXICANOS**

PRESENTA

DRA. KERLY JANINA CRUZ MAYOR

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**

DR. ROSA ELDA BARBOSA COBOS

DR. JULIÁN RAMÍREZ BELLO

ASESORES DE TESIS

**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA**

Número de Registro de Tesis

HJM 0323/17-R

Ciudad de México, Julio 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA
Dr. Jaime Mellado Abrego

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

ASESOR 1
M.EN C. Rosa Elda Barbosa Cobos

ASESOR 2
M. EN C. Julián Ramírez Bello

DEDICATORIA

A mis padres, Jorge y Teodórica,

Por ser el pilar fundamental en mi vida y el sustento incondicional en mi formación académica.

A mi familia y mejores amigos,

Por su total apoyo y palabras de aliento en los momentos más luctuosos.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, Dra. Anna Sofía Vargas Avilés, Dra. Lizbeth Becerril Mendoza, por ser unos verdaderos maestros, por su paciencia, entrega y dedicación en todas las enseñanzas impartidas.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	14
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS... ..	19
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	28
PERSPECTIVAS.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
ANEXOS.....	33

II. INTRODUCCIÓN

Síndrome de Sjögren

1 Definición

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por hipofunción de las glándulas salival y lacrimal y posibles manifestaciones multiorgánicas (20). Este proceso conduce al síndrome *sicca*, el cual es una combinación de sequedad ocular, cavidad oral, faringe, laringe y vagina (19). El Síndrome de Sjögren se puede presentar como una enfermedad primaria sin ningún otro síntoma acompañante, denominándose Síndrome de Sjögren Primario (SSp). Cuando el síndrome se presenta asociado con otras enfermedades tales como Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide y Esclerosis Sistémica, es entonces llamado Síndrome de Sjögren Secundario (23,30).

2 Epidemiología

El SSp afecta de 0.2-0.3% de la población. La incidencia del SSp es de 4 por 1000 habitantes por año. Afecta predominantemente a mujeres entre los 40 y los 60 años de edad, con una proporción mujer/hombre 9:1 (24).

3 Manifestaciones Clínicas

No hay un estándar de presentación clínica para el SSp, ya que muchos pacientes tienen varios grados de compromiso sistémico al momento de la presentación. Los síntomas pueden ser divididos en tres grupos: 1. síndrome *sicca*, 2. síntomas generales y 3. manifestaciones sistémicas (23).

Síndrome *sicca*: Es la combinación de sequedad ocular (xeroftalmia), cavidad oral (xerostomía), faringe y laringe, los cuales son los síntomas clásicos de SSp. En las mujeres, también la sequedad vaginal es una característica común del

SSp. La xerostomía puede desencadenar problemas secundarios como candidiasis oral (33%), caries dental (65%) y enfermedad periodontal. La xeroftalmía puede resultar en fotosensibilidad, irritación crónica y destrucción del epitelio de la córnea e infecciones oculares. Adicionalmente, el síndrome *sicca* también incluye disfonía, tos no productiva, piel seca y en las mujeres, dispareunia (23,27).

Síntomas generales: El síntoma general más prevalente es la fatiga, ocurriendo en un 70-80%; con frecuencia se presenta además dolor crónico generalizado. La depresión y la ansiedad son también muy comunes en pacientes con SSp comparados con controles sanos (23,27).

Manifestaciones sistémicas: Aproximadamente el 71% de pacientes con SSp se presenta con manifestaciones extraglandulares. El linfoma tiene la más alta mortalidad, el subtipo más común de linfoma es el asociado a mucosa (MALT), es a menudo visto en las glándulas parótidas, la cual es usualmente una neoplasia indolente de bajo grado. Los factores de riesgo clínico incluyen crecimiento persistente y unilateral de glándula salival, linfadenopatías, esplenomegalia, vasculitis cutánea, glomerulonefritis y crioglobulinemia. El compromiso articular en SSp consiste predominantemente en poliartralgias de tipo inflamatorio (50%), simétrico, intermitente. La artritis no erosiva es menos común y ocurre en aproximadamente el 16% de pacientes con SSp, compromete articulaciones interfalángicas proximales (35%) y del carpo (30%). Aproximadamente el 10-20% desarrolla enfermedad pulmonar intersticial. El compromiso renal es común e incluye un amplio espectro de manifestaciones, de las cuales la nefritis intersticial es la más prevalente, la falla renal ocurre en aproximadamente el 24% de los pacientes con SSp. El compromiso neurológico en pacientes con SSp incluye el sistema nervioso central y el periférico. Otras manifestaciones cutáneas implican eritema, vasculitis y dermatitis. El fenómeno de Raynaud está presente en el 10-15% de los pacientes, a menudo precediendo la aparición de los síntomas *sicca*. El SSp se asocia con Hepatitis C (12%), enfermedad tiroidea autoinmune (10%), hepatitis activa crónica autoinmune y cirrosis biliar primaria (5%). (23,28)

4 Diagnóstico

Los criterios de clasificación para SSp fueron desarrollados y validados entre 1989 y 1996 por el Grupo Europeo de estudio para la clasificación del SSp.

En el 2002 el Grupo Consenso Americano-Europeo, estableció los criterios de clasificación modificados los mismos que tenían sensibilidad del 96.1% y especificidad del 94.2%. (22,29)

Criterios de clasificación del síndrome de Sjögren AECG 2002: (16)

I. Síntomas de ojo seco

El paciente debe responder afirmativamente a ≥ 1 de las 3 siguientes preguntas.

- 1) ¿Ha experimentado sequedad ocular diaria y persistente durante ≥ 3 meses?
- 2) ¿Ha tenido una sensación recurrente de arena debajo de los párpados?
- 3) ¿Utiliza sustitutos de lágrimas ≥ 3 días?

II. Síntomas orales

El paciente debe responder afirmativamente a ≥ 1 de las 3 siguientes preguntas.

- 1) ¿Ha experimentado sensación diaria de boca seca durante > 3 meses?
- 2) ¿En la edad adulta ha tenido hinchazón recurrente o permanente de las glándulas salivales?
- 3) ¿A menudo bebe líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos?

III. Cambios oculares

El criterio se cumple si el puntaje es ≥ 1 en una de 2 pruebas:

- 1) prueba de Schirmer realizada sin anestesia (≤ 5 mm en 5 min)
- 2) tinción conjuntival y corneal con rosa de bengala u otro colorante (grado ≥ 4 en escala de Bijsterveld)

IV. Examen histológico

El criterio se cumple si en una muestra de glándula salival menor, tomada de mucosa no alterada, se encuentran focos inflamatorios con infiltración linfocítica que son calificados por un experto como grado ≥ 1 . La escala determina el número de focos que contienen >50 linfocitos por 4 mm^2 de tejido, con presencia de glándulas normales adyacentes

V. Función de glándulas salivales

El criterio se cumple si el puntaje es ≥ 1 en una de 3 pruebas:

- 1) secreción salival no estimulada $\leq 1,5$ ml/min
- 2) la sialografía de glándulas parótidas muestra cambios dispersos (puntuales, cavernosos o destructivos) sin estrechamiento de los principales conductos salivales
- 3) la gammagrafía de glándulas salivales presenta captación ralentizada y reducida de marcador y/o reducción de su secreción después de la estimulación.

