

PROYECTO
SINDROME DE SJOGREN Y AUTOANTICUERPOS

Asociación de autoanticuerpos y biopsia de glándula salival con manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario.

Investigadores:
Carlos Alberto Agudelo
Julio César Martínez
Juan Camilo Castellanos

Tutor metodológico:
Daniel Buitrago
Julián Naranjo

Tutor temático:
Dr. Carlos Arteaga
Dra. Nancy Barrera

Universidad del Rosario
Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Asociación de autoanticuerpos y biopsia de glándula salival con manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario.

Instituciones participantes: Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem

Tipo de investigación: Estudio Observacional, descriptivo, transversal con componente analítico.

Investigador principal: Carlos Alberto Agudelo Cardona, Julio César Martínez

Investigadores asociados: Juan Camilo Castellanos

Asesor clínico o temático: Carlos Arteaga, Nancy Barrera.

Asesor metodológico: Daniel Buitrago, Julián Naranjo.

Asociación de autoanticuerpos y biopsia de glándula salival con manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario.

Introducción: El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente a glándulas exocrinas. El espectro compromete desde de un órgano específico hasta un proceso sistémico con manifestaciones extraglandulares (musculoesqueléticas, hematológicas, pulmonares, renales, dermatológicos y sistema nervioso). En ausencia de enfermedad autoinmune sistémica asociada se clasifican como con SS primario (SSp). Se planteó evaluar si los autoanticuerpos AntiRo 52, AntiRo 60, AntiLa, ANAs, FR IgA, IgG e IgM, anticuerpos anti alfa fodrina IgA e IgG, la biopsia de glándula salival menor están relacionados con expresiones clínicas del SSp.

Materiales y métodos: Se midieron los autoanticuerpos a 47 pacientes con SSp diagnosticado por criterios ACR/EULAR 2016. Se diligenció una encuesta por parte de los investigadores para evaluar datos sociodemográficos y se revisó la historia clínica electrónica del la Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem en Bogotá – Colombia para evaluar el compromiso extraglandular y la biopsia de glándula salival menor.

Resultados: Encontramos asociación de anticuerpos alfafodrina IgA (p:0.037) e IgG (p:0.01) con neuropatía y de anticuerpos alfafodrina IgA y antiRo 52 con compromiso pulmonar (p:0.014 y p: 0,031 respectivamente). Los anticuerpos AntiLA tienen asociación clínica con las manifestaciones hematológicas por leucopenia (p:0,011) linfopenia (p:0,023) y anemia (p: 0,09). No encontramos asociación de la biopsia de glándula salival menor y las manifestaciones extraglandulares del SSp.

Conclusiones: Estos hallazgos indican que un sistema inmune activado, reflejado por la hiperactividad de las células B, con formación de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia, se asocia con más manifestaciones sistémicas en pacientes con SSp.

Planteamiento del problema

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune caracterizada por síndrome seco dado por xerostomía y xeroftalmia pero puede asociarse a manifestaciones extra glandulares en diversos órganos o sistemas dentro de los cuales son relevantes las manifestaciones pulmonares, articulares, en piel, sistema nervioso central y periférico así como compromiso hematológico entre otros[1]. Sus criterios diagnósticos vigentes están dados por los criterios ACR/EULAR de 2016 en los cuales tiene en cuenta parámetros paraclínicos e histológicos y tienen como fin demostrar objetivamente la alteración exocrina de glándula lacrimal y salivar así como el compromiso a nivel histológico de la glándula lacrimal por un infiltrado inflamatorio linfocítico y su relación con un proceso inflamatorio sistémico dado principalmente por autoanticuerpos como lo es el anticuerpo Ro/SSA[2].

El Síndrome de Sjögren puede presentar positividad para otros autoanticuerpos como lo son AntiLa/SSB, ANA, anti alfa fodrina y factor reumatoide en su presentación primaria. Los pacientes con anticuerpos ANA y AntiRo/SSA positivo tienen mayor probabilidad de presentar compromiso extraglandular en el 88 y 57% respectivamente. Los anticuerpos AntiRo/SSA están relacionados con la presencia de artritis, leucopenia y compromiso de sistema nervioso central[3]. Los anticuerpos alfa fodrina tienen relevancia en el diagnóstico de síndrome de Sjogren en el contexto de negatividad del resto de autoanticuerpos[4].

Actualmente en Colombia no se cuentan con estudios que asocien la positividad de los marcadores previamente mencionados con las manifestaciones extra glandulares de la enfermedad; motivo por el cual se hace importante la caracterización del paciente con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario con manifestaciones extra glandulares y su relación con la medición de autoanticuerpos y poder predecir según el perfil inmunológico de los pacientes las manifestaciones sistémicas de la enfermedad

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se enfocó en evaluar los autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo 62, AntiLa, anticuerpos antinucleares, alfa fodrina y la biopsia de glándula salival en el síndrome de Sjögren primario y su relación con manifestaciones glandulares y extra glandulares de la enfermedad, ya que no hay estudios locales que reporten dicha asociación y que adicionalmente caractericen la población colombiana con dicha enfermedad. El alcance del estudio pretende que cuando a un paciente se le diagnostique síndrome de Sjogren, de acuerdo al perfil de autoanticuerpos pueda ser catalogado como un paciente con riesgo de presentar determinadas características clínicas y deba ser evaluado de una manera diferente con respecto a las manifestaciones que pueda presentar y así clasificar que pacientes deben tener un seguimiento más estricto y/o un tratamiento diferente de la enfermedad con relación a los pacientes que sólo presentan compromiso glandular.

MARCO TEORICO

El síndrome de Sjögren es una enfermedad de origen autoinmune que se asocia disfunción secretora de las glándulas exocrinas principalmente salivares y lacrimales. Clásicamente asociado al síndrome seco y se caracteriza por sequedad de los ojos (xeroftalmia) y la boca (xerostomía), los cuales se denominan síntomas SICCA. También puede existir resequedad en mucosa de la nariz, faringe, laringe y la vagina (1). Adicionalmente el síndrome de Sjögren puede presentar un compromiso extraglandular y sistémico involucrando la piel, articulaciones, pulmones, hígado, páncreas, tracto nefro urinario, sistema nervioso central, así como periférico y hematológico (2).

El síndrome de Sjögren primario se caracteriza por presentar criterios diagnósticos compatibles con la enfermedad en ausencia de otra enfermedad autoinmune como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerosis sistémica[5].

Epidemiologia

La epidemiologia varía entre regiones del mundo y los criterios diagnósticos que se utilicen. Según el estudio de prevalencia de la enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años la prevalencia estimada es el 0,08%[6]. En un metaanálisis, la tasa de prevalencia agrupada utilizada usando los criterios diagnósticos europeos propuestos en 1993 fue 12 veces más alta que los estudios que usaron criterios diagnósticos del grupo de consenso americano-europeo (AECG) de 2002[7], mientras la prevalencia agrupada reportada en estudios epidemiológicos basados en población fue ligeramente más baja que la calculada en la población total[7]. Recientemente en EE. UU se publicó un estudio basado en diagnóstico de síndrome de Sjögren primario el cual estima una prevalencia de 2.2 a 10.3 casos por 10.000 habitantes, el cual representaría 53.000 a 248.000 pacientes de todo el país[8]. En población europea y asiática por su parte la incidencia se ha reportado entre los 3 y 11 casos por 100.000 habitantes[9][10]. Afecta principalmente a las mujeres con una relación 9:1 y su incidencia máxima está aproximadamente a los 50 años de edad[5].

