

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN *TNFAIP3* Y SU RELACIÓN CON
QUERATITIS ULCERATIVA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:

DRA. PAMELA MEDINA SAN MILLÁN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
REUMATOLOGÍA**

TUTORES DE TESIS:

DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS

DRA. ISELA MONTÚFAR ROBLES

DR. JULIÁN RAMÍREZ BELLO

Número de Registro de Protocolo HJM 174/21-R

Ciudad Universitaria, CD. MX, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

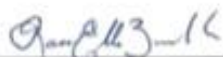
AUTORIZACIÓN DE TESIS

"EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN TNFAIP3 Y SU RELACIÓN CON QUERATITIS ULCERATIVA PERIFÉRICA EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE"

HJM 174/21-R



DRA. PAMELA-MEDINA SAN MILLÁN
TESISTA



DRA. ROSA ELDA BARBOSA COBOS
DIRECTORA DE TESIS



DRA. ISELA MONTÚFAR ROBLES
DIRECTORA DE TESIS



DR. JULIÁN RAMÍREZ BELLO
DIRECTOR DE TESIS



DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURÁN
JEFE DE POSGRADO

DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de vivir y crecer como médico y como persona.

A mis padres Dennise y Carlos, por su amor incondicional, por su ejemplo, por brindarme todas las herramientas necesarias para salir adelante, por creer en mí; ellos han sido mi gran fortaleza y apoyo ilimitado.

A mi esposo Elías, que me ha enseñado de la vida, de la medicina y del amor. Me ha brindado un apoyo absoluto, ha sido mi hombro en el cual llorar, festeja mis triunfos, es mi compañero, mi mejor amigo y el amor de mi vida.

A Carlos y Samy, que además de hermanos en sangre, nos une la amistad, siempre apoyándome en las buenas y en las malas. Por creer en mí, por reír juntos y por disfrutar de la vida a mi lado.

A mis abuelos Nona y Nono, que han sido un ejemplo fundamental en mi vida, me han enseñado a disfrutar de la vida, pero también han sido ejemplo de constancia y perseverancia, de apoyo incondicional y de un amor invaluable.

A mi familia y amigos, que comprenden mi dedicación a la medicina, por todas esas risas y momentos especiales que pasamos juntos, por todo ese amor y amistad sin igual.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, por ser una gran doctora y excelente persona, por ser una líder excepcional, por toda la paciencia, el aprendizaje y empatía. Pero, sobre todo por haberme brindado su esfuerzo y su valioso tiempo.

A la Dra. Lucía Verónica Maya Piña, por ser extraordinario médico y persona, por su paciencia, su amor por la enseñanza y la medicina, por su empatía con los pacientes y alumnos, por sus innumerables conocimientos y consejos ante la vida.

Al Dr. Ricardo Ariel Sabido Sauri, por ser un gran médico y persona, por sus clases magistrales, por el espíritu de compartir su conocimiento, por darnos seguridad en nosotros mismos y por apoyarnos.

A la Dra. Anna Sofía Vargas Avilés, por ser una persona y médico sobresaliente, por su paciencia, por su agilidad y resolución, por su comprensión y buenos consejos.

A mis compañeros de curso, la Dra. María José García Cedeño, Dra. Ivonne De La Luz Romero Vázquez, Dra. Cinthia Jahoska Samuria Flores y el Dr. Ricardo Francisco López Suárez por compartir estos dos años juntos, por las risas, la amistad y el gran apoyo que fueron para mí.

A mis compañeros de grados distintos, por sus enseñanzas y por esos momentos juntos que nunca se olvidan.

A Miriam, al Sr. Noé y a Lupita por su apoyo, por sus ganas de trabajar y su buen trato siempre.

ÍNDICE

1. Introducción	6
2. Justificación	11
3. Pregunta de investigación	12
4. Hipótesis	12
5. Objetivos	12
6. Metodología	12
7. Análisis e interpretación de resultados	16
8. Recursos	16
9. Aspectos éticos	16
10. Aspectos de bioseguridad	16
11. Resultados	16
12. Discusión	19
13. Conclusión	20
14. Bibliografía	21
15. Anexos	24

1. Introducción

1.1 Artritis reumatoide

1.1.1 Definición

La artritis reumatoide (AR) es una patología inflamatoria crónica que afecta principalmente las articulaciones. Es un padecimiento con alta prevalencia y con gran impacto socioeconómico. Su etiología es multifactorial y la autoinmunidad juega el rol principal en la patogenia de la enfermedad. Dentro de las manifestaciones clínicas, las más comunes son la artritis y las artralgiyas, sin embargo, pueden existir manifestaciones extra-articulares, dentro de las que destacan la afección ocular, pulmonar, hematológica, mucocutánea, entre otras. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra proteínas citrulinadas y contra la porción Fc de la inmunoglobulina G, conocido como factor reumatoide (1).