VI. Autoanticuerpos

Presencia de anticuerpos Ro/SS-A y/o La/SS-B

Diagnóstico definitivo del síndrome de Sjögren primario: si se cumplen ≥ 4 criterios, uno de los cuales debe ser biopsia positiva o presencia de autoanticuerpos; diagnóstico probable: si se cumplen 3 de los 4 criterios objetivos (es decir III, IV, V y VI)

Estados de exclusión:

- Radiación de cabeza o cuello previa
- Infección por VHC
- Infección por VIH o diagnóstico de SIDA
- Linfoma diagnosticado previamente
- Sarcoidosis
- Reacción de injerto contra huésped
- Uso de anticolinérgicos (si el tiempo de administración del fármaco es < 4 períodos de su semivida). (16)

Posteriormente en el 2012 el grupo SICCA por sus siglas en inglés (The Sjögren's International Clinical Collaborative Alliance) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso nuevos criterios de clasificación ante la falta de estandarización y el uso continuo de criterios antiguos, los cuales cuentan con una sensibilidad del 93% y especificidad del 95%.

Criterios de clasificación SICCA/ACR 2012: (23)

Estos criterios de clasificación aplican a pacientes con síntomas y signos sugestivos de la enfermedad que presenten al menos 2 de los siguientes hallazgos objetivos:

- 1) Anticuerpos anti-SSA/Ro y/o anti-SSB/La o FR positivo y ANA a títulos \geq 1:320.
- 2) Biopsia de glándula labial salival que demuestre sialoadenitis linfocítica focal con un score focal \geq 1 (50 linfocitos/4mm² de tejido glandular).
- 3) Queratoconjuntivitis seca con score de tinción ocular \geq 3 evaluados mediante tinción Rosa de Bengala o fluoresceína (criterio de exclusión: uso actual de gotas oculares para glaucoma, cirugía de córnea o cosmética de párpados en los últimos 5 años).

Actualmente el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) publicaron los nuevos criterios de clasificación 2016, los mismos que tienen una sensibilidad y especificidad del 95%. Estos se aplican para cualquier individuo que cumpla con los criterios de inclusión, que no presenten criterios de exclusión, y que cumplan con un puntaje \geq 4 de los 5 criterios que se enumeran a continuación.

Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016: (20,31)

- 1) Glándula salival con sialoadenitis linfocítica focal y puntaje focal de \geq 1 foco/mm². (3 puntos)
- 2) Anti-SSA/Ro positivo. (3 puntos)
- 3) Tinción ocular \geq 5 (o puntaje van Bijsterveld \geq 4) en al menos 1 de los ojos. (1 punto)
- 4) Prueba de Schirmer \leq 5 mm/5 minutos en al menos 1 de los ojos. (1 punto)
- 5) Índice de flujo de saliva no estimulada \leq 0.1 ml/minuto. (1 punto)

La característica más importante de la biopsia es la sialoadenitis linfocítica focal con una sensibilidad y especificidad \geq 80%, la cual describe la presencia de agregados densos de \geq 50 células mononucleares (mayormente linfocitos), en una localización periductal o perivascular, lo que corresponde a 1 foco. El cálculo del foco score (FS) fue propuesto para determinar FS \geq 1x4 mm² positivo como criterio de clasificación. (21,26)

Criterios de inclusión: (22)

Se aplica a pacientes que presente al menos 1 síntoma de sequedad ocular, definida como una respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas:

- 1) ¿Ha tenido problemas de ojo seco diariamente, persistente, por más de 3 meses?
- 2) ¿Ha tenido sensación recurrente de arena o polvo en los ojos?
- 3) ¿Utiliza sustitos de lágrimas más de 3 veces al día?
- 4) ¿Ha tenido la sensación de boca seca por más de 3 meses?
- 5) ¿Frecuentemente ingiere líquidos para ayudar a deglutir alimentos?

Criterios de exclusión: (22)

Previo diagnóstico se debe descartar cualquiera de las siguientes condiciones, ya que excluyen el diagnóstico de SS y la participación en estudios de SS o ensayos terapéuticos porque superponen manifestaciones clínicas o que interfieran con los siguientes puntos:

- 1) Antecedente de tratamiento con radiación a cabeza y cuello
- 2) Infección por hepatitis B activa (confirmada por reacción en cadena de polimerasa)
- 3) Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
- 4) Sarcoidosis
- 5) Amilodosis
- 6) Enfermedad injerto contra huésped
- 7) Enfermedad relacionada con IgG4

5 Actividad

El índice de actividad de la enfermedad en el síndrome de Sjögren validado y desarrollado por EULAR (ESSDAI por sus siglas en inglés EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) fue generado en el año 2009. Incluye 12 dominios con definiciones específicas por órganos y sistemas. Cada dominio está dividido en 3-4 niveles de actividad. Si se obtiene un puntaje ≤ 3 se habla de una mejoría mínima importante; si se obtiene un puntaje ≥ 5 se refiere a enfermedad moderada activa. Este instrumento tiene una importante validación, es altamente reproducible y sus resultados pueden determinar cambios en la patología. (17,18)

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Constitucional Excluir fiebre por infecciones y pérdida voluntaria de peso -Fiebre / diaforesis nocturna (4 semanas) -Pérdida de peso (12 semanas)	Ausencia de síntomas / otra causa de los síntomas	0
	Fiebre leve o intermitente (37.5-38.5 °C)/diaforesis nocturna y/o pérdida involuntaria de peso de 5-10 % del peso corporal	3
	Fiebre severa (>38.5 °C)/diaforesis nocturna y/o pérdida involuntaria de peso >10% del peso corporal	6

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Linfadenopatía y linfoma Exclusión de infección (si no existen hallazgos clínicos no es necesario realizar estudios de imagen) -Desorden proliferativo células B de acuerdo a los criterios diagnósticos de OMS 2011	Ausencia de las siguientes características	0
	Linfadenopatía ≥ 1 cm en cualquier región o ≥ 2 cm en la región inguinal	4
	Linfadenopatía ≥ 2 cm en cualquier región o ≥ 3 cm en región inguinal y/o esplenomegalia (palpable o imagen)	8
	Presencia de desorden linfoproliferativo de células B (< 6 a meses)	12