Patogénesis

La teoría del mecanismo fisiopatológico de la enfermedad actualmente aceptado es la "epitelitis autoinmune" sugiriendo que el principal daño es a nivel de las células epiteliales de las glándulas exocrinas, pero este se puede extender a epitelios de otros órganos. La característica histopatológica principal es la sialadenitis linfoepitelial, en la cual se evidencia infiltración linfocítica alrededor de los ductos, así como el acino las glándulas salivares[11]. De las células salivares se ha demostrado que estas poseen constitutivamente moléculas que inducen proliferación, diferenciación y reclutamiento y por ultimo activación de los linfocitos entre ellas el HLA1, superfamilia 5 del receptor TNF, también llamado CD 40 el cual

funciona como un co-estimulador de la presentación antigénica, también moléculas de adhesión celular y receptor FAS, siendo este último asociado con apoptosis mediada por TNF, entre otras lo cual permite la ampliación de la respuesta inmune mediada por linfocitos T y B mediante citoquinas y quimoquinas. Lo anterior sugiere que las células epiteliales actúan como presentadoras de antígenos atípicas y pueden activar una respuesta inmune innata, así como adquirida frente a la pérdida de la “auto tolerancia inmune”[1].

Existen alteraciones genéticas y epigenéticas que contribuyen a la pérdida de la auto tolerancia como son variedades de el HLA I y II, el uso de tabaco e incluso infecciones con virus como el EBV y el VHH 6[12].

Anticuerpos

Anticuerpos antinucleares

Los ANAs (anticuerpos anti nucleares) son autoanticuerpos específicos frente a componentes nucleares y citoplasmáticos. Son encontrados en la mayoría de los casos de Síndrome de Sjögren, no obstante, la positividad varía entre regiones. Por ejemplo, en China y Grecia se ha demostrado positividad de estos en más del 90% de los casos confirmados de síndrome de Sjögren, no obstante en España una cohorte demostró positividad de estos solo en el 74% de los casos confirmados (***) . En Colombia no se cuentan con datos de inmuno tipificación del Síndrome de Sjögren, pero un gran estudio de tipificación de todos los continentes documentó que los ANAs en población latina son positivos en el 76.4%[13]. La limitación con dichos anticuerpos es que pueden ser positivos en otras enfermedades como hepatopatías autoinmunes y el lupus eritematoso sistémico (1). La positividad se asocia en gran medida a enfermedad sistémica y mayor actividad de la misma cuando su título es mayor a 1/320[14].

En una cohorte de 335 paciente se evaluó la relación de los ANA positivos frente a ANA negativos encontrando alta prevalencia de fiebre (8 vs 0%, $p=0.032$), adenopatías (8 vs 0%, $p=0.032$), fenómeno de Raynaud (13 vs 2%, $p=0.001$). Cuando el punto de corte de los ANA fue 1/80, la anemia fue (27 vs 16% $p=0.017$) y leucopenia (21 vs 7%, $p=0.006$)[15]. En otras características clínicas la presencia de ANA no fue estadísticamente significativo frente a la ausencia de ello, caso del compromiso articular (35 vs 32% $p=0.649$), Compromiso pulmonar (10 vs 9% $p=0.814$), vasculitis cutánea (12 vs 4% $p=0.060$), neuropatía periférica (7 vs 7% $p= 1.000$) y compromiso renal (4 vs 2% $p=0.699$)[15]. También en los países bajos se realizó una cohorte con 110 pacientes en la que se evaluaron la prevalencia de anticuerpos positivos o negativos y algunas manifestaciones clínicas. Encontrando solo en la polineuropatía títulos de ANAS positivos 21.7% vs 3.8% $p < 0.05$). y curiosamente mayor compromiso pleuro pulmonar en paciente con ANA negativos frente a positivos (23.13% vs 8.4% $p= > 0.05$)[14][14].

Anti Ro/SSA y Anti La/SSB

Los anticuerpos Anti Ro/SSA son un tipo de anticuerpo antinuclear que están dirigidos contra 2 proteínas: Ro52 y Ro60 las cuales están asociadas con moléculas de RNA pequeño (sRNA)[3]. Anti La/SSB se dirigen contra la proteína La/SSB la cual está relacionada con el metabolismo de RNA incluyendo moléculas de RNA asociadas a unión viral (1). Tienen una baja sensibilidad (33 a 46%) pero una especificidad del 100%[16] (18). La positividad de los anti Ro/SSA entre el 55.3% y el 86% de la población en los 5 continentes, siendo mayor en población asiática, en población latina se detectan en el 77.3% de los casos de Síndrome de Sjögren[13].

En la cohorte de Brito Zeron de 2006 se documentó que los Anti Ro / Anti La se correlacionan con parotidomegalia (27 vs 15% $p=0.006$), adenopatías (12% vs 3 % $p=0.002$), fenómeno de Reynaud (20 vs 8% $p=0.003$), biopsia de glándula salival positiva (93 vs 71% $p=0.003$) y citopenias (60% vs 27% $p < 0.001$)[15].

En pequeñas cohortes descritas se ha documentado positividad de anticuerpos Ro 52 en el 79% de los casos con SSp y hasta un 81% de Ro 60. Se ha documentado importancia clínica de estos 2 anticuerpos en bloqueo congénito de hijos de mujeres con patología autoinmune[16].

No se encuentran estudios que asocien estos anticuerpos a manifestaciones extra glandulares o severidad de las mismas en SSp, Sin embargo un estudio realizado en pacientes con poliautoinmunda documentó que los anticuerpos Ro 52 se presentan en un 29% y Ro 60 en un 19% de paciente y el OR de Ro 52 para fibrosis pulmonar en esta población fue de 4.4 (CI 95% 1.8, 10.3), sugiriendo que pueden tener alguna relación con enfermedad pulmonar en población con enfermedad poli autoinmune[17].

Factor reumatoideo

El factor reumatoide (FR) es un anticuerpo dirigido contra la fracción cristalizante de la inmunoglobulina G, puede ser encontrado hasta en un 50% de los pacientes con la SSP, se asocian a la mayoría de características clínicas, patológicas y de laboratorio. Dado que poseen baja especificidad y se encuentran con bastante frecuencia en otras enfermedades no se incluyen en los criterios clasificatorios diagnósticos[18].

Anticuerpos anti Alfa fodrina:

La fodrina es una proteína del citoesqueleto que se liga a la actina. Tiene dos heterodímeros uno a de 240 KD y uno b de 235 KD. En 1997 Haneji detectó que los anticuerpos anti alfa fodrina eran específicamente expresados en lesiones de la glándula salival y tenían una alta sensibilidad (96%) para el diagnóstico de síndrome

de Sjögren[19]. No obstante evidencia más reciente ha documentado que tanto la sensibilidad como la especificidad son bajas. En el meta análisis de Hu et al, que incluye 33 estudios se encontró una sensibilidad de 39.3% y una especificidad del 83%[20].