1.1.2 Epidemiología

Desde el desarrollo de los nuevos criterios de clasificación para AR (ACR/EULAR 2010), la enfermedad se detecta de manera más temprana, cuando se compara con los criterios de clasificación previos (ACR 1987), razón por la cual la prevalencia estimada de dicha patología ha aumentado en los últimos años (2), sin embargo, la prevalencia global es variable, ya que existen inconsistencias en los diseños de los estudios, en los tamaños de las muestras, en factores ambientales, genéticos y geográficos que muestran heterogeneidad en los resultados (3). De acuerdo con el análisis sistemático realizado por el estudio *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors* (GBD) de 2017, que incluyó datos de 195 países del año 1990 al 2017, se encontró que globalmente existen 19'965,115 casos prevalentes de AR (IC 95%, 17'990,489 a 21'955,673), con una prevalencia ajustada por edad de 246.6 por 100,000 (IC 95%, 222.4 a 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 a 16.4) (4). Un meta-análisis que incluyó 60 estudios, encontró una prevalencia puntual global de 0.0-2.7%, con una media de 0.56% entre los años 1986 y 2014, la más alta reportada en Norteamérica (1.46%) y una prevalencia media de periodo de 0.51% (IC 95%, 0.05-1.90) entre 1955 y 2015, la media más alta reportada nuevamente en Norteamérica (0.69%) (3). Según el estudio español transversal descriptivo EPISER2016, la prevalencia reportada de AR en dicho país fue del 0.82% (IC 95%, 0.59-1.15), más frecuente en el sexo femenino (61.5%) y con mayor prevalencia en áreas urbanas (74.4%) (5). Un estudio epidemiológico transversal de enfermedades reumáticas realizado en 5 regiones de México, basado en la metodología COPCORD (*Community Oriented Program for the Control of the Rheumatic Diseases*), mostró una prevalencia de AR de 1.6%; en la Ciudad de México se

observó una prevalencia de 1.0% (IC 95%, 0.7-1.4), en Yucatán la mayor reportada con 1.8% (IC 95%, 1.4-2.2) y en Nuevo León la menor con 0.7% (IC 95%, 0.5-1.0). De acuerdo con la prevalencia puntual, la enfermedad es más prevalente en mujeres con 2.09 (IC 95, 1.83-2.36) en comparación con hombres en 0.85 (IC 95%, 0.65-1.06) (6).

1.2 Queratitis ulcerativa periférica

1.2.1 Definición

La córnea es la capa externa que recubre la porción frontal del ojo, está compuesta por tejido conectivo transparente y es avascular. Dentro de sus funciones principales está su poder refractivo, el cual juega un rol principal en la visión y como segunda función relevante se encuentra la de actuar como barrera protectora en contra del ambiente exterior (7). La queratitis ulcerativa periférica (QUP) es una condición inflamatoria destructiva de la córnea adyacente, caracterizada principalmente por defectos epiteliales y adelgazamiento o destrucción del estroma corneal, con infiltración de células inflamatorias; la lesión presenta una forma característica en media luna, lo que corresponde a un adelgazamiento del tejido estromal corneal. Las características clínicas principales son el dolor, inyección conjuntival, epífora, fotofobia y opacidad corneal. La ulceración progresiva de la córnea puede causar su perforación y posterior pérdida de la visión. Dentro de la etiología existen causas sistémicas y locales, las cuales pueden ser de origen infeccioso (bacterianas, virales, fúngicas, amebianas) o no infeccioso, como: autoinmunes, traumáticas, asociadas a enfermedades dermatológicas, relacionadas a malignidad, neurológicas y secundarias a defectos del párpado (8,9).

1.2.2 Epidemiología

La QUP ocurre generalmente como complicación de escleritis y es bilateral en el 40% de los casos. Ocurre frecuentemente en mujeres (57.4%) y la edad promedio de presentación es de 62.5 años. Los casos de QUP se encuentran íntimamente relacionados con la presencia de una enfermedad subyacente en el 87.2% de los casos, dentro de las más frecuentes se incluyen enfermedades del tejido conectivo, vasculitis e infecciones (10). Se reportó una incidencia de QUP asociada a enfermedad sistémica de 3 casos por millón de habitantes por año en un estudio realizado en Inglaterra (11). La epidemiología de QUP asociada a enfermedades autoinmunes es difícil de precisar, sin embargo, la uveítis anterior es la primera causa de complicación ocular en enfermedades autoinmunes y QUP es la segunda causa (9). En un estudio estadounidense, se observó que la QUP está asociada a AR en un 57%, no obstante, se encontró asociación con otras enfermedades autoinmunes como granulomatosis con poliangiitis y otras vasculitis

asociadas a anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, policondritis recidivante y Behçet (12). La prevalencia de QUP es de 1.4% en pacientes con AR según un estudio retrospectivo japonés que incluyó 589 pacientes y la edad media de presentación fue de 73 años (13). Según un análisis de riesgo relativo, los pacientes que presentan escleritis más QUP tienen 5.3 veces mayor riesgo de desarrollar escleritis necrosante y 3.9 veces mayor riesgo de disminución de la agudeza visual (10). De acuerdo con un estudio realizado en Gran Bretaña, la incidencia de QUP perforada asociada con AR es de 0.234 casos por millón de habitantes por año, de los cuales el 74% son del sexo femenino, con una edad media de presentación de 68 años (14). De acuerdo con un estudio observacional mexicano que incluyó 231 pacientes con AR, se identificaron tres casos de QUP, con una prevalencia de 1.29% (15). No existen más estudios en el país que reporten datos epidemiológicos de QUP.

1.2.3 Inmunidad ocular

La estructura ocular se caracteriza por poseer un sistema inmuno-privilegiado. La inmunidad ocular es única debido a su estructura anatómica compleja, en la cual intervienen el sistema inmune innato y el adaptativo. Las barreras de protección incluyen: la externa compuesta por la película lagrimal, mucinas y sustancias antibacterianas producidas por células inmunes y estructurales; y la interna conformada por la barrera hemato-retiniana, que separa las estructuras internas de las externas, evitando el paso de sustancias y moléculas de un compartimento a otro. La desregulación de cualquiera de estas vías puede ocasionar pérdida de la homeostasis y tolerancia inmune a antígenos propios con posterior desarrollo de autoinmunidad, lo que provoca inflamación ocular (16-18).

1.2.4 Fisiopatología

El tejido corneal periférico se distingue del tejido corneal central al ser una zona de transición entre la esclera y la córnea, resultando en características histológicas únicas. El grosor de la córnea periférica es mayor que la central, siendo alrededor de 1mm y 0.5mm respectivamente. Se distingue una mayor cantidad de células epiteliales adheridas a la membrana basal en la periferia que en el centro y el potencial de replicación es mayor en la periferia. El mecanismo fisiopatológico exacto que causa la QUP es desconocido, sin embargo, se cree que existe un desequilibrio entre los niveles de metaloproteinasas (enzimas que degradan la membrana basal epitelial) y los niveles de sus inhibidores, resultando en un incremento en los niveles de queratolisis. Así mismo, existe involucro de mecanismos inmunes humorales y celulares. Se ha

propuesto una respuesta anormal por parte de linfocitos T que activan células plasmáticas para la producción de anticuerpos, con posterior formación de inmunocomplejos que se depositan en el estroma corneal periférico, generando activación de la cascada del complemento y como consecuencia, quimiotaxis de células inflamatorias y liberación de colagenasas y proteasas, que causan invasión y destrucción del epitelio corneal periférico (8).

1.3 Artritis reumatoide y queratitis ulcerativa periférica

Dentro de las manifestaciones extra-articulares oculares de la AR, se encuentran la queratoconjuntivitis sicca, nódulos conjuntivales, epiescleritis, escleritis, QUP, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica y vasculitis retiniana (15). La QUP es la manifestación más severa y requiere de diagnóstico oportuno y tratamiento urgente (13). En un paciente con AR, la QUP se puede presentar en cualquier momento del curso de la enfermedad o pudiera ser antecesora de actividad inflamatoria en otros órganos. En la mayoría de los casos, ocurre en pacientes con AR establecida de larga evolución, con características erosiva y nodular (15) y en pacientes seropositivos para factor reumatoide y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados a títulos altos (13, 15). En la actualidad, no se ha podido relacionar directamente la QUP con actividad articular, sin embargo, esta manifestación establece un marcador de severidad de AR (15). La presencia de QUP cada vez es más infrecuente debido a una mejora en las estrategias terapéuticas de la AR. Previo al uso de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, la morbimortalidad solía ser elevada, sin embargo, con el uso actual de terapia combinada con glucocorticoides tópicos y sistémicos, inhibidores de calcineurina, terapia biológica y trasplante corneal, la morbimortalidad ha disminuido sustancialmente (13,19). En un estudio británico por Timlin *et al*, en el que se evaluó perforación corneal en pacientes con AR y QUP, se observó una tasa de mortalidad por cualquier causa del 24% en el primer año y se reportó pobre pronóstico visual en el 65% de los pacientes (14). En otro estudio, Stylianides *et al* reportaron una mortalidad de 58% a 5 años en pacientes con AR y QUP que recibieron una queratoplastia penetrante (20). Por último, en una serie histórica retrospectiva, Foster *et al* reportaron una mortalidad de pacientes con AR y QUP y/o escleritis necrosante de alrededor del 50% a 10 años sin tratamiento inmunosupresor (21).

1.4 TNFAIP3

Dentro del factor genético asociado con AR, los estudios de asociación del genoma completo han identificado al gen *TNFAIP3* como un locus de riesgo para desarrollar la enfermedad en diversas poblaciones caucásicas y asiáticas. Dicho gen codifica para la proteína A20 o también

conocida como proteína 3 inducida por TNF- α (*TNFAIP3*), que actúa como enzima de edición de ubiquitina, la cual juega un papel importante en la activación de las células T y en la inhibición de la vía de señalización mediada por el factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B) (22, 23). Por lo tanto, la proteína A20 regula negativamente la vía de señalización del NF- κ B en respuesta a la inducción de TNF- α , la activación del inflamasoma, los receptores tipo Toll y la vía de señalización NOD2, teniendo así una actividad antiinflamatoria, anti-apoptótica, restringe la supervivencia de células B y evita el desarrollo de autoinmunidad (22, 24).

La proteína A20 regula estados cruciales de la homeostasis inmune celular; en modelos murinos se ha observado que la delección de dicho gen se asocia con el desarrollo de inflamación y daño multiorgánico, incluyendo articulaciones sinoviales, caquexia e inclusive la muerte (25).

Estudios de investigación, han demostrado una expresión de A20 en células como sinoviocitos, linfocitos, fibroblastos, miocitos y mastocitos en pacientes con AR (22). Así mismo, se ha observado una expresión reducida de esta proteína en células mononucleares periféricas en pacientes con AR (25). En la actualidad, no se han encontrado todas las consecuencias funcionales de las variantes de un solo nucleótido en la proteína A20, sin embargo, se ha reconocido que algunas variantes pueden resultar en una expresión reducida de esta proteína, lo que genera una susceptibilidad importante para desarrollar enfermedades autoinmunes como AR, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjögren, entre otras (22, 25).

1.5 Susceptibilidad genética en artritis reumatoide y queratitis ulcerativa periférica

La etiología de la AR es multifactorial y un componente importante para su desarrollo es el genético; actualmente se han identificado múltiples genes involucrados en la patogenia de la enfermedad. Si un individuo tiene historia familiar de AR, el riesgo de desarrollar la patología se eleva sustancialmente, siendo la heredabilidad estimada de alrededor del 60%, mientras que la contribución del antígeno leucocitario humano (*HLA*) se estima entre el 11 y el 37%. Los principales alelos asociados con AR son el *HLA-DRB1* y *HLA-DR4*, sin embargo, se han reconocido muchos otros. Dentro de los genes no *HLA* se identifican a *PADI4*, *PTPN22*, *CTLA4*, *IL2RA*, *STAT4*, *TNFAIP3*, entre otros (26,27). *TNFAIP3* es un excelente gen para ser analizado en diversas enfermedades autoinmunes, debido a que estudios previos han mostrado que dicho gen y sus diferentes variantes de un solo nucleótido (SNV), pueden estar asociados con susceptibilidad para desarrollar AR; entre las SNV principalmente evaluadas y asociadas con la enfermedad son la rs2230926T/G o SNV no sinónimo, la cual realiza un cambio del aminoácido fenilalanina por cisteína (Phe127Cys), la rs6920220G/A y la rs10499194CT. Algunos estudios

han mostrado que la variante rs2230926T/G que genera el cambio del aminoácido Phe127Cys resulta en una disminución de la actividad de la proteína A20 para suprimir la activación del NF-κB (23).

Un meta-análisis realizado por Zhang *et al* que incluyó 10 estudios de casos y controles, involucrando 18,014 casos y 20,112 controles, demostró que las variables rs2230926T/G y rs5029937G/T están asociadas con aumento de riesgo para desarrollar AR, mientras que por etnicidad se demostró que la variable rs5029937G/T está asociada con aumento de riesgo para desarrollar AR en caucásicos y la variable rs2230926T/G en asiáticos y caucásicos (28). Otro meta-análisis por Shen *et al* que incluyó 21 estudios de casos y controles para tres SNV, demostró que las variables rs6920220G/A y rs5029937G/T aumentan el riesgo de desarrollo de AR en caucásicos, mientras que rs2230926T/G aumenta el riesgo en asiáticos (29). Otro estudio reportó una asociación entre la variable rs6920220G/A de *TNFAIP3* y AR en población italiana (30). En japoneses se reportó una asociación significativa entre la variable rs2230926T/G con un riesgo incrementado para desarrollar lupus eritematoso sistémico y AR (31). En población china, se reportó que existe una expresión disminuida de la proteína A20 en pacientes con AR. En un estudio del Reino Unido, se identificó una fuerte asociación entre AR y la variable rs6920220G/A (22). Así como existen variables que aumentan la susceptibilidad genética para desarrollar AR, en un meta-análisis chino que incluyó 13 estudios de casos y controles, se observó asociación de variables que generan protección contra AR, entre los que se encuentran la rs10499194C/T y la rs13207033 G/A (32).

En la actualidad no existen estudios que reporten la relación entre el gen *TNFAIP3* y QUP. Sin embargo, en un estudio chino se identificó un haplotipo formado por la combinación de tres alelos de las SNV rs9494885, rs3799491 y rs2230926 del gen *TNFAIP3* asociadas con riesgo para desarrollar escleritis (33), destacando la SNV funcional rs2230926 en esta enfermedad.

En cuanto a los factores pronósticos, se reportaron dos variables asociadas con mal pronóstico para AR, rs2230926T/G y rs146534657A/G (34).

2. Justificación

La AR es la enfermedad reumática autoinmune más frecuente y su manifestación clínica principal es la afectación articular, sin embargo, es una enfermedad sistémica que puede producir daño a nivel de otros órganos y sistemas. Dentro de las manifestaciones extra-articulares, destacan las oftálmicas inflamatorias, como la QUP, que es la manifestación ocular más destructiva y severa que pudiera generar desenlaces sumamente adversos como perforación corneal y pérdida de la visión.

Para disminuir la morbimortalidad, los costos económicos y sociales de las manifestaciones extra-articulares de la enfermedad, es de suma importancia reconocer nuevos biomarcadores genéticos, como las SNV del *TNFAIP3*, que sirvan de apoyo diagnóstico para la identificación temprana de pacientes con AR y riesgo de desarrollar QUP, así como herramientas para ofrecer tratamiento oportuno o la posibilidad de desarrollar nuevas terapias dirigidas.

3. Pregunta de investigación

¿Las variantes genéticas tipo variables de un solo nucleótido (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T) localizadas en *TNFAIP3* están relacionadas con QUP en pacientes con AR?

4. Hipótesis

La presencia de variantes genéticas tipo variables de un solo nucleótido (rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T) localizadas en *TNFAIP3* están asociadas con la susceptibilidad de desarrollar QUP en pacientes con AR.

5. Objetivos

5.1. Objetivo primario

Determinar si las variables de un solo nucleótido rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T del gen *TNFAIP3* están relacionados con QUP en pacientes con AR.

5.2 Objetivos secundarios

- Determinar la frecuencia de las variables de un solo nucleótido rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T del gen *TNFAIP3* en pacientes con AR.
- Determinar la frecuencia de las variables de un solo nucleótido rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T del gen *TNFAIP3* en pacientes con QUP.

6. Metodología

6.1 Diseño de la investigación

Observacional, transversal, retrospectivo, analítico.

6.2 Tipo de estudio

Casos y controles.

6.3 Ubicación temporal y espacial

Servicio de Reumatología y Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endocrinas del Hospital Juárez de México. Octubre-2021 a Julio-2022.

6.4 Definición de la población

Criterios de inclusión:

- Sexo femenino.
- Mayor o igual a 18 años.
- Mestizas mexicanas.
- Diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo con los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010.
- Atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

- Coexistencia de otra enfermedad autoinmune (síndrome de Sjögren y/o síndrome de sobreposición).

Criterios de eliminación:

- Revocación del consentimiento.
- Muestra inadecuada.

6.5 Definición de variables

Variable	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual	Definición operativa
Dependiente				
Queratitis ulcerativa periférica	Cualitativa dicotómica nominal	Presente o ausente	Condición inflamatoria destructiva de la córnea adyacente, caracterizada principalmente por defectos epiteliales y adelgazamiento o destrucción del estroma corneal, con infiltración de células inflamatorias, clínicamente caracterizada por dolor, inyección conjuntival, epifora, fotofobia y opacidad corneal.	Condición inflamatoria destructiva de la córnea adyacente, caracterizada principalmente por defectos epiteliales y adelgazamiento o destrucción del estroma corneal, con infiltración de células inflamatorias, clínicamente caracterizada por dolor, inyección conjuntival, epifora, fotofobia y opacidad corneal.
Independiente				

Genotipos <i>TNFAIP3</i> rs6920220G/A rs10499194C/T rs2230926G/T	Cualitativa dicotómica nominal	Presente o ausente	Localizado en el brazo largo del cromosoma 6, expresión inducida por el TNF- α , codifica una proteína citoplasmática que inhibe la activación del NF- κ B y la apoptosis mediada por el TNF- α .	Localizado en el brazo largo del cromosoma 6, expresión inducida por el TNF- α , codifica una proteína citoplasmática que inhibe la activación del NF- κ B y la apoptosis mediada por el TNF- α .
--	--------------------------------------	--------------------------	--	--

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 binominal con un tamaño de la población desconocido, se debe seleccionar una muestra con al menos 63 individuos con AR con y sin QUP para calcular una proporción estimada de 0.5% y una amplitud del intervalo de confianza igual al doble del error aceptado (10%) con un nivel de confianza del 95%.

6.7 Descripción operativa

6.7.1 Detección de pacientes

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

6.7.2 Revisión de expedientes

Se realizará revisión de expedientes clínicos en búsqueda de la nota de revisión periódica ocular del servicio de oftalmología y reporte de QUP.

6.7.3 Toma de muestras

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

6.7.4 Extracción de ADN

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

4. Nuevamente, se centrifugará la muestra obtenida de la mezcla, durante 5 minutos a 3500 r.p.m.
5. Se decantará el sobrenadante.
6. Se agregarán 6 ml de buffer de lisis de células.
7. Se decantará el sobrenadante y se colocará buffer y proteinasa K (30 microlitros) a la muestra, posteriormente; se incubará la muestra con la mezcla de reactivos durante 10 minutos a temperatura ambiente.
8. Se agregará isopropanol (3 ml) a la mezcla de reacción, posteriormente se centrifugará la muestra a 3500 r.p.m durante 5 minutos.
9. Posteriormente se decantará el sobrenadante y se agregarán 3 ml de alcohol etílico al 70%, nuevamente se centrifugará a 3500 r.p.m. durante 5 minutos.
10. Se decantará el sobrenadante y se dejará secar el ADN a temperatura ambiente por 5 minutos.
11. Finalmente, se agregará buffer de elusión de ADN (600 microlitros), se cuantificará el ADN y se harán diluciones a 5 ng/microlitro
12. El remanente de las muestras se desechará de acuerdo con la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.9

6.7.5 Genotipificación de *TNFAIP3*

Los genotipos de las SNV rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T del gen *TNFAIP3* serán evaluados mediante la técnica 5' exonucleasa "TaqMan". El vial contiene un par de sondas para identificar cada uno de los alelos de las SNV (las cuales presentan dos alelos: bialélicos). Cada sonda en su extremo 5' contiene un fluoróforo, en una de ellas contiene a los fluoróforos VIC o FAM, que se excitan y emiten fluorescencia a diferente longitud de onda, la cual es detectada por un software y traducida en colores en un plot de discriminación alélica.

- De cada paciente se emplearán 2 microlitros de reacción (cada microlitro contiene 5 ng).
- Los 2 microlitros se colocarán en lugares específicos de una placa de 96 pozos.
- Posteriormente, cada pozo se le agregarán 5 microlitros de reacción (cada 5 microlitros contienen lo siguiente: 2.5 microlitros de master mix 2X, 2.465 de agua y 0.035 microlitros de sonda).
- Las placas serán colocadas posteriormente en un equipo de PCR en tiempo real (de BioRad) durante 45 ciclos, cada ciclo de PCR consistirá en 15 segundos 95°C y 1 minuto a 60°C.
- Después de 2 horas, los resultados serán visualizados en la pantalla del equipo.

- Finalmente, se realizará la discriminación alélica para las SNV rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T del gen *TNFAIP3*.

7. Análisis e interpretación de los resultados

El análisis estadístico descriptivo se realizará con el software IBM SPSS versión 21 y el inferencial con FINETTI.

Las variables cuantitativas se describirán mediante medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de los datos, las cualitativas mediante frecuencia y porcentaje. Posteriormente se realizará un análisis de homogeneidad entre los grupos de AR con y sin queratitis ulcerativa periférica. Los genotipos se cuantificarán por conteo directo. La prueba estadística a emplear será Chi-cuadrada (χ^2). El valor de OR, IC 95% y el valor de p se obtendrá con el programa FINETTI, el cual además evaluará el equilibrio de Hardy-Weinberg entre genotipos de las SNV rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T de *TNFAIP3*.

8. Recursos

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

9. Aspectos éticos

El presente protocolo se realizará 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 apegará a los principios de la asamblea médica mundial para la investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki. Se presentará el proyecto al Comité de ética, investigación y bioseguridad del Hospital Juárez de México para su aprobación.

10. Aspectos de Bioseguridad

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

11. Resultados

Se incluyeron 11 mujeres mestizas mexicanas con AR sin QUP y 11 pacientes con AR y QUP. La mediana (rango intercuartílico -RIQ) de la edad de los pacientes con AR y QUP fue de 62

años (54.5-65.5), del tiempo de evolución de la enfermedad 16 años (6.5-26.5) y del tiempo de diagnóstico 1 año (0.5-5).

El lugar de origen, antecedentes personales patológicos, características clínicas y tratamiento de los pacientes con AR se describen en las Tablas 1-4.

Se realizó un análisis de genotipos y alelos en pacientes con AR sin QUP y AR con QUP. De las SNV analizadas del gen *TNFAIP3*, ningún genotipo y ningún alelo de las tres variantes se asoció con riesgo de presentar QUP (Tabla no 5).

Tabla 1. Lugar de origen de los pacientes con Artritis Reumatoide

	Sin QUP n=11	Con QUP n=11	Total n=22
Lugar de nacimiento			
Ciudad de México	4 (18.1%)	3 (13.6%)	7 (31.8%)
Estado de México	1 (4.5%)	0 (0)	1 (4.5%)
Guanajuato	0 (0)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
Guerrero	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9%)
Hidalgo	0 (%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
Michoacán	0 (%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
Morelos	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9%)
San Luis Potosí	0 (0)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
Oaxaca	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9%)
Puebla	2 (9%)	0 (0)	2 (9%)
Veracruz	1 (4.5%)	0 (0)	1 (4.5%)
Zacatecas	0 (0)	1 (4.5%)	1 (4.5%)

QUP: queratitis ulcerativa periférica

Tabla 2. Antecedentes personales patológicos de los pacientes con Artritis Reumatoide

	Sin QUP n=11	Con QUP n=11	Total n=22
Tabaquismo			
Positivo	2 (9%)	0 (0)	2 (9%)
Negativo	9 (40.9%)	11 (50%)	20 (90.9%)
Comorbilidades			
Diabetes mellitus tipo 2	3 (13.6%)	4 (18.1%)	7 (31.7%)
Hipertensión arterial sistémica	2 (9%)	4 (18.1%)	6 (27.1%)
Infarto agudo al miocardio	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipotiroidismo	0 (0)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
Cáncer	0 (0)	0 (0)	0 (0)

QUP: queratitis ulcerativa periférica

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con Artritis Reumatoide

	Sin QUP n=11	Con QUP n=11	Total n=22
Factor reumatoide			
Negativo	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Positivo bajo	4 (18.1%)	2 (9%)	6 (27%)
Positivo alto	7 (31.8%)	3 (13.5%)	10 (45.4%)
No especificado	0 (0)	6 (27%)	6 (27%)
Anti-CCP			
Negativo	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Positivo bajo	5 (22.7%)	2 (9%)	7 (31.8%)
Positivo alto	6 (27%)	4 (18.1%)	10 (45.4%)
No especificado	0 (0)	5 (22.7%)	5 (22.7%)
Estado nutricional			
Bajo peso (IMC <18.5)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (9%)
Normal (18.6-24.9)	6 (27.2%)	3 (13.5%)	9 (40.9%)
Sobrepeso (25-29.9)	3 (13.5%)	5 (22.7%)	8 (36.3%)
Obesidad grado I (30-34.9)	1 (4.5%)	2 (9%)	3 (13.5%)
Obesidad grado II (>35)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nódulos reumatoides			
Presentes	0 (0)	2 (9%)	2 (9%)
Ausentes	11 (50%)	9 (40.9%)	20 (90.9%)
DAS-28 PCR			
Remisión	1 (4.5%)	6 (27.2%)	7 (31.8%)
Actividad leve	8 (36.3%)	3 (13.5%)	11 (50%)
Actividad moderada	2 (9%)	1 (4.5%)	3 (13.5%)
Actividad alta	0 (0)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
DAS-28 VSG			
Remisión	1 (4.5%)	4 (18.1%)	5 (22.7%)
Actividad leve	9 (40.9%)	3 (13.5%)	12 (54.5%)
Actividad moderada	1 (4.5%)	2 (9%)	3 (13.5%)
Actividad alta	0 (0)	2 (9%)	2 (9%)

QUP: queratitis ulcerativa periférica, Anti-CCP: anticuerpos anti-péptico cíclico citrulinado, IMC: índice de masa corporal, DAS-28: *disease activity score*, remisión <2.6, actividad leve 2.6-3.2, moderada 3.2-5.1, alta >5.1.

Tabla 4. Tratamiento actual de los pacientes con Artritis Reumatoide

	Sin QUP n=11	Con QUP n=11	Total n=22
Tratamiento con FARME			
Metotrexato	7 (31.8%)	8 (36.3%)	15 (68.1%)
Sulfasalazina	2 (9%)	4 (18.1%)	6 (27.2%)
Leflunomida	4 (18.1%)	3 (13.5%)	7 (31.8%)
Hidroxicloroquina	1 (4.5%)	0 (0)	1 (4.5%)
Biológicos	0 (0)	2 (9%)	2 (9%)
Sin tratamiento con FARME	2 (9%)	1 (4.5%)	3 (13.5%)
Tratamiento con glucocorticoide			
Si	9 (40.9%)	7 (31.8%)	16 (72.7%)
No	2 (9%)	4 (18.1%)	6 (27.2%)

QUP: queratitis ulcerativa periférica, FARME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

Tabla 5. Genotipos y frecuencias de alelos de las variantes rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T del gen TNFAIP3 y su asociación con susceptibilidad para desarrollar queratitis ulcerativa periférica en pacientes con Artritis Reumatoide

SNV	Modelo	Genotipo o alelo	AR sin QUP n (%)	AR y QUP n (%)	OR 95% IC	p
TNFAIP3 rs6920220G/A	Codominante	GG	10 (90.9)	11 (100)	0.30 (0.01 – 8.32)	0.30
		GA	1 (9.1)	0 (0.0)		
		AA	0 (0.0)	0 (0.0)		
	Alélico	G	10 (95.0)	11 (100)	0.32 (0.01 – 8.3)	1.3
		A	1 (5.0)	0 (0.0)		
TNFAIP3 rs10499194C/T	Codominante	CC	5 (45.4)	2 (18.2)	4.2 (0.47 – 36.7)	0.18
		CT	3 (27.3)	5 (45.5)		
		TT	3 (27.3)	4 (36.3)		
	Alélico	C	7 (59.1)	7 (66.0)	2.1 (0.63 - 6.94)	0.22
		T	4 (40.9)	4 (34.0)		
TNFAIP3 rs2330926T/G	Codominante	TT	10 (90.9)	10(90.0)	1.11 (0.06 – 20.5)	0.94
		TG	1 (9.1)	1 (10.0)		
		GG	0 (0.0)	0 (0.0)		
	Alélico	T	10 (95.0)	10 (95.0)	1.10 (0.07 – 18.9)	1.1
		G	1 (5.0)	1 (5.0)		

SNV: variante de nucleótido único, AR: artritis reumatoide, QUP: queratitis ulcerativa periférica, OR: *odds ratio*, p: valor de probabilidad, significativo <0.05.

12. Discusión:

La AR es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente las articulaciones, sin embargo, dentro del fenotipo de la enfermedad, se encuentran las manifestaciones extra-articulares, siendo la QUP la condición inflamatoria ocular más grave, que se asocia a ulceración progresiva de la córnea, perforación ocular y pérdida inherente de la visión. Generalmente, se presenta en pacientes con AR de larga evolución, con enfermedad erosiva y positividad de marcadores como factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado a títulos altos (8, 9, 13). Con respecto a la morbimortalidad, hasta el 65% de los pacientes con AR, QUP y perforación corneal tienen un pobre pronóstico ocular y una mortalidad a un año de hasta 24% por cualquier causa (14).

TNFAIP3 codifica la proteína A20, que actúa como enzima de edición de ubiquitina y juega un rol principal en la activación de las células T y en la inhibición de la vía de señalización mediada por NF-κB, por lo que se considera una proteína con características antiinflamatorias, anti-apoptóticas, que se asocia con restricción de la supervivencia de células B y evita el desarrollo de autoinmunidad (21-23).

En pacientes con AR, se conoce que ciertas SNV pueden generar una expresión hacia la baja de dicha proteína y, por ende, generar un estado proinflamatorio, pro-apoptótico, sin restricción

en la supervivencia de las células B, generando un ambiente propicio para el desarrollo de autoinmunidad (21,23). Dependiendo de la población estudiada, diversos estudios han identificado SNV del gen *TNFAIP3* como un factor de riesgo para desarrollar AR (rs5029941, rs2230926, rs6920220 y rs10499194) y algunos otros como factor de protección (rs13207033) (22).

En cuanto a lo ocular, únicamente contamos con un estudio chino que identificó un haplotipo formado por la combinación de tres alelos de SNV (rs9494885, rs3799491 y rs2230926) del gen *TNFAIP3* que se asocian con un riesgo incrementado para desarrollar otra manifestación oftalmológica frecuente en AR, la escleritis (33).

En nuestro estudio, las SNV rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T, localizadas en el gen *TNFAIP3* analizadas, no mostraron relación con el riesgo de desarrollar QUP en pacientes con AR.

Acorde al conocimiento del equipo de investigación, nuestro estudio es el primero en evaluar la relación que hay entre las SNV del gen *TNFAIP3* y QUP en pacientes con AR, lo cual constituye la fortaleza principal del análisis. La limitación más importante del estudio es el número de pacientes incluidos, lo cual condiciona un pobre poder estadístico.

Es esencial para futuros estudios de investigación, completar el tamaño de la muestra para conocer el impacto de *TNFAIP3* en la presentación de QUP en pacientes con AR, ya que es una manifestación extra-articular de la enfermedad que aumenta tanto la morbilidad ocular y sistémica, como la mortalidad del paciente.

La identificación de SNV de genes específicos en pacientes con enfermedades autoinmunes puede ayudar a generar una asociación entre el genotipo con el blanco terapéutico, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

13. Conclusión

Las SNV rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs2230926G/T del gen *TNFAIP3* no se asociaron con susceptibilidad para desarrollar queratitis ulcerativa periférica en pacientes mestizos mexicanos con AR.


14. Bibliografía


1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;(10055): 2023-38.
2. Humphreys JH, Verstappen SM, Hyrich KL, Chipping JR, Marshall T, Symmons DP. The incidence of rheumatoid arthritis in the UK: comparisons using the 2010 ACR/EULAR classification criteria and the 1987 ACR classification criteria. Results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1315-20.
3. Al Mutairi KB, Nossent JC, Preen DB, Keen HI, Inderjeeth CA. The prevalence of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Population based Studies. *J Rheumatol*. 2021;48(5) 669-676.
4. 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.
5. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, *et al*. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep* 2020; 10 (1):21551.
6. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, *et al*. Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA). Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011;86: 3-8.
7. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and pshysiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-598.
8. Gupta Y, Kishore A, Kumari P, Balakrishnan N, Lomi N, Gupta N, *et al*. Peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol* 2021;66(6): 977-998.
9. Cao Y, Zhang W, Wu J, Zhang H, Zhou H. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. *J Ophtalmol*. 2017; 7298026:1-12.
10. Sainz de la Maza M, Foster CS, Jabbur NS, Baltatzis S. Ocular characteristics and disease associations in scleritis-associated peripheral keratopathy. *Arch Ophthalmol* 2002;120(1); 15-19.
11. McKibbin M, Isaacs JD, Morrell AJ. Incidence of corneal melting in association with systemic disease in the Yorkshire Region, 1995-7. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(8):941-943.
12. Levitt AE, McManus KT, McClellan AL, Davis JL, Goldhardt R, Galor A. Ocular Inflammation in the Setting of Concomitant Systemic Autoimmune Conditions in an Older Male Population. *Cornea*. 2015;34(7): 762-7.
13. Watanabe R, Ishii T, Yoshida M, Takada N, Yokokura S, Shiota Y, *et al*. Ulcerative keratitis

- in patients with rheumatoid arthritis in the modern biologic era: a series of eight cases and literature review. *Int J Rheum Dis* 2017;20(2):225-30.
14. Timlin HM, Hall HN, Foot B, Koay P. Corneal perforation from peripheral ulcerative keratopathy in patients with rheumatoid arthritis: epidemiological findings in the British Ophthalmological Surveillance Unit. *Br J Ophthalmol* 2018;102(9):1298-1302.
 15. Barbosa-Cobos RE, De Anda-Turati A, Lugo-Zamudio GE, De la Torre-González CE. Queratitis ulcerativa periférica: una manifestación extraarticular de la artritis reumatoide. *Medigraphic*. 2016;61(3): 195-201.
 16. Kemeny-Beke A, Szodoray P. Ocular manifestations of rheumatic diseases. *Int Ophthalmol* 2020;40(2): 503-510.
 17. Caspi RR. In This Issue: Immunology of the eye- inside and out. *Int Rev Immunol*. 2013;32(1): 1-3.
 18. Song J, Huang YF, Zhang WJ, Chen XF, Guo YM. Ocular diseases: immunological and molecular mechanisms. *Int J Ophthalmol* 2016;9(5): 780-788.
 19. Galor A, Thorne JE. Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(4): 835-54.
 20. Stylianides A, Jones MN, Stewart RM, Murphy CC, Goodson NJ, Kaye SB. Rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration: mortality and graft survival. *Ophthalmology*. 2013; 120(4):682–6.
 21. Foster CS, Forstot SL, Wilson LA. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmology*. 1984;91(10): 1253–63.
 22. Elsby LM, Orozco G, Denton J, Worthington J, Ray DW, Donn RP. Functional evaluation of TNFAIP3 (A20) in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28 (5):708-14.
 23. Wu Y, He X, Huang N, Yu J, Shao B. A20: a master regulator of arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2020; 22:220.
 24. Zhang L, Yao Y, Tian J, Juang W, Zhou S, Chen J, *et al*. Alterations and abnormal expression of A20 in peripheral monocyte subtypes in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(1): 341-48.
 25. Das T, Chen Z, Hendriks RW, Kool M. A20/Tumor Necrosis Factor α -Induced Protein 3 in Immune Cells Controls Development of Autoinflammation and Autoimmunity: Lessons from Mouse Models. 2018; 9: 104.
 26. Kurkó J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecs K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis- a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013; 45(2): 170-9.

27. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2020; 59(10):2661-70.
28. Zhang L, Yuan X, Zhou Q, Shi J, Song Z, Quan R, Zhang D. Associations Between TNFAIP3 Gene Polymorphisms and Rheumatoid Arthritis Risk: A Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2017;48(4): 386-92.
29. Shen N, Ruan Y, Lu Y, Jiang X, Sun H, Gao G, Nong L, Ren K. Three single nucleotide polymorphisms of TNFAIP3 gene increase the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget.* 2017;8(13): 20784-93.
30. Ciccacci C, Latini A, Perricone C, Conigliaro P, Colafrancesco S, Ceccarelli F, *et al.* TNFAIP3 Gene Polymorphisms in Three Common Autoimmune Diseases: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, and Primary Sjögren Syndrome- Association with Disease Susceptibility and Clinical Phenotypes in Italian Patients. *J Immunol Res.* 2019; 6728694: 1-6.
31. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, *et al.* The Association of a Nonsynonymous Single-Nucleotide Polymorphism in TNFAIP3 With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis in the Japanese Population. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2): 574-9.
32. Wang MJ, Yang HY, Zhang H, Zhou X, Liu RP. TNFAIP3 gene rs10499194, rs13207033 polymorphisms decrease the risk of rheumatoid arthritis. *Oncotarget.* 2016;7(50): 82933-42.
33. 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. *Human Genomics.* 2020;14(1):46.
34. Zhu L, Wang L, Wang X, Zhou L, Liao Z, Xu L, *et al.* Characteristics of A20 gene polymorphisms and clinical significance in patients with rheumatoid arthritis. *J Transl Med.* 2015;13(215): 1-10.

15. Anexos

 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD

 Dirección de Investigación y Enseñanza

Ciudad de México, 25 de octubre de 2021.
No. De Oficio: CI/305/2021.
Asunto: Carta de Aceptación.

Dra. Pamela Medina San Millán
Médico Residente
Presente

En relación al proyecto de tesis titulado "**Evaluación de variantes genéticas en TNFAIP3 y su relación con queratitis ulcerativa periférica en pacientes con artritis reumatoide**" con número de registro HJM 174/21-R bajo la dirección de la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos fue evaluado por el Subcomité para Protocolos de Tesis de Especialidades Médicas, quienes dictaminan su aceptación.

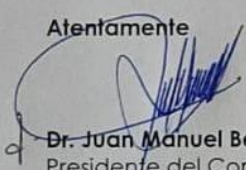
A partir de esta fecha se podrá dar inicio al proyecto de tesis.

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

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

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente




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

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

JMBL/smc

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





Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	29	JUNIO	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
No. de Registro del área de protocolos	Si	X	No	Número de Registro	HJM174/21-R
Título del Proyecto EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN TNFAIP3 Y SU RELACIÓN CON QUERATITIS ULCERATIVA PERIFÉRICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE					
Nombre Residente	PAMELA MEDINA SAN MILLAN				
Director de tesis	ROSA ELDA BARBOSA COBOS				
Director metodológico	ISELA MONTUFAR ROBLES				
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	ESPECIALIDAD	REUMATOLOGIA		
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)					
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGSCAN	PORCENTAJE	7%	
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO		
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO		
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO		
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO		
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI	X	NO		
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)					
Si	X	Comentarios			
No					

VoBo. SURPROTEM/DIRECCIÓN
DE INVESTIGACIÓN