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Glandular o Exclusión de litiasis glandular o infección -Descartar otras causas de inflamación glandular (sarcoidosis o IgG 4)	Ausencia de inflamación glandular	0
	Pequeña inflamación glandular con aumento de parótida (≤ 3 cm) o submandibular limitada (≤ 2 cm) o inflamación de lagrimal (≤ 1 cm)	2
	Inflamación glandular mayor aumento de parótida (>3 cm) o submandibular importante (>2 cm) o inflamación lagrimal (>1 cm)	4

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Articular Excluir osteoartritis -Artralgias de tipo inflamatorio -En las últimas 4 semanas -las articulaciones incluidas de acuerdo a DAS28.	Ausencia de compromiso articular reciente	0
	Artralgias en manos, muñecas, tobillos y pies acompañado de rigidez matutina (>30 min)	2
	1-5 (de total de 28 art) sinovitis	4
	≥6 (de total de 28 art) sinovitis	6

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Cutáneo Vasculitis es clasificada de acuerdo a la extensión moderado = <18% área de superficie corporal, actividad severa ≥18% de área superficie corporal	Ausencia de compromiso cutáneo activo, al momento de evaluación	0
	Eritema multiforme	3
	Vasculitis cutánea limitada, incluyendo vasculitis urticarial, púrpura o limitada a los pies y tobillos, o lupus cutáneo subagudo	6
	Vasculitis cutánea difusa, incluyendo vasculitis urticarial, púrpura o úlceras relacionadas a vasculitis	9

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Pulmonar Descartar otras causas: tabaco, biomasa y otros. Síntomas en los últimos 12 meses relacionados con daño	Ausencia de actividad	0
	Tos persistente, con involucro bronquial, no radiográfico o TCAR evidencia de neumopatía intersticial sin disnea y pruebas de función normales	5
	Neumopatía intersticial mostrado en TCAR, con disnea al ejercicio (NHYA II) o pruebas de función pulmonar anormales restrictivas: FVC ≥60%	10
	Neumopatía intersticial en TCAR con disnea en reposo (NHYA III, IV) o pruebas de función pulmonar anormal: FVC <60%	15

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Renal No hay actividad si existe presencia de enfermedad renal concomitante. Si existe biopsia la actividad estará basada en características histopatológicas (12 meses)	Ausencia de actividad, proteinuria < 0.5 g/24 horas, no hematuria, no leucocituria, no acidosis.	0
	Acidosis tubular limitada sin falla renal, o involucro renal con proteinuria (entre 0.5 y 1 g/24 horas, y sin hematuria o falla renal.	5
	Acidosis tubular con falla renal, (TFG ≥60 mL/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa o importante infiltrado linfocítico intersticial	10
	Involucro glomerular con proteinuria >1.5 g/24 horas, o hematuria o falla renal (TFG <60 mL/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa o involucro renal relacionado con crioglobulinemia	15

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Muscular Exclusión miopatía por glucocorticoides, estatinas, infecciones, tóxicos.	Ausencia de actividad muscular	0
	Poca actividad de miositis demostrada por EMG, RMG, con debilidad y aumento ≤2 veces CK	6
	Actividad moderada demostrado en EMG, RMG, o biopsia o elevación de CK 2 a 4 veces el valor normal	12
	Actividad severa de miositis mostrada en EMG anormal RMG o por biopsia con debilidad muscular ≤3/5 o elevación de CK >4 veces su valor normal.	18

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
SNP El involucro no sea relacionado con la enfermedad Algunos tipos de neuropatía requieren estudios adicionales Neuropatía proximal desmielinizante: aumento de proteínas a nivel de LCR y/o potenciales evocados sensoriales Neuropatía de pequeña fibra demostrado por biopsia cutánea	Ausencia de actividad	0
	Polineuropatía puramente sensorial demostrado por estudios de conducción nerviosa	5
	Actividad moderada demostrado por estudio de conducción nerviosa axonal sensorial y motor, con déficit motor máximo de 4/5 neuropatía sensorial pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica, presencia de síntomas baja/moderada ataxia, neuropatía desmielinizante inflamatoria, con involucro craneal, periférico excepto neuralgia del trigémino.	10
	Actividad alta mostrada por estudios de conducción nerviosa tanto neuropatía axonal motora como sensorial, con déficit motor $\leq 3/5$ involucro de nervios periférico por vasculitis, mononeuritis múltiple, ataxia severa, polineuropatía desmielinizante con disfunción severa, con deficiencia severa $\leq 3/5$ o taxia severa.	15

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Sistema nervioso central 12 meses,	Ausencia de actividad	0
	Actividad moderada involucro de nervios craneales de origen central neuritis óptica, esclerosis múltiple like, con involucro sensorial y cognitivo	10
	Vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular o isquemia transitoria, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica, esclerosis múltiple like con déficit motor	15

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Hematológico, incluidos anemia neutropenia y trombocitopenia excluir otras causas como deficiencia de hierro o Vit B	Ausencia de citopenias autoinmunes	0
	Citopenias autoinmunes neutropenia de 1000 a 1500/mm ³ y/o anemia 10 a 12 g/dL y/o trombocitopenia 100 000 a 150 000/mm ³ o linfopenia 500 a 1000/mm ³	2
	Citopenia de origen autoinmune con neutropenia 500 a 1000/mm ³ y/o anemia 10 a 8 g/dL y/o trombocitopenia 50 000 a 100 000/mm ³ o linfopenia ≤ 500 mm ³	4
	Citopenias de origen autoinmune neutropenia < 500/mm ³ , y/o anemia hemoglobina < 8g/dL y/o trombocitopenia < 50 000/mm ³	6

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Biológico	Ausencia de actividad	0
	Componente clonal hipocomplementemia C4 o C3 o CH50 bajo hipergamaglobulinemia, o IgG alta niveles entre 16 a 20 g/L	1
	Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o incremento reciente de IgG <5 g/L	2

6 Tratamiento

El tratamiento de los síntomas sicca es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes con SSp. Medidas generales como humidificación del medio ambiente, prevención de caries dentales y cese de fumar juegan un rol muy

importante para evitar complicaciones. El tratamiento requiere la colaboración constante del oftalmólogo, otorrinolaringólogo y odontólogo. Varios sustitutivos de lágrimas están disponibles para tratar la queratoconjuntivitis *sicca*. El uso de ciclosporina A ha mejorado las molestias subjetivas y objetivas del ojo seco. Los sustitutos de la saliva, agentes lubricantes y de estimulación mecánica como gomas de mascar libres de azúcar son empleados en pacientes con leve hiposialia. Agonistas muscarínicos como pilocarpina y cevimelina son el tratamiento de elección en xerostomía moderada a severa. (25)

La decisión de adoptar un tratamiento sistémico y la elección del tratamiento específico en el SSp está dada por el nivel de actividad de la enfermedad y por el órgano específico comprometido. Hidroxicloroquina, AINES, glucocorticoides, metotrexate, ciclofosfamida, micofenolato de mofetil, gabapentina e incluso el uso de biológicos como Rituximab, abatacept y agentes anti-citocinas son algunas de las opciones terapéuticas utilizadas. (27)

7 Genética

El SSp se desarrolla en sujetos con predisposición genética, expuestos a factores ambientales como infecciones virales (virus de Epstein-Barr, linfotrópico T humano, hepatitis B, hepatitis C, retrovirus, Coxsackie) (2,14), resultando en la desregulación de la inmunidad innata y adaptativa (8).