Manifestaciones clínicas

A parte de los síntomas SICCA (Queratoconjuntivitis seca y xerostomía) el síndrome de Sjögren presenta una gran cantidad de manifestaciones clínicas extra glandulares las cuales se mencionan a continuación[21]:

Piel:

- Purpura (10-15%) a menudo relacionadas con crioglobulinemia
- Eritema anular (lesiones fotosensibles eritematosas asociadas a bordes indurados) (5-10%)

Articulaciones

- Artritis no erosiva simétrica (15-30%)

Cardiovasculares

- Fenómeno de Raynaud (18-37%)
- Pericarditis (<5%)
- Disfunción autonómica
- Bloqueo atrio ventricular fetal hijos de madres con Anti Ro/SSA

Hígado

- Cirrosis biliar primaria (3-8%)
- Hepatitis autoinmune (<5%)

Páncreas

- Pancreatitis recurrente (<5)

Nefro urológico

- Acidosis tubular renal (5%)

- Glomerulonefritis (<5%)
- Cistitis intersticial (<5%)
- Cólico renal secundario a litiasis (<5%)

Nervios periféricos:

- Polineuropatía mixta (5-10%)
- Neuropatía sensitiva pura (5%)
- Mono neuritis múltiple(5%)
- Neuropatía de fibra pequeña (<5%) (electromiografía negativa, diagnóstico por biopsia)

Sistema nervioso central

- Lesiones de sustancia blanca (esclerosis múltiple like) (<5)
- Compromiso de pares craneales (V, VII y VIII) (7%)
- Mielitis (<5%)

Tiroides

- Tiroiditis autoinmune (14-33%)

Hematológico

- Anemia hemolítica autoinmune (<5%)
- Trombocitopenia (<5%)
- Linfoma de células B (5-10%) (principal causa de muerte)

Generales:

- Fatiga
- fiebre

Pulmón[22]

Vía aérea

- Tos (41-61%)
- Hiperreactividad bronquial (42-60%)

- Bronquiolitis (12-24%)
- Bronquiectasias (7-54%)
- Infecciones pulmonares (10-35%)

Enfermedad pulmonar intersticial

- Neumonía intersticial no específica (45%)
- Neumonía intersticial usual (16%)
- Neumonía intersticial linfocítica
- Neumonía organizativa (11%)

Otras:

- Linfoma pulmonar
- Amiloidosis pulmonar
- Hipertensión pulmonar y embolismo

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos actuales dado por ACR/EULAR 2016[2] son:

- Biopsia glándula salivar labial con sialoadenitis linfocítica focal y score de campo de ≥ 1 campo/4mm² (3 puntos)
- AntiRo/SSA positivo (3 puntos)
- Prueba de tinción ocular ≥ 5 (o van Bijsterveld score ≥ 4) en al menos un ojo (1 punto)
- Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 minutos en al menos un ojo (1punto)
- Tasa de flujo salivar total no estimulado ≤ 0.1 ml/ minuto (1 punto)

La clasificación de síndrome de Sjögren primario (SS) aplica para cualquier individuo quien cumpla criterios de inclusión, no tiene criterios de exclusión y tiene un puntaje mayor de 4 de los 5 criterios previamente mencionados.

Criterios de exclusión

- Historia de tratamiento con radiación en cabeza y cuello
- Infección activa por virus de hepatitis C (con PCR positiva)
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Sarcoidosis
- Amiloidosis
- Enfermedad injerto contra huésped
- Enfermedad relacionada con IgG4

OBJETIVOS:

Objetivo general:

Explorar la relación de autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo 62, AntiLa, anticuerpos antinucleares (ANA), alfa fodrina y la biopsia de glándula salival en el SSp con manifestaciones glandulares y extra glandulares de la enfermedad.

Objetivos específicos:

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con SSp
- Describir la presencia de condiciones como hipotiroidismo, déficit de vitamina D, y enfermedades neoplásicas.
- Describir la presencia y niveles de los autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo62, AntiLa, anticuerpos antinucleares (ANA), alfa fodrina y los hallazgos de la biopsia de glándula salival

Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación de autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo 62, AntiLa, anticuerpos antinucleares (ANA), alfa fodrina y la biopsia de glándula salival en el síndrome de Sjögren primario (SJ) con manifestaciones glandulares y extra glandulares de la enfermedad?

Métodos

Diseño: Estudio Observacional, descriptivo, transversal.

Población de Estudio

Población del instituto de reumatología Fernando Chalem que cumple criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión

1. Adultos mayores de 18 años de edad.
2. Pacientes con diagnóstico de SSp de acuerdo a los criterios del ACR/EULAR 2016.
3. Firma de consentimiento informado y acudir al instituto para valoración y toma de muestras.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con otras enfermedades autoinmunes.
2. Pacientes que estén participando en otros protocolos de investigación
3. Pacientes con antecedente de linfoma tratado o activo
4. Diagnóstico de hepatitis C

Selección de la Muestra

No se calculó un tamaño de muestra, se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

El estudio se realizó en la población de pacientes diagnosticados con SJ quienes asistieron a consulta a la Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem en la ciudad de Bogotá, Colombia. Se revisó la base de datos de la Fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem de manera retrospectiva y se buscaron pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario de acuerdo a los criterios ACR/EULAR 2016.

Variables

	Nombre	Tipo	Naturaleza - Escala	Unidad de medida categorías
1. Datos de identificación	DOCUMENTO	Numérico	Discreta	No aplica
	NOMBRE	Alfanumérico	Nominal	No aplica

	APELLIDO	Alfanumérico	Nominal	No aplica
	EDAD	Alfanumérico	Continua	Escriba el número en años
	GENERO	Alfanumérico	Nominal	1= Femenino, 2= Masculino
	ESCOLARIDAD	Alfanumérico	Ordinal	1= primaria 2= Bachillerato 3= tecnico 4= universitari o 5= Especialista 6= sin estudios
	SÍNTOMAS INICIALES	Alfanumérico	Continua	año de inicio de los síntomas en año.
	TIEMPO DX	Alfanumérico	Continua	meses
	EDAD_DX	Alfanumérico	Continua	años
	SÍNTOMAS INTRAGLANDULARES	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	SÍNTOMAS EXTRAGLANDULARES	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	AMBAS	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	NINGUNA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
2.Variables compromiso Glandular	XEROFTALMIA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	XEROSTOMIA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No

3.Variables compromiso extra glandular	LEUCOPENIA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	ANEMIA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	LINFOPENIA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	GAMAPATIA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	ARTRITIS	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	ALTRALGIAS	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	COM_PULM	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	NEUROPATIA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	COMPROMISO SNC	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
4.Otras enfermedades asociadas	HIPOTIRODISM O	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	DEF_VITD	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	CANCER	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	AUTOINMUNE	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	AR	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	LES	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No

	ESCLERODERMA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	OSTEOARTROSIS	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
	FIBROMIALGIA	Numérico	Nominal	1= Si presenta, 2= No
5.Paraclínicos	ALFAFODRIN IgA	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	ALFAFODRIN IgG	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	ANAS	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	ANAS CUALI	Numérico	Ordinal	dilución
	PATRONES	Alfanumérico	Ordinal	Patrón
	FR	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	RO 52	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	RO 60	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	RO	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	LA	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	SM	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	RNP	Numérico	Nominal	1= positivo 2= Negativo
	BIOPSIA	Alfanumérico	Ordinal	1= grado I 2= Grado II, 3= grado III 4= Grado IV

				en la escala Chishol Mason
--	--	--	--	-------------------------------------

Recolección de la Información

Desarrollo de Instrumentos de Recolección

Se utilizó una base de datos en Excel 10 con sus respectivas convenciones para recolectar la información. En una hoja diferente de la base de datos, se establecieron y se definieron todas las variables que se tomaron para desarrollar la pregunta de investigación. El diligenciamiento estuvo a cargo de los investigadores.

Recolección de la información:

Los pacientes seleccionados que cumplan los criterios de inclusión fueron contactados para ofrecerles la participación en el protocolo y se citaron para firma de consentimiento informado, realizar toma de muestras y la aplicación de la encuesta en donde se recolectó la información correspondiente a la enfermedad del paciente.

Se obtuvo información de 3 fuentes.

1. Historia clínica de la fundación Instituto de Reumatología Fernando Chalem: Datos sociodemográficos de los pacientes, variables de compromiso glandular y extraglandular, otras enfermedades y tratamiento. Con esta información se validó si el paciente cumple los criterios para ingresar al estudio y posteriormente ser citado para invitarlo a participar del protocolo de investigación y posteriormente evaluar las siguientes dos fuentes de información.