Aunque el SSp es la segunda enfermedad autoinmune más prevalente, el desarrollo de estudios genéticos referentes a esta patología ha progresado lentamente. (14)

El desarrollo del estudio de asociación de genoma completo (GWAS) ha fomentado la comprensión de la patogénesis de la enfermedad en cientos de trastornos a través de la identificación de nuevos *loci* de susceptibilidad genética (9).

En SSp se han identificado 4 vías principales sugestivas de asociación genética: la vía del interferón (IFN), la vía del NF-κB, la vía de señalización de células B y

la vía de señalización de células T. La asociación genética más fuerte la constituye la del HLA. (1)



Tomado de Genetics in Sjögren Syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2016.

La asociación genética más significativa fuera de la región HLA está en el *locus* del factor regulador del interferón 5 (*IRF5*). También se han identificado otros genes de asociación como el gen de *IL12a*, *STAT4* (transductor de señal de codificación y activador de transcripción) (1) (9).

El gen *TNFAIP3* y el genoma de la región circundante, se ha asociado con artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, enfermedad celíaca, diabetes tipo I, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y artritis idiopática juvenil (15). Existen sólo 6 estudios en el mundo que han abordado *TNFAIP3* y algunas de sus variantes genéticas, para determinar susceptibilidad para SSp.

Este gen codifica la proteína A20, la cual está implicada en la inhibición de señales del factor de necrosis tumoral, del receptor Toll-like (TLR) 9 y de las rutas de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. La desregulación de estas vías da como resultado inflamación y muerte celular programada (12,13).

TNFAIP3, en 6q23, se compone de nueve exones con un exón no codificante uno y un exón de codificación parcial nueve, los 790 aminoácidos incluyen un

dominio N-terminal OTU de cisteína proteasa (Cys103) y siete C-terminal de zinc que realizan funciones de desubiquitinación y de ubiquitinación, respectivamente (6,13).

La proteína 1 TNFAIP3 de interacción (TNIP1, alias A20- inhibidor de unión- de NF- κ B, ABIN1), codificada por el gen TNIP1, interactúa con A20 en la represión de la activación de NF- κ B. En el citoplasma, el inhibidor de kappa B cinasa épsilon (IKK ϵ), codificado por el inhibidor del gen polipéptido kappa light en el gen de las células B cinasa épsilon (IKBKE), puede activar NF- κ B que se transloca al núcleo y posteriormente activa genes proinflamatorios y antiapoptóticos que resultan en inflamación y supervivencia celular. NF- κ B es un factor de transcripción homodimérico o heterodimérico donde el heterodímero p50-p65 es el más común. El gen *NFKB1* codifica la subunidad citosólica p105 de no unión al ADN procesada al proteosoma de la subunidad p50 de unión al DNA activo. Se ha demostrado que TNIP1 / ABIN1 inhibe el procesamiento de p105 a la subunidad p50, reduciendo así el p50-p65 activo (10).

Se conoce que A20 es necesaria para el desarrollo y la función de numerosas células inmunes, tales como células B, células T, células dendríticas (DC) y macrófagos (5), las alteraciones cuantitativas y cualitativas de la A20, impactan en la inmunidad celular.

Los estudios realizados para determinar susceptibilidad genética de *TNFAIP3* tanto para SSp como para otras enfermedades autoinmunes se han reportado en dos poblaciones chinas y en poblaciones europeas (Italia, Reino Unido y Francia); el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) *rs2230926* es la variante más estudiada, constituye un SNP codificador ubicado en el exón 3 de *TNFAIP3* que conduce a la sustitución de una fenilalanina por una cisteína; no se asoció con SSp solo, pero sí con una complicación específica de la enfermedad, SSp asociado a linfoma, riesgo de enfermedad de Crohn, psoriasis y artritis reumatoide (3,13). La mayoría de los linfomas en SSp se localizan típicamente en las glándulas salivales, los órganos diana de SSp, y más generalmente, el MALT extranodal (4,7).

Otra de las variantes genéticas estudiadas es *rs5029939* que puede en efecto estar relacionada a un rango de enfermedades autoinmunes, pero no a SSp en

particular. Además, las frecuencias de estos SNPs pueden ser muy pequeñas para desarrollar análisis basados en modelos genéticos recesivos y dominantes. (11).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SSp constituye un problema importante de salud pública debido a que es la segunda causa de enfermedad autoinmune más frecuente y afecta la calidad de vida de los pacientes debido a los efectos que puede generar en los diferentes órganos y sistemas.

IV. JUSTIFICACION

Debido al impacto en la morbilidad del SSp, la identificación de biomarcadores, como genes, es indispensable para el apoyo diagnóstico en una fase temprana, de la mencionada patología autoinmune.

V. OBJETIVOS

1. Objetivo Primario:

Determinar si el SNP (rs6020220G/A) del gen TNFAIP3 están relacionados con la susceptibilidad de presentar SSp en pacientes mexicanos.

1.1 Objetivo Secundario:

1.1.1 Determinar la frecuencia de la variante de TNFAIP3 (rs6020220 G/A) en pacientes mexicanos y la susceptibilidad de presentar SSp.

VI. METODOLOGIA

1. Tipo de Estudio

Observacional, Transversal, Retrolectivo, Analítico

2. Lugar

Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México

Unidad de investigación en enfermedades metabólicas y endócrinas

Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Juárez de México

3. Período

De agosto del 2017 a mayo del 2018

4. Criterios de Selección de la Muestra

4.1 Criterios de Inclusión:

4.1.1 Sexo femenino

4.1.2 Pacientes mayores de 18 años

4.1.3 Pacientes atendidas en el Hospital Juárez de México en el servicio de Reumatología con diagnóstico de SSp de acuerdo a uno de los criterios de clasificación de AECG 2002 – SICCA/ACR 2012 – ACR/EULAR 2016.

4.1.4 Firma del consentimiento informado.

4.2 Criterios de exclusión

Obesidad: IMC \geq 30

Coexistencia de otra enfermedad autoinmune

4.3 Criterios de eliminación

4.3.1 Revocación del consentimiento informado

4.4 Variables

Independiente	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual	Definición operacional
Síndrome de Sjögren	Cualitativa dicotómica nominal	Ausencia	Sin criterios de SS	Sin criterios de SS
		Presencia	Con criterios de clasificación de SS	Con criterios de clasificación de SS
Dependiente	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual	Definición operacional
Genotipos TNFAIP3 rs6020220 G/A	Cualitativa dicotómica nominal	Ausencia Presencia	Gen que codifica a la proteína A20	Gen que codifica a la proteína A20

4.5 Tamaño de la muestra

De acuerdo al programa QUANTO, el cual evalúa el tamaño de muestra tomando en cuenta la frecuencia de las variantes: un error alfa de 0.05; error beta de 0.20; poder de la muestra de 0.80; intervalo de confianza del 95%; un valor de p menor a 0.05, la prevalencia de la enfermedad que es de 0.2% y un modelo genético, el número de muestra es de 87 pacientes con SSp Primario y 348 controles sanos, en una relación de 1:4.

4.6 Descripción operativa

4.6.1 Detección de pacientes

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

4.6.2 Toma de muestras

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

4.6.3 Extracción de ADN

1. Las muestras contenidas en tubos con EDTA se centrifugaron 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 agregó 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.

4.6.4 Genotipificación de TNFAIP3

El genotipo del SNP rs2230926G/T de TNFAIP3 se evaluó mediante la técnica 5' exonucleasa "TaqMan". El vial contenía 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' contenía un fluoróforo, en una de ellas contenía a los fluoróforos VIC o FAM, que se excitan y emiten fluorescencia a diferente longitud de onda, la cual se detectó por un software y se tradujo en colores en un plot de discriminación alélica.

- De cada paciente se emplearon 2 microlitros de reacción (cada microlitro contuvo 5 ng).
- Los 2 microlitros se colocaron en lugares específicos de una placa de 96 pozos.
- Posteriormente, a cada pozo se le agregaron 5 microlitros de reacción (cada 5 microlitros contendrán lo siguiente: 2.5 microlitros de master mix 2X, 2.465 de agua y 0.035 microlitros de sonda).
- Las placas se colocaron 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 se visualizaron en la pantalla del equipo.
- Finalmente, se hizo la discriminación alélica para los SNPs rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T de TNFAIP3.

5. Análisis Estadístico

El análisis estadístico descriptivo se realizó con el software IBM SPSS versión 22, las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de resumen de tendencia central y dispersión, de acuerdo a la distribución; las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes con un intervalo de confianza del 95%. Además de las variables dependientes e independientes, se evaluaron variables epidemiológicas, edad y sexo, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos y no patológicos, criterios de clasificación, sintomatología más común, tipos de manifestaciones pleuropulmonares,

pruebas diagnósticas, tipos de tratamiento y nivel de actividad por ESSDAI. El análisis inferencial se realizó con el programa mencionado y con FINETTI, mediante la prueba del Chi cuadrada.

6. Recursos

Equipo médico de los servicios de reumatología, oftalmología, cirugía máxilofacial, anatomopatología, y auxiliares e investigadores de la Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas.

7. Consideraciones Éticas

El protocolo se realizó de acuerdo a 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.

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

El proyecto fue aprobado por el comité de ética, investigación y bioseguridad del Hospital Juárez de México.

VII. RESULTADOS

El estudio incluyó 26 pacientes, sexo femenino (100%); la media de edad fue de 58.54 años (desviación estándar -DS- 13.99); en nivel académico sin ningún grado de instrucción 4 (15.4%), primaria 6 (23.1%), secundaria 10 (38.5%), bachillerato 6 (23.1%). En cuanto al tiempo de evolución de inicio de los síntomas

en meses tuvimos una media de 90.58 (DS 68.40), tiempo de evolución al diagnóstico en meses con una media de 47.50, (DS 53.82) y una diferencia en meses desde el inicio de la sintomatología y el diagnóstico de la patología con una media de 31.42 y (DS 50.35).

El porcentaje de pacientes que cumplían al menos uno o más criterios de clasificación se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Porcentaje de pacientes de acuerdo al número de criterios de clasificación que cumplían

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Al menos 1 criterio	3	11.5
	2 criterios de clasificación	6	23.1
	3 criterios de clasificación	17	65.4
	Total	26	100.0

De los antecedentes patológicos familiares se interrogó sobre familiares de primero y segundo grado de consanguinidad (padre, madre, abuelos y hermanos) con enfermedades autoinmunes como síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico donde 1 (3.8%) paciente tuvo una hermana con síndrome de Sjögren; 2 (7.7%) pacientes con hermanos con artritis reumatoide, en el resto de pacientes no se encontraron antecedentes.

En cuanto a tabaquismo, 5 (19.2%) pacientes habían fumado en los últimos 20 años; índice tabáquico con riesgo nulo para desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 22 (84.6%) pacientes, riesgo moderado 2 (7.7%), riesgo intenso 2 (7.7%) pacientes ; 12 (46.2%) pacientes tenían síndrome metabólico; 1 (3.8%) paciente tenía diabetes mellitus, 7 (26.9%) tenían hipertensión arterial, 2 (7.7%) tenían hipotiroidismo, 9 (34.6%) tenían

dislipidemia, y 2 (7.7%) tenían infección activa. Ninguno tenía antecedente de hipertiroidismo.

Dentro de la sintomatología más común en el Síndrome de Sjögren Primario dividimos los síntomas presentados al inicio, en el transcurso de la enfermedad y en los últimos 3 meses encontrándose que 3 (11.5%) pacientes presentaron 2 o más episodios de fiebre al inicio de la enfermedad y 3 (11.5%) en el transcurso de la enfermedad; 1 paciente (3.8%) diaforesis nocturna al inicio de la enfermedad, 10 (38.5%) en los últimos 3 meses y 4 (15.4%) en el transcurso de la enfermedad; 1 paciente (3.8%) tuvo pérdida de peso sin explicación al inicio de la enfermedad, 4 (15.4%) en los últimos 3 meses y 3 (11.5%) en el transcurso de la enfermedad; 4 pacientes (15.4%) tuvieron fatiga al inicio de la enfermedad, 6 (23.1%) en los últimos 3 meses y 7 (26.9%) en el transcurso de la enfermedad; 7 (26.9%) pacientes tuvieron dolor articular al inicio de la enfermedad, 8 (30.8%) en los últimos 3 meses y 9 (34.6%) en el transcurso de la enfermedad; 3 (11.5%) pacientes presentaron artritis al inicio de la enfermedad, 6 (23.1%) en los últimos 3 meses y 6 (23.1%) en el transcurso de la enfermedad; 3 (11.5%) pacientes presentaron Fenómeno de Raynaud al inicio de la enfermedad, 1 (3.8%) en los últimos 3 meses y 2 (7.7%) en el transcurso de la enfermedad; 4 (15.4%) pacientes presentaron tos no productiva al inicio de la enfermedad, 5 (19.2%) en los últimos 3 meses y 5 (19.2%) en el transcurso de la enfermedad; 3 (11.5%) pacientes presentaron tos con expectoración al inicio de la enfermedad, 2 (7.7%) en los últimos 3 meses y 4 (15.4%) en el transcurso de la enfermedad; 4 (15.4%) pacientes presentaron disnea al inicio de la enfermedad, 5 (19.2%) en los últimos 3 meses y 7 (26.9%) en el transcurso de la enfermedad; 2 (7.7%) pacientes presentaron más de 3 episodios de infección de vías respiratorias superiores en un año al inicio de la enfermedad, 5 (19.2%) en los últimos 3 meses y 3 (11.5%) en el transcurso de la enfermedad; 3 (11.5%) pacientes presentaron sequedad de mucosa nasal al inicio de la enfermedad, 11 (42.3%) en los últimos 3 meses y 8 (30.8%) en el transcurso de la enfermedad; 6 (23.1%) pacientes presentaron sequedad vaginal al inicio de la enfermedad, 7 (26.9%) en los últimos 3 meses y 9 (34.6%) en el transcurso de la enfermedad; 9 (34.6%) pacientes presentaron sequedad de piel al inicio de la enfermedad, 6 (23.1%) en los últimos 3 meses y 15 (57.7%) en el transcurso de la enfermedad; 8 (30.8%) pacientes presentaron