2. Encuesta realizada por investigador (anexo 2): El investigador realizó al sujeto encuesta para completar la información sociodemográfica, variables de compromiso glandular y extraglandular, otras enfermedades y tratamiento, el cual se usó para el diligenciamiento de la base de datos.

Se realizó una prueba piloto con 8 pacientes con el fin de evaluar las fortalezas y debilidades del instrumento y con ello se definieron modificaciones por parte de los investigadores

3. Muestras de laboratorio: Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y desearon participar en el estudio, se citaron para diligenciamiento de consentimiento informado y toma de las muestras de sangre con el posterior análisis de laboratorios.

Procedimientos logísticos

Los investigadores sometieron el protocolo al comité de ética médica de la Universidad del Rosario con su respectiva aprobación. Se convocó a los investigadores al número de reuniones necesarias para analizar y realizar los

cambios necesarios al protocolo con el fin de obtener resultados más precisos y válidos.

Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis univariado para describir la población en estudio. Las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias; las variables cuantitativas continuas, con pruebas de normalidad, principalmente la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos paramétricos se expresaron como medias y desviación estándar (DE) y los datos no paramétricos se describirán como medianas y rangos intercuartiles (IQR).

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado para buscar una medida de asociación teniendo en cuenta la presencia de compromiso glandular y extraglandular como la variable dependiente con la presencia de auto anticuerpos. Se evaluó además la relación del pico de incidencia de la enfermedad con presencia de auto anticuerpos mediante la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher (según sea el caso), cuando la variable independiente fue dicotómica. Se consideró como significancia estadística una $p < 0,05$. Todos los análisis fueron realizados mediante el sistema operativo Stata/SE 14.0

Financiación: Los kits para los autoanticuerpos fueron suministrados por el laboratorio AESKU GROUP.

Los recursos necesarios para la toma de la muestra (Auxiliar de bacteriología, torniquete, jeringas, apósitos y tubos de ensayo) y el procesamiento de las muestras por parte del laboratorio clínico (Bacteriología) fueron financiados por el instituto de reumatología Fernando Chalem.

Aspectos éticos

De acuerdo a la normatividad legal vigente del país para la investigación en salud (resolución 8430 de 1993) Este protocolo fue sometido a al comité de ética en investigación de la Universidad del Rosario, Sala de ciencias de la vida, para su aprobación. Se aplicó consentimiento informado mediante el cual el sujeto de investigación o en su caso, su representante legal, autorizó su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a que se sometió, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Este estudio se realizó puramente con fines académicos. No se ofreció ningún tipo de compensación económica al participante.

PRESUPUESTO:

CONCEPTO	TIEMPO (meses)	VALOR/UNIDAD	UNIDADES	TOTAL/PESOS
1. Kits de autoanticuerpos	4	200.000	180	36.000.000
2. Investigador principal. Toma y procesamiento de muestras (escritura protocolo, artículo final)	12	5.000.000	2	10.000.000
3. Insumos laboratorio clínico para toma y procesamiento de muestras	4	10.000.000	180	10.000.000
4. Investigador secundario (búsqueda de literatura, revisión de HC, escritura marco teórico)	12	2.500.000	2	5.000.000
5. Papelería (fotocopias de artículos, cartas, tinta impresora, protocolos en borrador y definitivo)	1	1.800.00	1	1.000.000
TOTAL				62.000.000

CRONOGRAMA

Actividad - Fecha	Agosto a diciem bre 2018	Diciembre 2018 a febrero	Enero a julio 2019	Julio a septiembr e 2019	Septie mbre a octubre 2019	Octub re a novie mbre 30 2019
Presentación, aprobación y correcciones al protocolo	X					
Elaboración base de datos en excel	x					
Presentación comité de ética		X				
Revisión de HC y toma de muestras			X			
Análisis de datos				X		
Preparación del documento final y presentación de resultados					X	
Correcciones finales y entrega del documento						X

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas:

Se evaluó la base de datos del instituto de Reumatología Fernando Chalem, 88 pacientes cumplían los criterios de inclusión. Acudieron a toma diligenciamiento consentimiento informado, cuestionario de enfermedad y toma de muestra 47 pacientes.

La mediana de edad fue de 55.7 años y del momento diagnóstico fue a los 49,3 años, 43 (91.49%) fueron mujeres y 4 (8.51%) fueron hombres (tabla 1). Se comparó el perfil de autoanticuerpos del síndrome de sjogren con hombres y mujeres sin encontrar relaciones significativas estadísticamente (tabla 2).

El inicio de los síntomas fue compromiso ocular, en mucosas y artralgias en el 40,43%, 34.4% y 25.53% de los casos respectivamente. El compromiso glandular más frecuente fue a nivel ocular (87.23%), seguido del oral (76,6%). El 72% de los pacientes presentaron compromiso extraglandular, el más frecuente fue gammapatía (monoclonal y policlonal) en el 34%, seguido por la leucopenia (27.66%) y la artritis (27.66%). EL subtipo histológico de la biopsia de glándula salival más frecuente fue el grado III de Chisholm Mason.

Síndrome de Sjogren y condiciones asociadas:

En la muestra estudiada 19.15% presentaron hipotiroidismo y el 17.02% déficit de vitamina D. No encontramos paciente con enfermedades neoplásicas asociadas al momento de la evaluación. (tabla 1)

Tabla 1- Características sociodemográficas	
Edad (años +/- sd)	55.7 +/- 13
Tiempo de diagnóstico (años +/- sd)	49.31 +/- 11.11
Sexo femenino (%)	43 (91.49%)
Sexo masculino (%)	4 (8.51%)
Inicio de los síntomas (no./total no. (%))	
Ocular	19/47 (40.43%)
Xerostomía	16/47 (34.40%)
Artralgias	12/47 (25.53%)
Tiempo de diagnóstico (años +/- sd)	49.31 +/- 11.11
Compromisos glandular (no./total no. (%))	
Compromiso ocular	41/47 (87.23%)
Compromiso oral	36/47 (76.6%)
Compromiso extraglandular (no./total no. (%))	
Artritis	13/47 (27.66%)
Sistema nervioso	2/47 (4.26%)
Sistema nervioso central	1/2 (50%)
Polineuropatía	1/2 (50%)
Púrpura palpable	3/47 (6.38%)
Nefropatía	2/47 (4.26%)
Nefritis tubulo intersticial	2/2 (100%)
Pulmonar	5/47 (10.64%)
Bronquiectasias	2/5 (40%)
Neumonía intersticial linfoide	1/5 (20%)
Nódulo pulmonar	2/5 (40%)
Hematológico:	
Linfopenia	9/47 (19.15%)
Leucopenia	13/47 (27.66%)
Anemia	2/47 (4.26%)
Gammapatía	16/47 (34.04%)
Policlonal	8/16 (50%)
Monoclonal	8/16 (50%)
Biopsia glandula salival menor - Chisholm Mason (no./total no. (%))	
Clase II	3/47 (6.38%)
Clase III	27/47 (57.45%)
Clase IV	17/47 (36.17%)
Otras enfermedades asociadas	
Hipotiroidismo	9/47 (19.15%)

Anticuerpos	Hombres (4/47)	Mujeres (43/47)	p
Anticuerpos antinucleares (n=47)	2 (50%)	33 (77%)	0,241
Factor reumatoideo IgA (n=47)	2 (50%)	22 (51%)	0,965
Factor reumatoideo IgG (n=47)	2 (50%)	21 (48%)	0,965
Factor reumatoideo IgM (n=47)	2 (50%)	21 (48%)	0,965
Anti alfafodrina IgA (n=47)	1 (25%)	8 (18.6%)	0,756
Anti alfafodrina IgG (n=47)	1 (25%)	3 (6.98%)	0,217
Anti Ro52 (n=47)	2 (50%)	28 (65.15%)	0,547
Anti Ro60 (n=47)	1 (25%)	23 (53.49%)	0,276
AntiLa (n=47)	0 (0%)	11 (25.58)	0,248

Presencia y niveles de anticuerpos

Los anticuerpos más encontrados en la población fueron los anticuerpos antinucleares (ANA) en el 74%, y de ellos el patrón observado más frecuentemente fue el moteado fino por la nueva clasificación de ANA.