mialgias, 4 (15.4%) presentaron inflamación muscular; 1 (3.8%) presentó eritema anular, 1 (3.8%) presentó enfermedad bronquial; ninguno presentó vasculitis, enfermedad focal, enfermedad difusa, enfermedad glomerular, enfermedad tubular, polineuropatía y mononeuritis múltiple.

El análisis de las manifestaciones pleuropulmonares y los hallazgos en las espirometrías se describen en la Tabla 2 y 3. Ninguna paciente presentó derrame pleural.

Tabla 2. Neumonía intersticial

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	sin tomografía	12	46.2
	sin NI	9	34.6
	Neumonía intersticial no específica	1	3.8
	Neumonía organizada con bronquiolitis obliterante	1	3.8
	Neumonía linfocítica	3	11.5
	Total	26	100.0

Tabla 3. Espirometría

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Normal	15	57.7
	Patrón obstructivo	8	30.8
	Patrón restrictivo	3	11.5
	Total	26	100.0

De los hallazgos de laboratorio 3 (11.5%) pacientes habían tenido leucopenia en los últimos 3 meses, 1 (3.8%) paciente tuvo neutropenia leve, 1 (3.8%) tuvo

linfopenia y ningún paciente tuvo trombocitopenia; con los reactantes de fase aguda, 7 (26.9%) tuvieron VSG elevada, 5 (19.2%) tuvieron PCR elevada; sólo 1 (3.8%) paciente tuvo hipocomplementemia a expensas de C4; ninguno tuvo hipergammaglobulinemia.

Con respecto a estudios inmunológicos 21 (80.8%) pacientes tuvo factor reumatoide negativo; 5 (19.2%) tuvieron factor reumatoide positivo; para los anticuerpos antinucleares se tomaron en cuenta estudios realizados en el Instituto de Nutrición Salvador Subirán y en el Laboratorio de Inmunología y Genética Inmunogen; de los estudios de laboratorio realizado en el Instituto de Nutrición, 6 (23.1%) tuvieron resultado negativo; 1 (3.8%) con patrón Homogéneo 1:40; 5 (19.2%) Moteado fino 1:640; 1 (3.8%) Moteado grueso 1:160; 1 (3.8%) Moteado grueso 1:640; 2 (7.7%) Homogéneo 1:80; 2 (7.7%) Homogéneo 1:640; 1 (3.8%) Moteado fino 1:40; 1 (3.8%) Moteado fino 1:80; 3 (11.5%) Moteado fino 1:160; 3 (11.5%) Moteado fino 1:320; de los estudios de laboratorio realizados en Inmunogen, 14 (53.8%) tuvieron resultado negativo; 1 (3.8%) tuvo patrón Moteado fino 1:640; 1 (3.8%) Moteado grueso 1:640; 2 (7.7%) Citoplásmico 1:40; 1 (3.8%) Citoplásmico 1:80; 1 (3.8%) Homogéneo 1:80; 2 (7.7%) Citoplásmico 1:320 y 2 (7.7%) Nucleolar 1:160.

11 (42.3%) tuvieron anticuerpos Anti-SSA negativos; 15 (57.7%) tuvieron Anti-SSA positivos; 14 (53.8%) tuvieron anticuerpos Anti-SSB negativos; 12 (46.2%) tuvieron Anti-SSB positivos.

En cuanto al Test de Schirmer 6 (23.1%) pacientes presentaron un test positivo para ojo seco y 20 (76.9%) pacientes presentaron un test negativo. 11 (42.3%) pacientes tuvieron Rosa de Bengala negativo; 15 (57.7%) tuvieron Rosa de Bengala positivo.

Con respecto al Flujo salival no estimulado \leq 1.5 ml en 15 minutos, 13 (50%) pacientes tuvieron un resultado negativo, 13 (50%) pacientes tuvieron un resultado positivo.

Dentro del estudio anatómico-patológico 4 (15.4%) pacientes tuvieron Biopsia de Glándula Salival negativa; 20 (76.9%) pacientes tuvieron Biopsia de Glándula

Salival positiva y a 2 (7.7%) pacientes no se les realizó estudio anatómico-patológico.

Sobre el tratamiento recibido, 22 (84.6%) pacientes habían recibido lubricante ocular, 6 (23.1%) lubricante oral, 5 (19.2%) lubricante vaginal y 15 (57.7%) lubricante en piel. En cuanto a tratamiento sintomático, 3 (11.5%) pacientes habían recibido tratamiento sintomático de mucosas, 12 (46.2%) tratamiento sintomático musculoesquelético; 16 (61.5%) recibieron hidroxiclороquina (HCQ) en el transcurso de la enfermedad, 7 (26.9%) metotrexate (MTX), 1 (3.8%) ciclosporina (CYA), 5 (19.2%) glucocorticoides (GC) y ningún paciente había ingerido ciclofosfamida, rituximab o micofenolato de mofetil; 1 (3.8%) paciente había ingerido antidepresivos tricíclicos, 3 (11.5%) antiespasmódicos, 3 (11.5%) diuréticos, 6 (23.1%) antihistamínicos, 3 (11.5%) broncodilatadores, 7 (26.9%) estatinas y 9 (34.6%) fibratos; ningún paciente había ingerido descongestionantes, neurolépticos o agonistas adrenérgicos centrales.