El subtipo de factor reumatoideo más prevalente fue el IgA y el subtipo más frecuente de los anticuerpos anti alfafodrina fue la IgA. El AntiRo 52 se encontró con más frecuencia que el AntiRo60. El valor de los anticuerpos y el rango intercuartil se encuentran descritos en la tabla 3.

Anticuerpo	Positivos	Mediana - Rango IC
ANA	35/47 (74,5%)	-
Moteado fino (AC-4)	30/35 (85,7%)	-
Moteado Grueso (AC-5)	3/35 (5,71%)	-
Centrómero (AC-3)	1/35 (2,85%)	-
Nucleolar homogéneo (AC-0)	1/35 (2,85%)	-
Factor reumatoideo IgA	24/47 (51.06%)	19,4 +/- 161,78
Factor reumatoideo IgG	23/47 (48.94%)	16,2 +/- 67,48
Factor reumatoideo IgM	23/47 (48.94%)	19,5 +/- 130,17

Anticuerpos Antipeptido Citrulinado Ciclico (Citrulina)	0/47	0,51 +/- 0,57
Anti Alfa Fodrina IgA	9/47 (19.15%)	6,7 +/-6,5
Antis Alfa Fodrina IgG	4/47 (8.51%)	3 +/-3,9
AntiRo 52	30/47 (63.83%)	300 +/-298,3
AntiRo 60	24/47 (51.06%)	22 +/- 205,1
AntiLa	11/47 (23.4%)	2,8 +/-12,7
AntiDNA	0/47	0,56 +/-0,64
Antihistonas	0/47	0,24 +/-0,27
AntiSm	0/47	0 +/-0,1
AntiPCNA	0/47	0 +/-0,07
AntiRibosoma	0/47	0 +/-0,0
AntiScl 70	0/47	0 +/-0,0
AntiRNP	0/47	1 +/-0,0
AntiJo1	0/47	0 +/-0,09
AntiMi2	0/47	0,08 +/-0,12

Se evaluó el perfil de anticuerpos antes y después del pico de incidencia de la enfermedad (50 años) y se encontró que a edades más tempranas son más seropositivos, con mayor carga de autoanticuerpos antinucleares y antiRo52. (tabla 4)

Anticuerpos	Inicio antes de 50 años (n:21)	Inicio después de 50 años (n:26)	p
Anticuerpos antinucleares	90,1%	61,5%	0,024
Factor reumatoideo IgA	66,6%	38,4 %	0,054
Factor reumatoideo IgG	61,9%	38%	0,11
Factor reumatoideo IgM	57,14 %	42,3 %	0,312
Anticuerpos AlfaFodrina IgA	14,2 %	23%	0,44
Anticuerpos AlfaFodrina IgG	9,5%	7,6%	0,82
AntiRo 52	80,9%	50%	0,028
AntiRo 60	61,9%	42,3%	0,181

AntiLa	28,5%	13,88%	0,45
--------	-------	--------	------

Relación de autoanticuerpos con manifestaciones glandulares y extraglandulares

Entre los diferentes autoanticuerpos estudiados, no se encontró relación con las manifestaciones glandulares. Con respecto a la afectación extraglandulares la polineuropatía se relacionó de manera significativa con Anticuerpos alfafodrina IgA (p:0.0378) e IgG (p:0.01).

En el compromiso pulmonar se encontró correlación significativa con Anticuerpos alfafodrina IgA (p:0.014) y AntiRo 52 (p: 0.031)

Los anticuerpos anti La presentaron correlación significativa con manifestaciones como linfopenia(p: 0.011), leucopenia y anemia. Según los criterios clasificatorios se tomó el resultado de biopsia Chisholm Mason III y IV como positivas las cuales fueron positivas en 44/47 de los pacientes, se comparó con las Clase II, sin encontrar relación estadística con los autoanticuerpos.

	ANA (35/47)	FR IgA (24/47)	FR IgG (23/47)	FR IgM n:23/47)	Ac AF IgA (n:9/47)	Ac AF IgG n:4/47)	AntiRo 52 (n:30/47)	AntiRo 60 (n:24/47)	AntiLa (n:11/47)
Compromiso ocular n:41/47	31 (75,6)	22 (53,6)	21 (51,2)	20 (48,7)	8 (19,5)	3 (7,3)	27 (65,8)	22 (53,6)	10 (24,3)
Compromiso oral n: 36/47	27 (75)	19 (52,7)	19 (52,7)	18 (50,0)	8 (22,)	3 (8,3)	22 (61,1)	19 (52,7)	9 (25,0)
Artritis n: 13/47	9 (69,2)	7 (53,8)	7 (53,8)	6 (46,1)	2 (15,3)	2 (15,3)	8 (61,5)	5 (38,4)	2 (15,3)
Polineuropatía n: 1/47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100) *	1 (100) *	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Púrpura palpable n:3/47	2 (66,6)	2 (66,6)	2 (66,6)	2 (66,6)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66,6)	2 (66,6)	1 (33,3)

Compromiso renal 2/47	2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	1 (50)	1 (50)
Compromiso Pulmonar 5/47	2 (40)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	3 (60) [*]	0 (0)	1 (20) [*]	1 (20)	1 (20)
Linfopenia 9/43	7 (77,7)	5 (55,5)	5 (55,5)	4 (44,4)	1 (11,1)	0 (0)	7 (77,7)	6 (66,6)	5 (55,5) [*]
Leucopenia 13/43	11 (84,6)	8 (61,5)	8 (61,5)	7 (53,8)	3 (23,0)	1 (7,6)	11 (84,6)	9 (69,2)	6 (46,1) [*]
Anemia 2/43	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	2 (100) [*]
Gamapatía 16/47	13 (81,2)	10 (62,5)	9 (56,2)	9 (56,3)	2 (12,5)	0 (0%)	13 (81,2)	11 (68,7)	5 (31,2)
Biopsia de glandula salival Clase III y IV (n:44)	32 (72,7)	22 (50)	21 (47,73)	21 (47,7)	9 (20,4)	4 (9,0)	28 (63,1)	22 (50)	10 (22,7)

*Valores de p <0,05

ANA: Anticuerpos antinucleares, FR: factor reumatoideo, AC AF: anticuerpos anti alfafodrina

DISCUSION

En el presente estudio se caracterizó la población y se evaluó la asociación clínica con un perfil completo de autoanticuerpos en el SSp dn un centro de referencia de enfermedades reumatológicas. Se encontró una edad de diagnóstico de 49 años, edad de diagnóstico similar a lo encontrado en series internacionales[9][13][10][23]. La relación mujer a hombre fue de de 11/1, similar a datos previamente publicados[24] y la cual puede ser explicada a debido a que en el contexto de las influencias genéticas, epigenéticas y ambientales, la rápida disminución de los niveles de estrógenos antes de la menopausia conduce a una reducción de viabilidad de las células glandulares[12]. La muerte de las células glandulares a través de la apoptosis/necrosis proporciona autoantígenos para su presentación al sistema inmune para promover la enfermedad autoinmune. Al mismo tiempo, los efectos protectores de los niveles más altos de estrógenos sobre la inflamación desaparecen, lo que permite una mayor activación de las vías inmunes innatas[11]

Es conocido que el SSp es una enfermedad sistémica compleja con un amplio espectro de manifestaciones extraglandulares, las cuales en la población estudiada se encuentran en el 72% y es mayor de lo reportado en la literatura[25][13].