El nivel de actividad fue valorado por ESSDAI obteniéndose con dominio constitucional 9 (34.6%) pacientes; dominio linfadenopatía 6 (23%) pacientes; dominio glandular 4 (15.3%) pacientes; dominio articular 8 (30.7%) pacientes; dominio cutáneo (3.8%) pacientes; dominio pulmonar 11 (42.3%) pacientes; dominio renal 1 (3.8%) paciente; no se encontró actividad en el dominio muscular, dominio sistema nervioso central (SNC), dominio sistema nervioso periférico (SNP), dominio hematológico y dominio biológico; el porcentaje total de pacientes con actividad y la descripción del principal dominio encontrado se describe en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Interpretación ESSDAI

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Sin actividad	13	50.0
	Actividad	13	50.0
	Total	26	100.0

Tabla 4. Dominio Pulmonar

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no	15	57.7
	5	8	30.8
	10	3	11.5
	Total	26	100.0

En cuanto a los resultados de genotipificación se tomaron 26 muestras de sangre periférica, sin embargo, se procesaron sólo 25 sin ser útil una de las muestras al momento de la extracción del DNA. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Genotipificación TNFAIP3 en pacientes mexicanas con SSp					
TNFAIP3 SNP	Control n (%)	SSp n (%)	OR	IC 95%	p
rs6020220	n= 397	n= 25			
GG	349 (87.91%)	23 (92%)	—————	—————	—————
GA	45 (11.34%)	2 (8%)	0.67	0.15 - 2.96	p= 0.60
AA	3 (0.76%)	0	—————	—————	—————
Alelos					
G	743 (93.6%)	0	0.61	0.14 – 2.57	p= 0.78
A	51 (6.4%)	0			

VIII. DISCUSION

En el actual estudio el SSp se presentó más en mujeres entre la quinta y la séptima década de la vida, acorde a lo reportado en la literatura (24).

Un gran porcentaje de las pacientes en estudio cumplieron con los tres criterios de clasificación a pesar de las diferencias en años a partir del momento diagnóstico y la fecha actual. Un estudio que reporta esta similitud entre criterios de clasificación fue realizado en el 2018 sólo comparando los criterios AECG 2002 y ACR/EULAR 2016 (29); en nuestro estudio también se incluyeron los criterios SICCA/ACR 2012.

Un dato relevante en cuanto al nivel de actividad de la enfermedad es que el 50% de las pacientes presentó actividad en los últimos 6 meses, el dominio pulmonar fue el más afectado (42.3%); a diferencia de un estudio realizado en el año 2009 donde al validar el ESSDAI como instrumento de determinación de actividad el dominio más afectado fue el biológico (66.67%). (17).

En cuanto a las manifestaciones pleuropulmonares la neumopatía intersticial constituyó uno de los hallazgos más significativos independientemente de los antecedentes de tabaquismo o antecedentes patológicos personales respiratorios de las pacientes en estudio.

Finalmente, en lo concerniente a los polimorfismos, la variante estudiada *rs6020220*, si bien es cierto no es la más frecuente de acuerdo a los estudios longitudinales que se han realizado en el mundo (4,7,9,11,12,13), se encontraron 2 pacientes heterocigotos portadoras del gen; además de no existir correlación entre la variante genética encontrada y la susceptibilidad de presentar SSp, aún falta dilucidar la ventaja o desventaja de presentar este polimorfismo para la afectación de las diferentes vías de señalización, lo que enfatiza la importancia de continuar con esta investigación para completar el tamaño de muestra.

IX. CONCLUSIONES

Existe una firme asociación genética en el SSp. Entre ellas una de las principales vías de señalización la constituye la vía del NF- κ B.

El gen TNFAIP3 y su codificación en la proteína A20 interviene directamente en la desregulación de esta vía dando como resultado inflamación y apoptosis. Sin embargo, el patrón de asociación genética parece ser complejo, con múltiples variantes que contribuyen de forma diferente a través del espectro de enfermedades autoinmunes.

Si bien es cierto, todos nuestros resultados al momento no otorgan una relación importante para las variantes de TNFAIP3, continuar con el estudio de este gen y su asociación con SSp es de gran importancia para determinaciones terapéuticas tempranas futuras.

X. PERSPECTIVAS

No existen estudios que confirmen la asociación de TNFAIP3 y sus principales variantes genéticas con la presentación de síndrome de Sjögren en pacientes mexicanos. Hacen falta datos concluyentes por lo que son necesarios estudios clínicos longitudinales más amplios que permitan evaluar no sólo estos aspectos sino también su relación con complicaciones letales como el linfoma.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS}

1. Musone SL, Taylor KE, Nititham J, Chu C, Poon A, Liao W, et al. Sequencing of TNFAIP3 and association of variants with multiple autoimmune diseases. *Genes Immun* 2011; 12:176-82.
2. Sisto M, Lisi S, Lofrumento DD, Ingravallo G, Maiorano E, D'Amore M, et al. A failure of TNFAIP3 negative regulation maintains sustained NF- κ B activation in Sjögren's syndrome. *Histochem Cell Biol* 2011; 135:615-25.
3. Sun F, Li P, Chen H, Wu Z, Xu J, Shen M, et al. Association studies of TNFSF4, TNFAIP3 and FAM167A-BLK polymorphisms with primary Sjögren's syndrome in Han Chinese. *J Hum Genet* 2013; 58:475-9.
4. Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, Xu J, Wu Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet* 2013; 45:1361-5.
5. Nocturne G, Boudaoud S, Miceli-Richard C, Viengchareun S, Lazure T, Nititham J, et al. Germline and somatic genetic variations of TNFAIP3 in lymphoma complicating primary Sjögren's syndrome. *Blood* 2013; 122:4068-76.
6. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2015; 168:317-27.
7. Zhang M, Peng LL, Wang Y, Wang J, Liu Y, Liu MM, et al. Roles of A20 in autoimmune diseases. *Immunol Res* 2016; 64:337-44.
8. Nocturne G, Tarn J, Boudaoud S, Locke J, Miceli-Richard C, Hachulla E, et al. Germline variation of TNFAIP3 in primary Sjögren's syndrome-associated lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:780-3.
9. Johnsen SJ, Gudlaugsson E, Skaland I, Janssen E.A.M, Jonsson M.V, Helgeland L, et al. Low Protein A20 in Minor Salivary Glands

- is Associated with Lymphoma in Primary Sjögren's Syndrome. *Scand J Immunol* 2016; 83:181-7.
10. Sisto M, Barca A, Lofrumento DD, Lisi S. Downstream activation of NF- κ B in the EDA-A1/EDAR signalling in Sjögren's syndrome and its regulation by the ubiquitin-editing enzyme A20. *Clin Exp Immunol*. 2016; 184:183-96.
 11. Reksten TR, Lessard CJ, Sivils KL. Genetics in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2016; 42:435-47.
 12. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet* 2013; 45:1284-92.
 13. Nordmark G, Wang C, Vasaitis L, Eriksson P, Theander E, Kvarnström M, et al. Association of genes in the NF- κ B pathway with antibody-positive primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2013; 78:447-54.
 14. Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017 Sep; 182:41-47.
 15. Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Björk A, Nordlund J, Kvarnström M, Eloranta ME, et al. Transcription profiling of peripheral B cells in antibody-positive primary Sjögren's syndrome reveals upregulated expression of CX3CR1 and a type I and type II interferon signature. *Scand J Immunol* 2018; 87: e12662.
 16. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-8.
 17. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1103-9.

18. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015; 20;1: e000022.
19. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12:137-56.
20. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:9-16.
21. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1161-1168.
22. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:35-45.
23. Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL, P. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci* 2017; 14:191-200.
24. Reksten TR, Jonsson MV. Sjögren's syndrome: an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26:1-12.
25. Del Papa N, Vitali C. Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2018; 10:39-54.

26. Delli K, Vissink A, Spijkervet FK. Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2014; 26:23-33.
27. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2:16047.
28. Manuel RC, Pilar BZ, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56:1245.
29. Billings M, Amin Hadavand M, Alevizos I. Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for Sjögren's syndrome: Findings from the NIH cohort. *Oral Dis* 2018; 24:184-190.
30. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Annu Rev Pathol* 2014; 9:273-85.
31. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: a forty-year scientific journey. *J Autoimmun* 2014; 51:1-9.

XI. ANEXOS

- Hoja de consentimiento informado



Hospital Juárez de México
Dirección de Investigación y Enseñanza
Comité de Ética en Investigación



“Evaluación de variantes genéticas de TNFAIP3 y la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mexicanos” HJM 0323/17-R

FORMATO ESTUDIOS GENÉTICOS Y/O ENZIMÁTICOS

APLICABLE EN PROTOCOLOS DONDE SE TENGA DENTRO DE SUS OBJETIVOS ESTA INFORMACIÓN

NO SUBSTITUYE A LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL NI A LA DE MENORES DE EDAD Y/O GRUPOS VULNERABLES Y DEBERÁ SER ANEXADA EN CASO DE QUE EL PROYECTO SEA UN ESTUDIO PROSPECTIVO CON RIESGO MÍNIMO O MAYOR AL MÍNIMO

PODRÁ SER FORMATO ÚNICO CUANDO EL OBJETIVO GENERAL DEL PROYECTO ASÍ LO INDIQUE

ES INDISPENSABLE QUE SEA LLENADO CON LENGUAJE CLARO NO MÉDICO Y SENCILLO. DEBE CONSIDERAR QUE SOLO SERÁ VALIDO CON SELLO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO GRADUAL PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS ENZIMÁTICOS Y/O GENÉTICOS

Título del protocolo:

El Investigador que informa.....Rosa Eida Barbosa Cobos..... del Servicio
.....Reumatología.....Hospital Juárez de México

Teléfono 57477560 ext 7692 de 08:00 a 15:00

Persona a quien se informa:, de de edad, con y domicilio en calle, núm.

Delegación o Municipio.....CP:.....

Muestra:

- Sangre
- Biopsia de piel
- Otras.....Lágrima y Saliva

Declaro estar informado de la finalidad del estudio y, en este sentido, haber comprendido que puedo estar afectado o ser portador de un trastorno genético/metabólico hereditario y que el diagnóstico se basa en los resultados de pruebas de laboratorio, que se realizan a partir de muestras biológicas del paciente, y de otros familiares cuando sea necesario.

• Que los beneficios esperados de dicha investigación consistirán en un mayor conocimiento de Síndrome de Sjogren

“Evaluación de variantes genéticas de TNFAIP3 y la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mexicanos” HJM 0323/17-R

• Que la finalidad de la investigación será la patología objeto de diagnóstico y otras relacionadas con esta última, y que se realizará previo informe favorable del Comité de Ética en Investigación.

La técnica puede fracasar por no conseguir la extracción de DNA, o por otros problemas de laboratorio que impidan la emisión de un diagnóstico completo.

El estudio se llevará a cabo por entero en el CENTRO Hospital Juárez de México, que constituye la comisión científica de la Unidad de Investigación, y que está ubicado en avenida Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, delegación Gustavo A. Madero, Ciudad de México, código postal 07760.

A dicho centro se remitirá la muestra biológica y en el mismo se archivarán mis datos los cuales son totalmente confidenciales y a entero resguardo del investigador responsable.

Que las únicas personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis serán los integrantes de los equipos del mencionado centro de investigación y los profesionales del servicio del hospital vinculados a la asistencia del paciente.

Se le advierte sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados en el proceso de análisis de la muestra, no relacionados con la patología de diagnóstico, y respecto a los mismos manifiesta:

- 1 Querer conocerlos
- 2 No querer conocerlos
- 3 Delegar en el médico esa decisión

Se le advierte igualmente de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y de la conveniencia de que, en ese supuesto, sea el propio paciente (o su representante en su caso) quien les transmita dicha información.

Por último, se le comunica el compromiso de este Servicio hospitalario de suministrarle consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.

Adicionalmente, doy consentimiento para que a la finalización del estudio El Investigador Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos y Dr. en C Julián Ramírez Bello pueda utilizar la muestra biológica para la investigación de la patología cuyo diagnóstico se pretende y en otras líneas de investigación relacionadas con aquélla.

- 1 Si
- 2 No

• Que, si lo acepta, podrá ser contactado con posterioridad con el fin de recabar nuevos datos u obtener otras muestras, para lo cual la forma en que prefiere ser contactado es:

- Lo acepto y deseo que se me contacte (siguiente teléfono y/o dirección)
- No lo acepto

“Evaluación de variantes genéticas de TNFAIP3 y la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mexicanos” HJM 0323/17-R

- Que el responsable de la investigación será Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos y Dr. en C Julián Ramírez Bello, se llevará un archivo con los datos personales, pudiendo ejercitar ante el mismo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos previstos en la Ley de protección de datos de carácter personal.
- El sujeto tiene derecho a revocar este consentimiento en cualquier momento, y a decidir también la destrucción o anonimización de la muestra.
- Que al final de la investigación o investigaciones autorizadas el destino de la muestra será su destrucción o anonimización.
- Que tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.
- Que exista la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos, en relación a lo cual decide:
 1. Querer conocerla
 2. No querer conocerla
- Que la información que se obtenga puede tener implicaciones para los familiares del sujeto fuente de la muestra, de lo que resulta la conveniencia de que sea este último (o su representante, en su caso) quien la transmita.

México DF a 02 de Mayo del 2018

Nombre y firma Investigador responsable _____

Nombre y firma del Paciente o persona responsable _____

Nombre, parentesco y firma del Testigo _____