La manifestación extraglandular más frecuente fue la gamapatía, encontrada en el 34%, siendo el 50% monoclonal. La gamapatía es clásicamente reportada en el SSp y puede encontrarse entre el 22% y el 49% de los casos y se ha considerado

marcador directo de activación de linfocito B y propuesto como predictor del desarrollo de neoplasias hematológicas como linfoma y mieloma múltiple[26], sin embargo en el estudio no se detectaron neoplasias al momento de la evaluación. La segunda manifestación más frecuente fue la leucopenia (27,6%), cohortes previamente publicadas las reportan entre el 9% y el 16% [25] de los casos, sin embargo se tratan de estudios europeos con amplias diferencias poblacionales.

Las manifestaciones pulmonares asociadas a síndrome de Sjögren son diversas y se presentan entre el 11% y el 29%[27] de acuerdo a la población estudiada. Si bien la más frecuente es la enfermedad intersticial[27][9][14], en nuestro estudio encontramos el nódulo pulmonar solitario (40%) y las bronquiectasias (40%) como la principal manifestación, descritas previamente en el estudio de Lohrman et al y Gardiner et al[28], [29]

El resto de las manifestaciones extra glandulares se encontraron en menos del 10% y están dadas por compromiso del sistema nervioso (4.26%) y nefropatías (4,26%), acorde a lo reportado previamente en otras cohortes[30].

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en el 77% de los casos, encontrando datos similares reportados en la cohorte de Brito-Zero en los cuales son positivos en un 74% en población de América del sur[13].

Se encontró el FR positivo en el 50% de los pacientes y no se presentó diferencia entre hombres y mujeres. Estos datos difieren de una cohorte española en la cual evalúan perfiles serológicos entre hombre y mujeres, encontrando positividad para el factor reumatoideo en 46.4% de los hombres y tan solo 28.5% en mujeres ($p=0.04$)[31].

No se encontraron diferencias con los isotipos del factor reumatoide IgA, IgG, e IgM, contrario a estudios previos que han mostrado que la IgA para factor reumatoideo presenta una mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de SSp y está asociado con xerostomía, baja tasa de flujo salival no estimulado y anticuerpos antinucleares[18].

Los anticuerpos antifodrina IgA e IgG se encontraron positivos en el 19.15% y 8.51% de los casos. No encontramos trabajos que analicen la prevalencia de estos autoanticuerpos en el SSp. En un metaanálisis se han encontrado como marcador diagnóstico con una baja sensibilidad y alta especificidad.[20]

En nuestro estudio encontramos asociación de anticuerpos alfafodrina IgA ($p:0.0378$) e IgG ($p:0.01$) con neuropatía y de anticuerpos alfafodrina IgA con compromiso pulmonar ($p:0.014$). La asociación clínica de anticuerpos alfafodrina han variado, Willeke et al reportaron asociación con parotiditis en una cohorte de 62 pacientes (17), Goëb et al no encontraron relación de los autoanticuerpos alfafodrina con la actividad clínica.[32].

Los autoanticuerpos contra antígenos recombinantes Ro52 y Ro60 se encontraron positivos en el 63,8 y 51% respectivamente. Almagro et al en una cohorte española encontraron asociación de estos autoanticuerpos con xerostomía[33], en

nuestro estudio no encontramos dicha asociación pero sí relación de AntiRo 52 con compromiso pulmonar ($p:0,031$), lo que sugiere que dichos anticuerpos ayudan a realizar el diagnóstico en SSp y están relacionados con las manifestaciones extraglandulares.

Los anticuerpos antiLa han sido retirado de los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2016 para el diagnóstico del SS, en nuestro estudio se encuentran positivos en el 23,4%, menor que en lo reportado en una cohorte española y en una holandesa[14][27] [31] y tienen asociación clínica con las manifestaciones hematológicas, leucopenia ($p:0,011$) linfopenia ($p:0,023$) y anemia ($p: 0,09$). Por lo que estamos de acuerdo con su exclusión como criterio clasificatorio, pero tiene un papel importante en predecir el compromiso de órgano justificando su medición de forma rutinaria.

El pico de incidencia de la enfermedad ha sido reportado sobre los 50 años de edad. Al comparar la presencia de anticuerpos antes y después de dicha edad, se encontró que los pacientes menores de 50 años presentaron mayor carga de autoanticuerpos ANAs, factor reumatoide IgA y AntiRo 52. Datos similares se han reportado en una de las mayores cohortes realizadas en población española donde la instauración temprana de síntomas (< de 35 años) se asoció a mayor positividad de autoanticuerpos ANAs (85%), Ro/SS-A (68%) La SS-B (32%) y factor reumatoide (53%)(14)

Conclusiones:

Se han realizado enormes esfuerzos en investigación para realizar una fenotipificación de los pacientes con SSp que permitan mejorar la evaluación, seguimiento y tratamiento de los pacientes con resultados controvertidos. Nuestro estudio sugiere que la presencia de anticuerpos antiLa puede asociarse a manifestaciones hematológicas, los anticuerpos anti alfafodrina y anti Ro 52 con manifestaciones pulmonares y que los pacientes menores de 50 años tienen mayor carga de autoanticuerpos. La presencia de autoanticuerpos e hipergammaglobulinemia son el resultado de la alteración de la regulación de las células T y B, y creemos que este proceso desregulado es el responsable del compromiso extraglandular en el SSp. No encontramos asociación de la biopsia de glándula salival menor y las manifestaciones extraglandulares del SSp. No obstante estos datos debe ser revisados con cuidado dado que las observaciones presentadas en la presente cohorte son insuficientes para representar la población colombiana y latinoamericana. Se requieren estudios multicéntricos para poder establecer el papel de los distintos autoanticuerpos en las el compromiso extraglandular en el SSp.

Agradecimientos:

Agradecemos al laboratorio AESKU group por la donación de los kits de autoanticuerpos y al laboratorio de la Fundación Instituto de Reumatología e inmunología Fernando Chalem en Bogotá – Colombia por la toma y procesamiento de las muestras.

- [1] P. Brito-Zerón *et al.*, “Sjögren syndrome,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 2, p. 16047, Jul. 2016.
- [2] C. H. et al. Shiboski, “2016 Classification Criteria for primary Sjögren’s Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts.,” *Accept. Publ. Ann. Rheum. Dis. Arthritis Rheum.*, vol. 69, no. 1, pp. 35–45, 2016.
- [3] E. Ben-Chetrit, “The molecular basis of the SSA/Ro antigens and the clinical significance of their autoantibodies,” *Rheumatology*, vol. 32, no. 5, pp. 396–402, 1993.
- [4] S. Yavuz, E. Toker, M. Bicakcigil, G. Mumcu, and S. Cakir, “Comparative analysis of autoantibodies against α -fodrin in serum, tear fluid, and saliva from patients with Sjögren’s syndrome,” *J. Rheumatol.*, vol. 33, no. 7, pp. 1289–1292, 2006.
- [5] X. Mariette and L. A. Criswell, “Primary Sjögren’s syndrome,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, no. 10, pp. 931–939, 2018.
- [6] C. González *et al.*, “Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años,” *Rev. Colomb. Reumatol.*, vol. 25, no. 4, pp. 245–256, 2018.
- [7] B. Qin *et al.*, “Epidemiology of primary Sjögren’s syndrome: A systematic review and meta-analysis,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 74, no. 11, pp. 1983–1989, 2015.
- [8] G. Maciel, C. Crowson, E. Matteson, and D. Cornec, “FRI0278 Prevalence of primary sjÖgren’s syndrome in a population-based cohort in the united states,” vol. 69, no. 10, p. 591.2-591, 2017.
- [9] M. Kvarnström, V. Ottosson, B. Nordmark, and M. Wahren-Herlenius, “Incident cases of primary Sjögren’s syndrome during a 5-year period in Stockholm County: A descriptive study of the patients and their characteristics,” *Scand. J. Rheumatol.*, vol. 44, no. 2, pp. 135–142, 2015.

- [10] M. Y. Weng, Y. T. Huang, M. F. Liu, and T. H. Lu, "Incidence and mortality of treated primary sjögren's syndrome in Taiwan: A population-based study," *J. Rheumatol.*, vol. 38, no. 4, pp. 706–708, 2011.
- [11] M. N. Manoussakis and E. K. Kapsogeorgou, "The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome," *J. Autoimmun.*, vol. 35, no. 3, pp. 219–224, 2010.
- [12] J. E. Brandt, R. Priori, G. Valesini, and D. Fairweather, "Sex differences in Sjögren's syndrome: A comprehensive review of immune mechanisms," *Biol. Sex Differ.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–13, 2015.
- [13] P. Brito-Zerón *et al.*, "Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, no. 6, pp. 1042–1050, 2017.
- [14] E. J. ter Borg and J. C. Kelder, "Is extra-glandular organ damage in primary Sjögren's syndrome related to the presence of systemic auto-antibodies and/or hypergammaglobulinemia? A long-term cohort study with 110 patients from the Netherlands," *Int. J. Rheum. Dis.*, vol. 20, no. 7, pp. 875–881, 2017.
- [15] N. Nardi *et al.*, "Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome," *Clin. Rheumatol.*, vol. 25, no. 3, pp. 341–346, 2006.
- [16] F. Franceschini and I. Cavazzana, "Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies," *Autoimmunity*, vol. 38, no. 1, pp. 55–63, 2005.
- [17] N. H. Trier, I. Ø. Nielsen, T. Friis, G. Houen, and E. Theander, "Comparison of antibody assays for detection of autoantibodies to Ro 52, Ro 60 and La associated with primary Sjögren's syndrome," *J. Immunol. Methods*, vol. 433, pp. 44–50, 2016.
- [18] K. A. Lee *et al.*, "Clinical and diagnostic significance of serum immunoglobulin A rheumatoid factor in primary Sjogren's syndrome," *Clin. Oral Investig.*, vol. 23, no. 3, pp. 1415–1423, 2019.
- [19] N. Haneji *et al.*, "m :," vol. 276, no. April, pp. 604–607, 1997.
- [20] Q. Hu, D. Wang, and W. Chen, "The accuracy of the anti- α -fodrin antibody test for diagnosis of Sjögren's syndrome: A meta-analysis," *Clin. Biochem.*, vol. 46, no. 15, pp. 1372–1376, 2013.
- [21] M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, A. Sisó-Almirall, and X. Bosch, "Primary Sjögren syndrome," *BMJ*, vol. 345, no. 7872, pp. 1–7, 2012.
- [22] T. Flament, A. Bigot, B. Chaigne, H. Henique, E. Diot, and S. Marchand-

- Adam, "Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome," *Eur. Respir. Rev.*, vol. 25, no. 140, pp. 110–123, 2016.
- [23] M. Ramos-Casals *et al.*, "Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases," *Autoimmun. Rev.*, vol. 14, no. 8, pp. 670–679, 2015.
- [24] L. Jorkjend, A. Johansson, and A. K. Johansson, "Prevalence of extraglandular manifestations in patients with primary Sjögren's syndrome in Southern Norway: A comparison to the literature," *Arch. Rheumatol.*, vol. 30, no. 3, pp. 263–270, 2015.
- [25] Y. Zhao *et al.*, "Primary Sjögren syndrome in Han Chinese: Clinical and immunological characteristics of 483 patients," *Med. (United States)*, vol. 94, no. 16, pp. 1–8, 2015.
- [26] A. L. Tomi *et al.*, "Brief Report: Monoclonal Gammopathy and Risk of Lymphoma and Multiple Myeloma in Patients with Primary Sjögren's Syndrome," *Arthritis Rheumatol.*, vol. 68, no. 5, pp. 1245–1250, 2016.
- [27] E. J. Ter Borg, A. P. Risselada, and J. C. Kelder, "Relation of Systemic Autoantibodies to the Number of Extraglandular Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Analysis of 65 Patients in the Netherlands," *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 40, no. 6, pp. 547–551, 2011.
- [28] C. Lohrmann *et al.*, "High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjögren's syndrome," *Eur. J. Radiol.*, vol. 52, no. 2, pp. 137–143, 2004.
- [29] P. Gardiner, "Primary Sjögren's syndrome," vol. 7, no. 1, pp. 59–77, 1993.
- [30] T. Seeliger *et al.*, "Neuro-Sjögren: Peripheral neuropathy with limb weakness in Sjögren's syndrome," *Front. Immunol.*, vol. 10, no. JULY, pp. 1–9, 2019.
- [31] M. Ramos-Casals *et al.*, "Primary Sjögren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients," *Medicine (Baltimore)*, vol. 87, no. 4, pp. 210–219, 2008.
- [32] V. Goëb *et al.*, "Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 148, no. 2, pp. 281–287, 2007.
- [33] R. Menor Almagro, A. Jurado Roger, F. J. Rodríguez Gutiérrez, R. Solís Díaz, M. H. Cardiel, and J. J. Salaberri Maestrojuan, "Asociación de los anticuerpos anti-Ro52, anti-Ro60 y anti-La con las características diagnósticas, clínicas y de laboratorio en un hospital de referencia en Jerez, España," *Reumatol. Clin.*, vol. 12, no. 5, pp. 256–262, 2016.

Anexo 1:
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo 62, AntiLa, anticuerpos antinucleares, alfa fodrina y la biopsia de glándula salival en el síndrome de Sjögren primario y su relación con manifestaciones glandulares y extraglandulares de la enfermedad

Le estamos invitando a participar en el estudio: “Autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo 62, AntiLa, anticuerpos antinucleares, alfa fodrina y la biopsia de glándula salival en el síndrome de Sjögren primario y su relación con manifestaciones glandulares y extraglandulares de la enfermedad ”

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo del presente estudio es explorar la relación de una serie de laboratorios llamados autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo 62, AntiLa, anticuerpos antinucleares (ANAs), alfa fodrina, y la biopsia de glándula salival (si se ha realizado previamente) y su relación con el síndrome de Sjogren primario (es decir que no está asociado a otras enfermedades inmunológicas) tanto en su manifestaciones glandulares (como es afectación de las glándulas que producen las lágrimas y la saliva) así como manifestaciones en otros órganos.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad que el cual el sistema inmune no reconoce algunas estructuras del cuerpo y las afecta, predominantemente las glándulas salivales y oculares, manifestándose con boca seca y ojo seco.

Puede asociarse a otros problemas de salud en otros órganos como los pulmones, los nervios, la sangre, las articulaciones entre otras. El interés de realizar este estudio es poder explicar si la presencia de ciertas proteínas en su sangre llamadas anticuerpos se asocia a el desarrollo de problemas en otros órganos distintos las glándulas que producen la saliva y las lágrimas.

PROCEDIMIENTO

El proyecto de investigación consta de dos partes. La primera consiste en llenar una encuesta detallada y la segunda en la realizar una prueba en sangre en la cual se medirán unos laboratorios llamados anticuerpos y estos datos serán evaluados por los investigadores.

No se le realizará biopsia de glándula salival. Si se realizó dicha prueba previamente se evaluara dicho resultado en la historia clínica. Si no se ha realizado se puede continuar con el estudio ya que sin dicha prueba también se puede realizar el diagnóstico de síndrome de Sjogren.

Para la medición de los anticuerpos se requiere la toma de sangre de una vena periférica siendo esta normalmente tomada de una vena de la mano o antebrazo, requiriendo una pequeña muestra de 10 mililitros

Es importante que toda la información recogida en el cuestionario, la historia clínica, al igual que los resultados de las muestras tomadas son confidenciales y solo serán usados con propósitos de la presente investigación y futuros análisis de información.

RIESGOS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993, la siguiente propuesta de investigación corresponde a un riesgo mínimo de intervención para el paciente o personas estudiadas.

La muestra de sangre es de aproximadamente 10 mililitros, lo cual es una cantidad de sangre mínima y será reemplazada rápidamente por su organismo. Las complicaciones derivadas del procedimiento consisten en hematomas y/o inflamación o infección en el sitio del cuerpo donde se toma la muestra de sangre. Estas complicaciones están descritas en menos del 1% de tomas de muestras de sangre.

BENEFICIOS

El presente estudio contribuirá al conocimiento médico actual para poder detectar tempranamente las complicaciones que puedan tener los paciente con síndrome de Sjogren y con esto poder dar tratamientos de manera mas oportuna y efectiva.

Es importante advertir que no existirá una retribución directa como dinero u otro bien por el hecho de participar en el presente estudio.

Con la información recolectada en el presente estudio se realizará una base de datos que podrá ser utilizada por los investigadores en futuras investigaciones para mejorar el entendimiento del síndrome de Sjogren en población colombiana. Es importante resaltar que la privacidad de los datos los pacientes será manejado con toda la confidencialidad de acuerdo a la resolución 8430 de 1993 vigente en para la ley Colombiana para la investigación en seres humanos

La información recolectada se organizará en una base de datos que sirva para futuras investigaciones en esta patología respetando la confidencialidad de los datos y la información de los participantes.

MANEJO DE LA INFORMACIÓN

Toda información que sea recogida del paciente o participante (encuesta y muestra de sangre) por parte del personal y las instituciones que participan en el estudio **“Autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo 62, AntiLa, anticuerpos antinucleares, alfa fodrina y la biopsia de glándula salival en el síndrome de Sjögren primario y su relación con manifestaciones glandulares y extraglandulares de la enfermedad”** es confidencial y sólo será utilizada con fines científicos médicos, nunca será divulgada a terceros para el uso personal, ni será utilizada para dañar o tomar ventaja de la persona que participó en este estudio.

Al finalizar el estudio se utilizará la información recolectada y se divulgará en forma de un artículo médico científico, buscando de esta manera que los datos obtenidos ayuden a mejorar el entendimiento del Síndrome de Sjögren primario en la población colombiana.

Adicionalmente autorizo que la información aquí recolectada pueda ser usada en futuras investigaciones.

Si autorizo _____ No autorizo _____

Declaración de Consentimiento Informado

Yo

_____ con
C.C _____ de _____, Leí (o me fue leído), he entendido la
información sobre el estudio: ” “Significancia clínica de los autoanticuerpos AntiRo,
AntiRo 50, AntiRo62 AntiLa, ANA, alfa fodrina y biopsia de glándula salival en el
síndrome de Sjogren primario” y tuve la oportunidad de hacer preguntas y de recibir
respuestas satisfactorias para todas ellas.

Mi participación en este estudio es totalmente voluntaria y puedo abandonarlo en
cualquier momento y por cualquier razón, sin que esta decisión afecte mi atención
medica futura en las instituciones que participan en este proyecto ni por parte de los
médicos involucrados en el mismo, por tanto:

DOY MI CONSENTIMIENTO VOLUNTARIO PARA SER PARTE DE ESTE
ESTUDIO CLÍNICO Y PARA QUE MI INFORMACIÓN SEA UTILIZADA SEGÚN
LAS PAUTAS DESCRITAS

Nombre _____
Identificación _____
Firma del Paciente: _____

Testigo I

Identificación _____
Nombre: _____
Dirección _____
Firma del testigo I: _____

Testigo II

Identificación _____
Nombre: _____
Dirección _____
Firma del testigo II: _____

Nombre del Investigador: _____
Firma del Investigador: _____
Bogotá, DC, día _____, del mes de _____, del año _____.

En caso de cualquier inquietud sugerencia o deseo de salir del estudio usted se
puede comunicar directamente con:

Dr. Carlos Arteaga, Fundación Instituto Reumatología Fernando Chalem,
Cl 73 no 20ª -27, Tel. 3466077

Dr. Carlos Agudelo , Cel. 3113592329

Dr. Julio Martinez, Cel. 3142379245

ANEXO 2

ENCUESTA PARA PACIENTES

Protocolo: Autoanticuerpos AntiRo 50, AntiRo 62, AntiLa, anticuerpos antinucleares, alfa fodrina y la biopsia de glándula salival en el síndrome de Sjögren primario y su relación con manifestaciones glandulares y extra glandulares de la enfermedad

La siguiente encuesta debe ser diligenciada por el investigador:

Nombre: _____

Documento de identificación _____

Sexo: masculino femenino _____

Edad: _____

Edad de diagnóstico: ¿Desde que edad en años empezó la enfermedad? _____

Tiempo de evolución de la enfermedad: Tiempo enfermedad en meses _____

¿Por el síndrome de Sjogren, ha tenido Usted alguno de estos síntomas?

1. ¿Ha presentado Síntomas secos?

Boca Seca: SI _____ No _____

Ojo seco: SI _____ No _____

Piel Seca SI _____ No _____

2. ¿Ha tenido compromiso muscular?

Dolor articular SI _____ No _____

Inflamación Articular: SI _____ No _____

Fatiga o cansancio crónico: SI _____ No _____

¿Ha presentado otras manifestaciones del síndrome de Sjogren?

3. ¿Ha presentado compromiso del pulmón?

SI _____ No _____

¿Conoce cuál?: _____

4. ¿Ha presentado compromiso de las líneas de la sangre?

Leucocitos bajos: SI _____ No _____

Anemia: SI _____ No _____

Plaquetas bajas: SI _____ No _____

5. ¿Ha presentado compromiso del sistema nervioso?

Sistema nervioso central: SI _____ No _____ Conoce Cuál? _____

Sistema nervioso periférico: SI _____ No _____ Conoce Cuál? _____

6. Antecedentes personales:

Autoinmunidad

Lupus eritematoso sistémico: SI _____ No _____

Artritis reumatoide: SI _____ No _____

Esclerodermia: SI _____ No _____

Fibromialgia: SI _____ No _____

Osteoartrosis: SI _____ No _____

Vasculitis: SI _____ No _____

Hepatitis B: SI _____ No _____

Hepatitis C: SI _____ No _____

Otros antecedentes:-

7. ¿Tiene usted alguno de los siguientes resultados de laboratorio?

Escribir resultado del examen

Anticuerpos antinucleares: _____ Positivo _____

Negativo _____

AntiRO: _____ Positivo _____ Negativo _____

AntiLa _____ Positivo _____ Negativo _____

Factor reumatoide _____ Positivo _____ Negativo _____

AntiSM: _____ Positivo _____ Negativo _____

AntiRNP: _____ Positivo _____ Negativo _____

Otros paraclínicos: _____

8. ¿Le han tomado biopsia de glándula salival menor?

SI _____ No _____

Clasificación Chisholm and Mason: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____

9. ¿Le han realizado pruebas de resequead ocular?

Test de Schirmer: SI _____ No _____ resultado _____

Rosa de bengala: SI _____ No _____ resultado _____

TRATAMIENTO

Diligenciar los medicamentos que actualmente está usando

MEDICAMENTO:

TIEMPO DE USO:
