



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

**“EVALUACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS DE *PTPN22* Y SUSCEPTIBILIDAD
DE PRESENTAR SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO EN PACIENTES
MEXICANOS”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. IVONNE LETICIA REYES CETINA

ASESORES DE TESIS:

M. EN C. ROSA ELDA BARBOSA COBOS

M. EN C. JULIÁN RAMÍREZ BELLO



Número de Registro de Protocolo

HJM 0400/18-R

CDMX JULIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA**

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

**M. EN C. ROSA ELDA BARBOSA COBOS
ASESOR 1**

**M. EN C. JULIÁN RAMÍREZ BELLO
ASESOR 2**

DEDICATORIA

A mi padre, por su inmensa fe en mí y su fortaleza para ayudarme a ser mejor persona cada día.

A mi madre, por ayudarme a encontrar paz cuando nadie más lo hacía.

A Cinthia Loera Pérez más que una amiga ha sido una hermana para mí, mi confidente y parte de mi fortaleza.

Pero sobre todo a mi abuelita Rosina porque sin duda jamás hubiera llegado tan lejos de no haber sido por ella.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme permitido cumplir uno más de los anhelos de mi corazón.

A mis profesores: Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, Dra. Lizbeth Teresa Becerril Mendoza, y Dra. Anna Sofía Vargas Avilés, por permitirme aprender de cada uno de ellos, por orientarme, por acompañarme durante los tiempos de regocijo pero sobre todo por estar a mi lado en los momentos de trance.

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos le agradezco por todo su apoyo, por todas sus enseñanzas, pero sobre todo por creer en mí y haberme dado la oportunidad de formar parte de ésta institución.

A Miriam Rendón Molina, por ser una de las personas que más me apoyo durante todo mi proceso de aprendizaje, por sus palabras de aliento y sobre todo por ayudarme a mejorar a nivel personal y académico. A Cony Rugerio, por apoyarme, creer en mí y darme las palabras de aliento que necesité en los momentos de duda y en los de felicidad. A Ángeles Sánchez, por su inmenso apoyo, su calidez y su capacidad para mejorar mi estado de ánimo.

Al Dr. Julián Ramírez Bello, por haberme permitido trabajar junto con su equipo, por dedicarme el tiempo necesario para poder culminar éste trabajo.

Gracias a todos por confiar en mí.

ÍNDICE

I.	Antecedentes	
	1. Introducción.....	1
	2. Epidemiología.....	1
	3. Fisiopatología.....	1
	4. Características clínicas.....	2
	4.1. Síndrome seco.....	2
	4.2. Síntomas generales.....	2
	4.3. Manifestaciones sistémicas.....	2
	5. Criterios de clasificación.....	6
	6. Genética.....	8
	6.1. <i>PTPN22</i>	9
II.	Justificación.....	12
III.	Pregunta de investigación.....	12
IV.	Hipótesis.....	12
V.	Objetivos.....	12
	a. Objetivo primario.....	12
	b. Objetivo secundario.....	12
VI.	Metodología y material.....	13
	a. Tipo de investigación.....	13
	b. Diseño de investigación.....	13
	c. Ubicación temporal y espacial.....	13
	d. Definición de la población.....	13
	i. Criterios de inclusión.....	13
	ii. Criterios de exclusión.....	13
	iii. Criterios de eliminación.....	13
VII.	Definición de variables.....	14
VIII.	Cálculo del tamaño de la muestra.....	14
IX.	Descripción operativa.....	14
	a. Detección de pacientes.....	14
	b. Toma de muestras.....	14
	c. Extracción de ADN.....	14
	d. Genotipificación de <i>PTPN22</i>	15
X.	Análisis estadístico.....	15
XI.	Recursos.....	16
XII.	Resultados.....	17
XIII.	Discusión.....	21
XIV.	Conclusiones.....	22
XV.	Recomendaciones.....	22
XVI.	Consideraciones éticas.....	23
XVII.	Bibliografía.....	24
XVIII.	Anexo.....	27

I. Antecedentes

1. Introducción

El síndrome de Sjögren (SSj, por sus siglas en inglés) es una enfermedad reumática sistémica autoinmune relativamente común¹, con predisposición específica para ocasionar inflamación de las glándulas exocrinas, predominando en glándulas salivales y lacrimales e incluso en nariz, tracto respiratorio superior, orofaringe, entre otras.² Conduce a sequedad de la boca y los ojos, refiriéndose a éstas manifestaciones con el término “síndrome seco”; éste último en algunas ocasiones se puede acompañar de síntomas que son resultado de compromiso sistémico. Predomina en mujeres de mediana edad con una prevalencia estimada de 0.3 a 3 por 1,000 habitantes de la población en general.^{2,3} El SSj se puede presentar como una enfermedad primaria en compañía o no de síntomas, denominándose síndrome de Sjögren primario (SSp). Cuando el SSj se demuestra como una enfermedad secundaria, de forma conjunta con otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematosos sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y esclerosis sistémica (SSc), se le nombra como SSj secundario (SSJs).³ El SS puede coexistir con enfermedades autoinmunes órgano-específicas como la enfermedad de Grave’s y la tiroiditis de Hashimoto.¹

2. Epidemiología

Al momento de presentación del SSj, el perfil epidemiológico puede ser muy típico, lo cual favorece su diagnóstico temprano. La información sobre la incidencia y la prevalencia del SSj se considera heterogénea ante los diferentes tipos de estudios y criterios de clasificación con que se agrupe a una determinada población. La prevalencia global calculada para el SSp es de 61 por 100,000 habitantes, identificándose la mayor prevalencia en Europa. El SSj se desarrolla más frecuentemente en mujeres en comparación con los hombres, con una diferencia de género entre 9:1 a 19:1. La media de edad de diagnóstico de SSp se ha reportado a los 56 años, con otros picos que ocurren entre los 20 y 40 años de edad. Sin embargo los primeros síntomas se pueden manifestar muchos años antes de que se realice el diagnóstico. La prevalencia en general del SSj, incluyendo la forma secundaria de la enfermedad, es de hasta un 0.4%.⁴

3. Fisiopatología

Los pacientes con SSp muestran signos de activación de células B, incluyendo hipergamaglobulinemia sérica, incremento de niveles de cadenas ligeras y positividad de anticuerpos como factor reumatoide, anticuerpos anti-antígeno A relacionado con síndrome de Sjögren (SSA, o también conocido como Ro), que se pueden encontrar de un 60 hasta un 80% de los pacientes, y anticuerpos anti-antígeno B relacionado con síndrome de Sjögren (SSB, o también conocido como La), que se observan en un 30 a 40% de los pacientes.

El sistema inmunitario innato ha demostrado tener el papel principal en la etapa temprana de la enfermedad. La presencia de interferón tipo I (IFN, por sus siglas en inglés) es característico de los pacientes con SSp y resalta el compromiso del sistema inmunitario innato. El proceso de activación de células B en SSp es aún más claro. El factor activador de células B (BAFF o BLYS, o ligando 13B

de la súper familia del factor de necrosis tumoral -TNF) ha demostrado tener el papel más importante en la fisiopatología del SSp. Las citocinas de la familia de TNF actúan como un puente entre la respuesta inmunitaria innata y la activación de las células B en el SSp, y además representan un objetivo terapéutico.

El BAFF promueve la maduración, proliferación y supervivencia de las células B. Los niveles séricos elevados de BAFF se han correlacionado con altos niveles de anti-SSA, anti-SSB y factor reumatoide en pacientes con SSp; de igual forma se han detectado niveles altos de BAFF en glándulas salivales de pacientes con SSp. La liberación de BAFF es principalmente inducida por IFN tipo I y tipo II, así como las infecciones virales promueven la inducción de BAFF en las células epiteliales salivales.

Se ha considerado que en el SSp la respuesta mediada por células es Th1, sin embargo otras citocinas que no son Th1 como interleucina (IL) -6 e IL-10 pueden encontrarse elevadas en sangre periférica de éstos pacientes. La implicación de estas citocinas refuerza el rol de la activación de las células B en la patogénesis de la enfermedad, al fomentar la secreción de anticuerpos.^{23, 24}

4. Características clínicas

En el SSp los pacientes pueden mostrar diferentes grados de involucro sistémico al momento de la presentación de la enfermedad. Los síntomas en los pacientes con SSp se pueden dividir en tres grupos: síndrome seco, síntomas generales y manifestaciones sistémicas.

4.1. Síndrome Seco

El SS es la combinación de la sequedad de ojos (xeroftalmía), de cavidad oral (xerostomía), laringe o faringe, los cuales se consideran síntomas clásicos del SSp.³ El síndrome seco es la manifestación clínica más común en el SSp, este ocurre hasta en un 98% de casos.¹ La xerostomía puede conducir a problemas secundarios como la candidiasis oral (33%), caries dental (65%) y enfermedad periodontal. En cuanto a la xeroftalmía puede resultar en fotosensibilidad, irritación ocular crónica, destrucción del epitelio corneal e infecciones oculares recurrentes. Además se pueden observar otras manifestaciones producto del SS como disfonía, tos no productiva, xerosis, y en mujeres resequead vaginal y dispareunia, entre otras complicaciones.³

4.2. Síntomas generales

Dentro de los síntomas que más prevalecen están la fatiga que ocurre hasta en un 70-80% de los pacientes con SSp; dolor crónico que puede acompañarse de fibromialgia y poliartralgias; también son frecuentes la presencia de depresión y ansiedad.

4.3. Manifestaciones sistémicas

Se ha reportado que hasta un 71% de los pacientes con SSp presentan manifestaciones extraglandulares.¹ La prevalencia de linfoma se ha estimado en cerca del 5% de los pacientes. Existen factores cuya expresión o presencia se traducen en un cuadro clínico más severo como

niveles de complemento C3 y C4, hipergamaglobulinemia o la presencia de crioglobulinas, factor reumatoide o anticuerpos anti-SSA.² En la tabla 1 se muestran la manifestaciones sistémicas de acuerdo a su prevalencia en el SSp.

Tabla 1. Manifestaciones sistémicas en el síndrome de Sjögren primario.³

Afección sistémica	Prevalencia %
Linfadenopatía	10
Glandular	30-50
Articular	50
Cutáneo	23-67
Pulmonar	10-20
Renal	30
Miopatía	44
Sistema nervioso periférico	10
Sistema nervioso central	20-25
Hematológico	20

El proceso inflamatorio que se encuentra en el SSp puede afectar cualquier órgano, por lo cual en la actualidad se cuenta con un índice de actividad para SS desarrollado por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) el cual se llama ESSDAI. El ESSDAI incluye 12 dominios por órganos y sistemas: cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso periférico (SNP), sistema nervioso central (SNC), hematológico, glandular, constitucional, linfático, y biológico. Cada dominio se divide en 3 a 4 niveles de actividad; por lo que cada dominio cuenta con una descripción detallada de lo que se debe considerar para cada rubro. A continuación se describe cada dominio con su definición y puntaje³³:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Su interpretación se realiza a través del rango de puntuación total que oscila de 0 a 123 puntos, definiendo enfermedad con actividad moderada un puntaje total de ESSDAI ≥ 5 puntos, mejoría mínima clínica importante con una disminución de al menos 3 puntos del puntaje total.³³

5. Criterios de clasificación

La aproximación clínica de pacientes con SSp e involucro sistémico requiere de diferentes métodos diagnósticos que no sólo corroboran el compromiso sistémico, sino que permitan descartar otras etiologías que no se encuentren directamente relacionadas con el SSj. Por lo que la principal consideración diagnóstica es la sospecha de rasgos clínicos clave en el espectro clínico de los pacientes con SSj. En coexistencia con las manifestaciones clínicas se encuentran alteraciones en estudios de laboratorio que apoyan a la sospecha clínica de un caso potencial con SSj; se han descrito una tríada de citopenias, velocidad de sedimentación globular elevada y niveles altos de gamaglobulina sérica, que se pueden descartar a través de sencillos exámenes de laboratorio.⁵ Es así que varias pruebas diagnósticas a pesar de no considerarse patognomónicas son claves para el abordaje diagnóstico de un SSj y algunas forman parte de los criterios clasificatorios de la enfermedad.

Los criterios de clasificación para el SSp fueron desarrollados y validados entre 1989 y 1996 por el Grupo Europeo de Estudio en los Criterios de Clasificación para el Síndrome de Sjögren. En el 2002 el Grupo del Consenso Americano-Europeo, establecieron los criterios de clasificación modificados con la finalidad de establecer la correcta clasificación de los pacientes con SSp y SSjs con una sensibilidad del 96.1% y especificidad del 94.2%, los cuales se enuncian en la tabla 2.³¹

Tabla 2. Criterios de clasificación internacional para SSp

I.	Síntomas oculares: una respuesta positiva a cualquiera de las siguientes preguntas: <ol style="list-style-type: none">1. ¿Ha tenido problema de ojos secos, persistente, diario, por más de 3 meses al mes?2. ¿Tiene sensación recurrente de arenilla o grava en los ojos?3. ¿Utiliza sustituto de lágrimas por más de 3 veces al día?
II.	Síntomas bucales: una respuesta positiva a cualquiera de las siguientes preguntas: <ol style="list-style-type: none">1. ¿Ha tenido la sensación de boca seca por más de 3 meses?2. ¿Ha tenido inflamación de las glándulas salivales recurrente o persistente como adulto?3. ¿Requiere ingerir líquidos frecuentemente para ayudar a deglutir alimentos secos?
III.	Signos oculares: <ol style="list-style-type: none">1. Prueba de Schirmer I, realizada sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos)2. Prueba de rosa de Bengala o de otra prueba de tinción ocular (≥ 4 de acuerdo al sistema de clasificación de van Bijsterveld's)
IV.	Histopatología: sialodentitis linfocítica focal, en glándula salival menor, con la presencia de uno o más focos (más de 50 linfocitos)/4mm
V.	Afección objetiva de glándulas salivales con uno de los siguientes tests: <ol style="list-style-type: none">1. Flujo salival sin estimulación menos a 1.5 ml en 15 minutos2. Sialografía parotídea con alteraciones difusas (puntuales, cavitarias o patrón destructivo) sin evidencia de destrucción de los ductos mayores.3. Gammagrafía parotídea con retraso en la capacitación, concentración reducida o excreción del trazador.
VI.	Auto anticuerpos: positividad de anti-Ro (SSA) o anti_La (SSB) o ambos.

Síndrome de Sjögren primario se define como:

- a. La presencia de 4 de las 6 secciones es indicativo para SSp, siempre y cuando cualquiera de las secciones IV o VI sean positivas
- b. La presencia de 3 los 4 criterios objetivos (III, IV, V, VI)

Posteriormente en el 2012 se propusieron nuevos criterios de clasificación ante la falta de estandarización y el uso continuo de criterios antiguos, los cuales cuentan con una sensibilidad del 93% y especificidad del 95%.³² Tabla 3.

Tabla 3. Criterios de clasificación de Síndrome de Sjögren 2012

Los criterios de clasificación de SS, aplican para individuos con signos/síntomas que sean sugestivos de SS, y se definirá cuando cumplan con al menos 2 de las siguientes características:

1. Auto anticuerpos anti-SSA/Ro y/o anti-La/SSB séricos positivos (factor reumatoide positivo y ANA a títulos $\geq 1:320$)
2. Biopsia de glándula salival que demuestre sialodentitis linfocítica focal >1 foco/4 mm²
3. Queratoconjuntivitis *sicca* con puntuación de tinción ocular ≥ 3 (considerando que los individuos no se encuentre utilizando gotas oftálmicas diarias para glaucoma y no hayan sido sometidos a cirugía corneal o cirugía de párpados cosmética en los últimos 5 años)

Actualmente el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) publicaron los nuevos criterios de clasificación 2016. Estos se aplican para cualquier individuo que cumpla con los criterios de inclusión (tabla 5), que no presenten criterios de exclusión (tabla 6), y que cumplan un puntaje ≥ 4 de los 5 criterios que se enumeran en la tabla 4.⁶

Tabla 4. Criterios de clasificación EULAR para síndrome de Sjögren⁶

Criterio	Puntaje
Glándula salival con sialodentitis linfocítica focal y puntaje focal de ≥ 1 foco/mm ²	3
Anti-SSA/Ro positivo	3
Tinción ocular ≥ 5 (o puntaje van Bijsterveld ≥ 4) en al menos 1 de los ojos	1
Prueba de Schirmer ≤ 5 mm/5 minutos en al menos 1 de los ojos	1
Índice de flujo salival sin estimulación ≤ 0.1 ml/minuto	1

Criterios de inclusión

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

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

Tabla 5. Criterios de inclusión para los criterios de clasificación EULAR para síndrome de Sjögren.⁶

Tabla 6. Criterios de exclusión para criterios de clasificación EULAR para síndrome de Sjögren.⁶

Criterios de exclusión

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

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

6. Genética

La heterogeneidad de los pacientes con SSp se puede atribuir a la activación de los diferentes mecanismos del sistema inmunitario y la inflamación desencadenada. En la actualidad los IFNs han demostrado ser aspectos claves y determinantes en los diferentes fenotipos clínicos relacionados con el SSp.

La agregación familiar del SSp y otras enfermedades autoinmunes, se caracterizan por la activación del IFN tipo I como en el lupus eritematosos sistémico (LES), tiroiditis autoinmune y diabetes tipo 1, implicando un fuerte trasfondo genético, del cual se han reportado muchas

variantes génicas que incrementan la susceptibilidad para múltiples enfermedades autoinmunes.^{7, 21}

La variante de riesgo del no-receptor de proteína tirosin fosfatasa tipo 22 (PTPN22, por sus siglas en inglés) W* ha sugerido estar asociado con la disminución de la respuesta del IFN-I en enfermedades autoinmunes. Incluso se han explorado las asociaciones entre la variante de riesgo PTPN22W* con manifestaciones clínicas en pacientes con SSp.²⁰

6.1. PTPN22

Para el 2005 se ha reportado el único estudio que se ha realizado para investigar el *PTPN22-C1858T* en pacientes con SSp, sin poder identificar alguna asociación con la predisposición de la enfermedad o ante algún patrón de anticuerpos específicos, realizada en población Caucásica. Mencionando que la asociación entre PTPN22 y SSp requiere de más estudios dado la falta de éstos en la búsqueda sistematizada.^{18, 27}

El *PTPN22* pertenece a las familias de los genes que codifican para proteínas tirosin fosfatasas (PTP). Una de sus funciones es regular la transducción de la señalización celular basada en la fosforilación de tirosina a través de la remoción de grupos fosfato de los residuos de tirosina en las proteínas intracelulares. Las PTP son una contraparte natural de las proteínas de tirosin cinasas, las cuales catalizan el añadir los grupos fosfatos a los residuos de tirosina. *PTPN22* codifica una PTP no-receptor que se expresa únicamente en células hematopoyéticas. *PTPN22* contiene tres dominios que incluyen: un dominio catalítico N-terminal; una región interdominio; y un dominio C-terminal con 4 regiones ricas en prolina que interaccionan con otras proteínas. La asociación del polimorfismo (SNP, por sus siglas en inglés) *PTPN22 C1858T* que codifica una arginina por la sustitución de un triptofano en el aminoácido 620 (Arg620Trip) en el primer diseño rico en prolina de la proteína *PTPN22*.¹³

El *PTPN22* es una proteína tirosin proteinasa clase I, sus dominios catalíticos son altamente homólogos con los dominios de las tirosinas clásicas. Se han descrito varias transcriptasas que codifican para la variante *PTPN22*. Una isoforma que se ha detectado en las células T es la proteína llamada *Lyp2*; la cual es la isoforma más abundante en humanos y se identifica en sangre periférica en células T. La estimulación de los receptores de linfocitos T (TCR) inhiben la expresión de *Lyp2* transcriptasa, lo que aumenta la regulación positiva de *PTPN22*. Las alteraciones en la activación de las células T en presencia de la variante *Lyp620W* están bien establecidas y resultan en la pérdida de la tolerancia al reducir la selección de células T autorreactivas, desequilibrio en la regulación y de las células T, o muerte.²⁶ Un incremento del índice de *PTPN22:Lyp 2* transcriptasa se identificó en células mononucleares en sangre periférica de pacientes portadores de asociación entre *PTPN22* y diagnóstico de artritis reumatoide (AR). Las proteínas al final de la membrana proximal de las moléculas de señalización de TCR también sirven como sustratos de *PTPN22*.^{11, 14, 19}

Estas moléculas son fosforiladas después de la estimulación de TCR y desempeñan un papel importante en el arreglo, autofagia, degradación de proteínas, y ordenamiento endosomal¹¹ (Figura 1). En las células T, *PTPN22* forma un complejo con la proteína de tirosina cinasa (CSK,

también conocida como cinasa de SRC con C terminal) la cual es también un inhibidor de señalización de TCR. Éste complejo está mediado por un diseño de *PTPN22* rico en prolina y un dominio SH3 de CSK, ambos se unen a *PTPN22* como sustratos y reguladores de su actividad.¹³

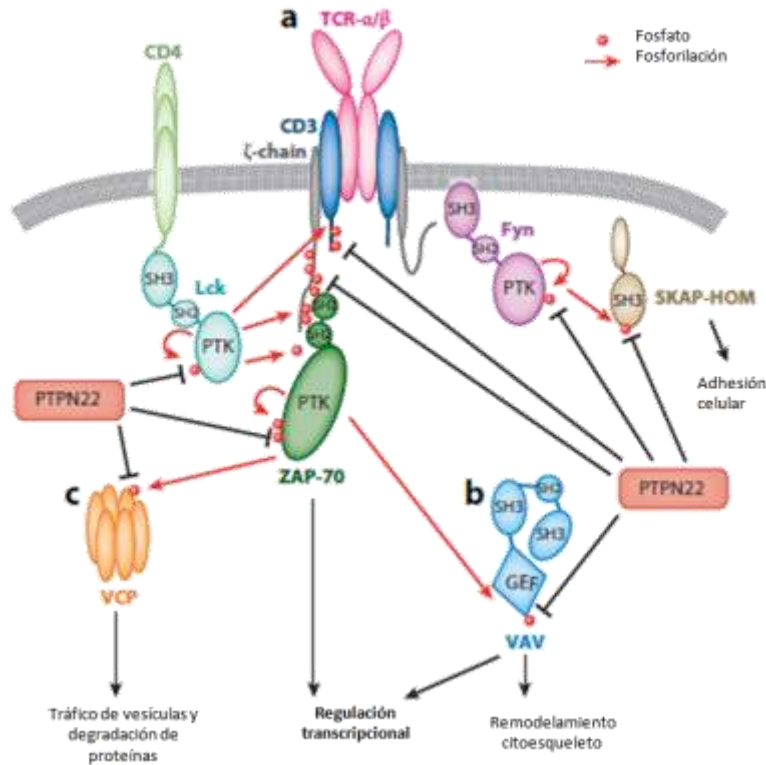


Figura 1. Tomada de: Bottini, N. & Peterson, *et al.* 2014.

La expresión y distribución de *PTPN22* en las células hematopoyéticas es variable y se encuentra en grandes cantidades en células natural killer (NK) en comparación con las células T y B. Se ha sugerido una correlación en la disminución de células NK y autoinmunidad. En el 2010 un estudio reportó que la presencia de SNP en *PTPN22* afectan de forma dependiente las células T y la expansión de células NK.²⁸

Las asociaciones de *PTPN22* se han descubierto en un gran esfuerzo de revisión para identificar los SNPs asociados con AR. La asociación de la posición 1858 en el gen *PTPN22* confiere dos veces mayor riesgo. Los alelos que contienen timidina conducen a una sustitución de aminoácidos (R620W) que se presentó en el 8.5% de los sujetos controles y se encontró en aproximadamente 15% de los pacientes con AR seronegativo. Otros estudios han demostrado una asociación similar para LES, diabetes tipo 1, y otras enfermedades autoinmunes. El alelo *R620W* tiene una función que le confiere la posibilidad de alterar los TCR.^{12, 30}

Un SNP en el exón 14 del *PTPN22* (*PTPN22-C1858T*) se identificó como un gen que incrementa la predisposición a diabetes tipo 1, AR (*PTPN22-C1858T* SNP rs2476601), LES y vitiligo.^{11, 20} La prevalencia de *PTPN22-C1858T* varía significativamente de acuerdo a las diferentes poblaciones

humanas. Este SNP se encuentra presente en una alta frecuencia (el alelo de menor frecuencia >10%) en Caucásicos y descendientes de Europa del Norte. La frecuencia es menor en Europa del Occidente (7-8%), y aún menor en Europa del Sur, incluyendo a los italianos y cerdeños (<5%). La variante *PTPN22-C1858T* es muy rara (<1%) en África, Medio Oriente, y población de Asia. La causa de estas diferencias entre las poblaciones es desconocida; se ha sugerido que está relacionada con la capacidad del *PTPN22-C1858T* de conferir ventajas en supervivencia, y tal vez selectiva en contra de infecciones.^{11, 16} La expresión del alelo 1858T está asociado con la disminución en el tamaño de las células B de memoria así como la reducción en la activación de BCR, siendo aún más severa en las células B de memoria.²⁶

La variante *G788A* es un SNP raro (<7% en diferentes poblaciones) que conduce a una sustitución de *R263Q* en el dominio catalítico de *PTPN22*. *PTPN22-G788A* demuestra un débil efecto protector contra LES y AR. *R263W* conduce a una reducción de la actividad catalítica de *PTPN22* y además puede considerarse una verdadera pérdida de la función de la variante. *PTPN22-G788A* incrementa el riesgo de tuberculosis pulmonar.²⁵

La señalización del receptor de células B (BCR) se requiere para iniciar el proceso de inducción de tolerancia, incluyendo la delección clonal, edición de receptores, y anergia. Este proceso sirve como un censor en el desarrollo de los linfocitos B y limita el potencial daño tisular del repertorio autorreactivo. La mayoría del *PTPN22-C1858T* está asociado con síndromes autoinmunes que se caracterizan por la circulación de anticuerpos, los cuales representan una disrupción de la tolerancia de las células B. Dado que el *PTPN22-R620W* expresado en las células T ha demostrado alterar la señalización de TCR, ha sugerido la hipótesis que también puede regular la señalización de BCR, lo cual conduce a una disfunción de la inducción de la tolerancia y contribución de la autoinmunidad clínica.^{11, 22, 29}

Otros SNPs como el *PTPN22-788G>A* (rs33996649) es raro y no se presenta junto con *PTPN22-C1858T*, se ha reportado que reduce el riesgo de AR y LES. *PTPN22-113G>C* (rs2488457) está en la región promotora del gen *PTPN22* y su función aún no está bien identificada. En población Europea blanca, éste último SNP se expresa con *PTPN22-C1858T* y ha demostrado que contribuye en menor proporción al riesgo de AR.¹³

Se ha reportado en población mexicana¹⁸ la asociación de SNPs -1123G>C y +1858C>T con la susceptibilidad de AR.¹⁵ Se ha reportado a través de un meta análisis la frecuencia del alelo *PTPN22-C1858T*, que varía a través de la población a nivel mundial; reportándose en México tan baja de hasta el 1.1%. Este mismo estudio ha reportado una fuerte asociación entre dicho alelo y las siguientes enfermedades autoinmune: enfermedad de Graves, vitíligo generalizado, trombocitopenia inmune idiopática, diabetes tipo 1, AR, artritis idiopática juvenil, LES, vasculitis ANCA-asociadas, y enfermedad de Addison.

II. Justificación

Actualmente el gen *PTPN22* se ha asociado con artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES), en población caucásica es un factor de riesgo para múltiples enfermedades autoinmunes, sin embargo sólo se ha realizado un estudio en población colombiana en donde se examinó el SNP del gen en pacientes con diagnóstico AR, LES y SSp se identificó una fuerte asociación de éste gen con las patologías de SSp y LES. Es importante mencionar que es la primera vez que se documenta la asociación del polimorfismo del gen *PTPN22* con el diagnóstico de SSp, ya que se ha reportado negativa está asociación en pacientes de población caucásica. Dado el impacto que genera en la morbilidad de los pacientes con SSp, la identificación de biomarcadores como genes se puede considerar como un apoyo para las fases tempranas del SSj; lo cual enriquecerá el conocimiento en la población mexicana y en general.

III. Pregunta de investigación

¿La variante genética tipo polimorfismo del nucleótido rs2476601 localizado en el gen *PTPN22* está relacionada de forma positiva con la susceptibilidad para presentar síndrome de Sjögren primario en pacientes mexicanos?

IV. Hipótesis

La presencia de la variante génica tipo polimorfismo del nucleótido rs2476601 localizada en el gen *PTPN22* está relacionada de forma positiva con la susceptibilidad a presentar SSP en pacientes mexicanos.

V. Objetivos

a. Objetivos primario

Determinar si el polimorfismo rs2476601 del gen *PTPN22* está relacionado con la susceptibilidad de presentar SSp en pacientes mexicanos.

b. Objetivo secundario

Determinar la frecuencia de la variante del polimorfismo rs2476601 del gen *PTPN22* en pacientes mexicanos con diagnóstico de SSp.

VI. Metodología y Material

a. Tipo de investigación

Casos y controles

b. Diseño de investigación

Observacional, transversal, retrolectivo, analítico.

c. Ubicación temporal y espacial

Servicio de reumatología y unidad de investigación del Hospital Juárez de México.
Inicio 01/08/2017. Termino 21/05.2018.

d. Definición de la población

i. Criterios inclusión:

- Pacientes nacidos en México, y que sus padres hayan nacido en México así como abuelos maternos y paternos.
- Sexo femenino
- Pacientes de o mayores de 18 años
- Pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de reumatología, en el Hospital Juárez de México
- Diagnóstico de SSp de acuerdo a uno de los 3 criterios de clasificación de AECG 2002 – SICCA/ACR 2012 – ACR/EULAR 2016.
 - Consentimiento informado firmado

ii. Criterios de exclusión:

- Co-existencia de otra enfermedad autoinmune
- Otra enfermedad crónica

iii. Criterios de eliminación

- Revocación del consentimiento

VII. Definición de variables

Variable	Tipo	Unidad de medida	Definición actual	Definición operativa
Independiente				
Síndrome de Sjögren primario	Cualitativa	Sin SS	Sin criterios de SS	Sin criterios de SS
		Con SS	Con criterios de clasificación de SS	Con criterios de clasificación de SS
Dependiente				
PTPN22	Cualitativa dicotómica	Ausencia	Gen PTPN22	Gen PTPN22
		Presencia		
rs2476601	Cualitativa dicotómica	Ausencia	Polimorfismo PTPN22	Variante PTPN22
		Presencia		

VIII. Cálculo del tamaño de la muestra

De acuerdo al programa QUANTO, el cual evalúa el tamaño de muestra tomando en cuenta la frecuencia de las variantes a evaluar, el OR, un poder estadístico de 80%, un valor de p menor a 0.05, la prevalencia de la enfermedad y un modelo genético, el número es de 87 pacientes con SSp. Relación 1:4. Con número total de controles 348.

IX. Descripción operativa

a. Detección de pacientes

Se detectaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de selección, con clínica de SSp de la consulta externa de reumatología de los días miércoles y consultas de primera vez. Se les invitará a los pacientes detectados a participar en el protocolo de investigación, en caso de aceptar se procederá a la firma del consentimiento informado.

b. Toma de muestras

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

c. Extracción de ADN

1. Las muestras contenidas en tubos con EDTA fueron centrifugadas a 3000 r.p.m durante 10 minutos.
2. Se tomó la capa de leucocitos y se colocó en un tubo limpio de 15 ml para iniciar el procedimiento de extracción del ADN.

3. Se agregó a cada tubo de 15 ml, 6 ml de buffer de lavado
4. Nuevamente, se centrifugó la muestra obtenida de la mezcla, durante 5 minutos a 3500 r.p.m.
5. Se decantó el sobrenadante.
6. Se agregó 6 ml de buffer de lisis de células
7. Se decantó el sobrenadante y se colocó buffer y proteinasa K (30 microlitros) a la muestra, posteriormente; se incubó la muestra con la mezcla de reactivos durante 10 minutos a temperatura ambiente.
8. Se agregó isopropanol (3 ml) a la mezcla de reacción, posteriormente se centrifugó la muestra a 3500 r.p.m durante 5 minutos.
9. Posteriormente se decantó el sobrenadante y se agregaron 3 ml de alcohol etílico al 70%, nuevamente se centrifugó a 3500 r.p.m. durante 5 minutos.
10. Se decantó el sobrenadante y se dejó secar el ADN a temperatura ambiente por 5 minutos.
11. Finalmente, se agregó buffer de elusión de ADN (600 microlitros), se cuantificó el ADN y se hicieron diluciones a 5 ng/microlitro
12. El remanente de las muestras se desechó de acuerdo a la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.⁹

d. Genotipificación de *PTPN22*

El genotipo del SNP rs2476601 del gen *PTPN22* fue evaluado mediante la técnica 5' exonucleasa "TaqMan". El vial contiene un par de sondas para identificar cada uno de los alelos de los SNPs (los cuales presentan dos alelos: bialélicos). Cada sonda en su extremo 5' contine 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 emplearan 2 microlitros de reacción (cada microlitro contuvo 5 ng).
- Los 2 microlitros se colocaran en lugares específicos de una placa de 96 pozos.
- Posteriormente, cada pozo se le agregaran 5 microlitros de reacción (cada 5 microlitros contuvo 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 el SNP rs2476601 del *PTPN22*.

X. Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo se realizó con el software IBM SPSS versión 22, las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de resumen de tendencia central y dispersión, de acuerdo a la distribución; las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes con un

intervalo de confianza del 95%. Además de las variables dependientes e independientes, se evaluaron variables epidemiológicas, edad y sexo, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos y no patológicos, criterios de clasificación, sintomatología más común, tipos de manifestaciones pleuropulmonares, pruebas diagnósticas, tipos de tratamiento y nivel de actividad por ESSDAI. El análisis inferencial se realizó con el programa mencionado y con FINETTI, mediante la prueba del Chi cuadrada.

XI. Recursos

Equipo médico de los servicios de reumatología, oftalmología, cirugía maxilofacial, anatomía patológica, e investigadores de la Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas.

XII. Resultados

Se incluyeron 26 pacientes del sexo femenino (100%); la media de edad fue de 58.54 años (desviación estándar, DS, 13.99); en niveles de escolaridad sin educación básica 4 (15.4%), primaria 6 (23.1%), secundaria 10 (38.5%), bachillerato 6 (23.1%). En cuanto al tiempo de evolución a partir del inicio de los síntomas en meses obtuvimos una media de 90.58 (DS 68.40), tiempo de evolución al diagnóstico en meses una media de 47.50 (DS 53.82) y una diferencia en meses desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de la enfermedad con una media de 31.42 (DS 50.35). De los antecedentes heredofamiliares se interrogó sobre familiares de primer y segundo grado de consanguinidad (padre, madre, abuelos y hermanos) portadores de enfermedades autoinmunes como SSj, AR y LES identificando 1 (3.8%) paciente con una hermana con SSj; y 2 (7.7%) pacientes con hermanos con AR.

Dentro de los antecedentes personales patológicos, en lo que respecta al hábito tabáquico, 5 (19.2%) pacientes habían fumado en los últimos 20 años; índice tabáquico con riesgo nulo para desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 22 (84.6%) pacientes, riesgo moderado 2 (7.7%), riesgo intenso 2 (7.7%) pacientes ; 12 (46.2%) pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico; 1 (3.8%) paciente con diabetes tipo 2, 7 (26.9%) con hipertensión arterial, 2 (7.7%) con hipotiroidismo, 9 (34.6%) dislipidemia, y 2 (7.7%) cursaban con infección activa.

En cuanto a los criterios de clasificación, el porcentaje de pacientes que cumplieron al menos uno o más se describe en la tabla 7.

Tabla 7. Porcentaje de pacientes que cumplían uno o más de los criterios de clasificación.

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

La sintomatología más común en el SSj se dividió en: síntomas presentados al inicio, en el transcurso y en los últimos 3 meses de la enfermedad en donde 3 (11.5%) pacientes presentaron 2 ó más episodios de fiebre al inicio de la enfermedad y 3 (11.5%) en el transcurso de la enfermedad; 1 paciente (3.8%) diaforesis nocturna al inicio de la enfermedad, 10 (38.5%) en los últimos 3 meses y 4 (15.4%) en el transcurso de la enfermedad; 1 paciente (3.8%) tuvo pérdida de peso sin explicación al inicio de la enfermedad, 4 (15.4%) en los últimos 3 meses y 3 (11.5%) en el transcurso de la enfermedad; 4 pacientes (15.4%) tuvieron fatiga al inicio de la enfermedad, 6 (23.1%) en los últimos 3 meses y 7 (26.9%) en el transcurso de la enfermedad; 7 (26.9%) pacientes tuvieron dolor articular al inicio, 8 (30.8%) en los últimos 3 meses y 9 (34.6%) en el transcurso de la enfermedad; 3 (11.5%) pacientes presentaron artritis al inicio, 6 (23.1%) en los últimos 3 meses y 6 (23.1%) en el transcurso de la enfermedad; 3 (11.5%) pacientes presentaron fenómeno de

Raynaud al inicio, 1 (3.8%) en los últimos 3 meses y 2 (7.7%) en el transcurso de la enfermedad; 4 (15.4%) pacientes presentaron tos no productiva al inicio, 5 (19.2%) en los últimos 3 meses y 5 (19.2%) en el transcurso de la enfermedad; 3 (11.5%) pacientes presentaron tos con expectoración al inicio, 2 (7.7%) en los últimos 3 meses y 4 (15.4%) en el transcurso de la enfermedad; 4 (15.4%) pacientes presentaron disnea al inicio, 5 (19.2%) en los últimos 3 meses y 7 (26.9%) en el transcurso de la enfermedad; 2 (7.7%) pacientes presentaron más de 3 episodios de infección de vías respiratorias superiores en un año al inicio, 5 (19.2%) en los últimos 3 meses y 3 (11.5%) en el transcurso de la enfermedad; 3 (11.5%) pacientes presentaron sequedad de mucosa nasal al inicio, 11 (42.3%) en los últimos 3 meses y 8 (30.8%) en el transcurso de la enfermedad; 6 (23.1%) pacientes presentaron sequedad vaginal al inicio, 7 (26.9%) en los últimos 3 meses y 9 (34.6%) en el transcurso de la enfermedad; 9 (34.6%) pacientes presentaron sequedad de piel al inicio, 6 (23.1%) en los últimos 3 meses y 15 (57.7%) en el transcurso de la enfermedad; 8 (30.8%) pacientes presentaron mialgias, 4 (15.4%) presentaron inflamación muscular; 1 (3.8%) presentó eritema anular, 1 (3.8%) presentó enfermedad bronquial; ninguno presentó vasculitis, enfermedad focal, enfermedad difusa, enfermedad glomerular, enfermedad tubular, polineuropatía y mononeuritis múltiple.

Para las manifestaciones pleuropulmonares ningún paciente presentó derrame pleural, el resto de las manifestaciones se describen en la tabla 8. En cuanto a pruebas de función respiratoria, se realizó espirometría reportando los siguientes hallazgos: 15 (57.7%) pacientes presentaron espirometría normal, 8 (30.8%) presentaron patrón obstructivo, y 3 (11.5%) presentaron patrón restrictivo.

Tabla 8. Neumonía intersticial

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

De los hallazgos de laboratorio relevantes: 3 (11.5%) pacientes tuvieron leucopenia en los últimos 3 meses, 1 (3.8%) paciente tuvo neutropenia leve, 1 (3.8%) tuvo linfopenia, ningún paciente tuvo trombocitopenia; de los reactantes de fase aguda 7 (26.9%) tuvieron velocidad de sedimentación elevada, 5 (19.2%) tuvieron proteína C reactiva elevada; 1 (3.8%) paciente tuvo hipocomplementemia a expensas de C4; ningún paciente tuvo hipergammaglobulinemia.

Respecto a los estudios inmunológicos 21 (80.8%) pacientes tuvieron factor reumatoide negativo; 5 (19.2%) factor reumatoide positivo. Se tomaron los anticuerpos antinucleares procesados en el

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y en el Laboratorio de Inmunología y Genética InmunogenLab, de los anticuerpos realizados en el INCMNSZ los resultados se reportan en la tabla 9; de los estudios de laboratorio realizados en InmunogenLab se describen en la tabla 10.

Los anticuerpos anti-SSA y anti SSB se reportaron 11 (42.3%) anti-SSA negativos; 15 (57.7%) anti-SSA positivos; 14 (53.8%) anti-SSB negativos; y 12 (46.2%) anti-SSB positivos.

Tabla 9. Patrón anticuerpos antinucleares realizados en INCMNSZ

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Negativo	6	23.1
	Homogeneo 1:40	1	3.8
	Moteado fino 1:640	5	19.2
	Moteado grueso 1:160	1	3.8
	Moteado grueso 1:640	1	3.8
	Homogéneo 1:80	2	7.7
	Homogéneo 1:640	2	7.7
	Moteado fino 1:40	1	3.8
	Moteado fino 1:80	1	3.8
	Moteado fino 1:160	3	11.5
	Moteado fino 1:320	3	11.5
	Total	26	100.0

Tabla 10. Patrón anticuerpos antinucleares realizados en InmunogenLab

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Negativo	14	53.8
	Moteado fino 1:640	1	3.8
	Moteado grueso 1:640	1	3.8
	Citoplásmico 1:40	2	7.7
	Citoplásmico 1:80	1	3.8
	Homogéneo 1:80	1	3.8
	Citoplásmico 1:320	2	7.7
	Nucleolar 1:160	2	7.7
	Negativo	2	7.7
	Total	26	100.0

En cuanto al test de Schirmer 6 (23.1%) pacientes presentaron un test positivo para ojo seco y 20 (76.9%) pacientes presentaron un test negativo. En la tinción ocular 11 (42.3%) pacientes tuvieron rosa de Bengala negativo y 15 (57.7%) tuvieron rosa de Bengala positivo. El flujo salival no estimulado ≤ 1.5 ml en 15 minutos, 13 (50%) pacientes tuvieron un resultado negativo y 13 (50%) pacientes tuvieron un resultado positivo. El estudio histopatológico de biopsia de glándula salival,

en 4 (15.4%) pacientes se reportó negativa, 20 (76.9%) pacientes positiva; y 2 (7.7%) pacientes no contaban con éste estudio.

Para el tratamiento recibido, 22 (84.6%) pacientes habían recibido lubricante ocular, 6 (23.1%) lubricante oral, 5 (19.2%) lubricante vaginal y 15 (57.7%) lubricante en piel. En cuanto a tratamiento sintomático, 3 (11.5%) pacientes habían recibido tratamiento para mucosas, 12 (46.2%) síntomas músculo-esqueléticos; 16 (61.5%) recibieron hidroxiclороquina (HCQ) en el transcurso de la enfermedad, 7 (26.9%) metotrexate (MTX), 1 (3.8%) ciclosporina (CYA), 5 (19.2%) glucocorticoides (GC) y ningún paciente había ingerido ciclofosfamida, rituximab o micofenolato de mofetil. Como parte de la ingesta de medicamentos que pudieran provocar como efecto adverso xeroftalmía/xerostomía se encontró 1 (3.8%) paciente con ingesta de antidepresivos tricíclicos, 3 (11.5%) antiespasmódicos, 3 (11.5%) diuréticos, 6 (23.1%) antihistamínicos, 3 (11.5%) broncodilatadores, 7 (26.9%) estatinas y 9 (34.6%) fibratos; ningún paciente había ingerido descongestionantes, neurolépticos o agonistas adrenérgicos centrales.

Para valor actividad de la enfermedad se valoraron los dominios descritos en el ESSDAI reportándose por cada uno: dominio constitucional 9 (34.6%) pacientes, dominio linfático 6 (23%) pacientes, dominio glandular 4 (15.3%) pacientes, dominio articular 8 (30.7%) pacientes, dominio cutáneo 1 (3.8%) paciente, dominio pulmonar 11 (42.3%) pacientes, dominio renal 1 (3.8%) paciente; no se evidenció actividad en el dominio muscular, SNC, SNP, hematológico y biológico. Concluyendo la interpretación de los pacientes que presentaron actividad de la enfermedad en la tabla 11.

Tabla 11. Interpretación ESSDAI

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

En lo referente a la variante genética en estudio de las 26 muestras de sangre que se obtuvieron sólo se realizó genotipificación de 25 ya que una de éstas no se consideró útil al momento de la extracción del DNA. Los hallazgos se describen en la tabla 12.

Tabla 12. Genotipificación de *PTPN22-C1858T* en pacientes con SSp mexicanos y controles.

SNP (rs2476601)	SSp, n=25 n (%)	Controles, n=387 n (%)	OR	95 % IC	Valor p
<i>C1858T</i>					
Genotipo					
CC	25 (100.0)	380 (98.2)	---	---	---
CT	0 (0.0)	7 (1.8)	0.80	0.045 – 14.48	0.45
TT	0 (0.0)	0 (0.0)	---	---	---
Alelo					
C	0 (0.0)	767 (99.1)	---	---	---
T	0 (0.0)	7 (0.9)	0.82	0.0046 – 14.57	1.9

OR odds ratio, IC intervalo de confianza, *p, estadísticamente significativo

XIII. Discusión

En el presente pudimos observar que la edad que predominó en las pacientes con SSp fue la reproductiva y perimenopáusicas;. Existen revisiones que mencionan la incidencia y prevalencia a nivel mundial, uno de éstos estudios reporta como prevalencia de edad en individuos entre los 40 a 44 años, demostrando que en población europea los pacientes que oscilan entre los 71 a 74 años de edad tenían hasta 8.07 mayor prevalencia en comparación con los de 40 a 44 años³⁴; también reportan que en un estudio en el Reino Unido que involucró a mujeres caucásicas se identificó una prevalencia de 35 hasta 74 años.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el compromiso pulmonar fue una de las principales alteraciones que se identificó en nuestro estudio, presentándose como neumonía intersticial (NI), independiente de los factores de riesgo para el desarrollo de ésta enfermedad como el consumo de tabaco; el cuál no se observó con mucha frecuencia en nuestro estudio. La NI se considera una complicación extraglandular del SSp, en un estudio en el 2016 realizado por Reina D, et al³⁵ reportaron una prevalencia de 9 - 75% de los pacientes con SSp; la mitad de los pacientes que reportaron con NI fueron diagnosticados con enfermedad pulmonar como primera manifestación extraglandular del SSp, predominando el patrón de neumonía intersticial inespecífica, a diferencia de nuestro estudio que predominó el patrón de neumonía linfocítica.

La medición de actividad de la enfermedad se realizó a través de la valoración de los 12 dominios del ESSDAI, con lo que pudimos concluir que la mitad de los pacientes revisados estaban cursando con actividad en los últimos 6 meses, predominando el dominio pulmonar seguido del articular. En el 2010 se reportó por Seror R, et al³³ en un estudio de 96 pacientes, que predominó el dominio biológico seguido por el articular, siendo éste último el cual destaca la similitud con lo que se identificó en el presente estudio.

En la literatura se encuentran reportado el uso de criterios de clasificación para SSp sobresaliendo la comparación entre AECG 2002 y ACR/EULAR 2016. En el presente estudio se realizó la comparación entre los tres criterios de clasificación AECG 2002 – SICCA/ACR 2012 – ACR/EULAR 2016; resaltando que hasta el 65.4% de los pacientes cumplieron con los 3 criterios de clasificación. Éstos hallazgos son similares a un estudio prospectivo reportado en el 2014 por Plešivčnik-Novljan M, et al; en donde de un grupo de 222 pacientes diagnósticos con criterios AECG 2002 en el seguimiento se reclasificaron a 90 pacientes, de los cuales 34 fueron estadísticamente significativos al cumplir con todos los criterios de clasificación.³⁶

En cuanto a los resultados de genotipificación no se identificaron pacientes heterocigotos portadores de SSp, así como tampoco se identificaron al momento de realizar la comparación de alelos. Éstos resultados pueden compararse con un estudio reportado en el 2005 por Ittah M, et al²⁷, considerado como el primer estudio en investigar el papel de *PTPN22-C1858T* en pacientes con SSp, en donde a pesar de contar una muestra de hasta 183 pacientes con diagnóstico de SSp no detectaron diferencias significativas en los alelos y genotipificación. Un hallazgo que puede

remarcarse en el grupo de los controles tanto de nuestro estudio como el previamente citado es que la frecuencia del alelo T estuvo presente hasta en el 0.9% y 7.8% respectivamente.

Sin embargo en ese mismo año Gomez LM, et al⁸ en un grupo de 70 pacientes con SSp genotipificaron el gen *PTPN22-C1858T*, encontrando que el alelo *1858 T* fue identificado como factor riesgo para SSp, siendo el primer estudio que identificó esta asociación como positiva para SSp.

XIV. Conclusiones

El SSp es una enfermedad que predomina en mujeres y por grupos etarios en edad adulta y mayores.

Todos los pacientes con SSp presentan manifestaciones extraglandulares en el transcurso de la enfermedad.

El locus *PTPN22* se considera uno de los factores de riesgo más importantes que está asociado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. La presentación de sus variantes difieren de acuerdo a la localización geográfica de la población que se esté estudiando.

La variante *C1858T* del gen *PTPN22* no es un factor de susceptibilidad para presentar SSp. Dado que se ha corroborado la asociación del gen *PTPN22-C1858T* para la presentación de otras enfermedades autoinmunes como AR y LES, no es posible descartarlo para SSp dado las diversas manifestaciones extraglandulares que puede desarrollarse durante el transcurso de la enfermedad y que ya se ha reportado presente en otro estudio con mayor número de pacientes, en donde todos los pacientes se encontraron con compromiso extraglandular y con positividad para criterios de clasificación.

XV. Recomendaciones

Es importante insistir en la necesidad de conocer las principales manifestaciones clínicas y formas de presentación de las diferentes enfermedades autoinmunes en nuestra población mexicana con la finalidad de enriquecer el conocimiento que compete al personal de salud y que promueva una terapéutica dirigida a las principales afectaciones de nuestros pacientes.

Los estudios en genética nos ayudan a conocer las bases de nuestras enfermedades y con estos se favorecerá la búsqueda intencionada de tratamientos dirigidos así como determinar los factores de riesgo que pueden prevenirse para el desarrollo de estas enfermedades.

Este es un estudio que si bien es próspero en la relevancia de las manifestaciones clínicas en pacientes con SSp, también al considerarse como parte de los estudios genéticos en población mexicana y dado que existe la evidencia de la susceptibilidad de desarrollar enfermedades

autoinmunes ante el gen *PTPN22-C1858T* consideró que debe buscarse un mayor número de pacientes para poder obtener reportes estadísticamente significativos que enriquezcan el conocimiento de nuestra población.

XVI. Consideraciones éticas

El protocolo se realizó de acuerdo a lo dispuesto en la ley general de salud, en materia de investigación en salud y en materia de del genoma humano que se publicó en el diario oficial de la federación del 16 de noviembre 2011. El estudio se apegó a los principios de la asamblea médica mundial para la investigación en seres humanos establecidos en la declaración de Helsinki. Los datos personales de los pacientes se manejarán de acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados.¹⁰

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

XVII. Bibliografía

1. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:189-220.
2. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Jonsson R, Mariette X, Sivils K, *et al.* Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:160-47.
3. Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness – From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci* 2017;14:191-200.
4. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:354-361.
5. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, *et al.* Early diagnosis of primary Sjögren syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:137-56.
6. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, *et al.* 2016 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data - driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
7. Vlachogiannis NI, Nezos A, Tzioufas AG, Koutsilieris M, Moutsopoulos HM, Mavragani CP. Increased frequency of the PTPN22W* variant in primary Sjögren's Syndrome association with low type I IFN scores. *Clin Immunol* 2016;173:157-160.
8. Gomez LM, Anaya JM, González CI, Pineda-Tamayo R, Otero W, Arango A, *et al.* PTPN22 C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune Diseases. *Genes Immun* 2005;6:628-31.
9. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico-infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo. *Diario Oficial de la Federación* febrero 2003.
10. Secretaría General. Secretaría de Servicios Parlamentarios. Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. *Diario Oficial de la Federación* 26 enero 2017.
11. Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine Phosphatase PTPN22: Multifunctional Regulator of Immune Signaling, Development, and Disease. *Annu Rev Immunol* 2014;**32**: 83–119.
12. Tom S. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Volume 44. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2017.
13. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: The archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:602–611.
14. Fousteri G, Liossis SNC, Battaglia M. Roles of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 in immunity and autoimmunity. *Clin Immunol* 2013;149:556–565.
15. Ruiz-Noa Y, Padilla-Gutiérrez JR, Hernández-Bello J, Palafox-Sánchez CA, Valle Y, Oregón-Romero E, *et al.* Association of PTPN22 Haplotypes (-1123G>C/+1858C>T) with Rheumatoid Arthritis in Western Mexican Population. *Int J Genomics* 2017;2017:8753498.

16. Burn GL, Svensson L, Sanchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Lett* 2011;585:3689–3698.
17. Zhen, J, Ibrahim S, Petersen F, Yu X. Meta-analysis reveals an association of PTPN22 C1858T with autoimmune diseases, which depends on the localization of the affected tissue. *Genes Immun* 2012;13:641–652.
18. López-Beltrán C, García-Deister V. Aproximaciones científicas al mestizo mexicano. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. 2013;20:391-410.
19. Vang, T, Miletic AV, Bottini N, Mustelin T. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 in human autoimmunity. *Autoimmunity* 2007;40:453–461.
20. Lee YH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG, Nath SK, *et al*. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases - A meta-analysis. *Rheumatology* 2007;46:49–56.
21. Moser KL, Harley JB. Genomics and Viruses in Sjögren’s Syndrome. En: Fox R, Fox C. *Sjögren’s Syndrome*. 1st ed. New York, NY: Springer; 2012. 93-110.
22. Menard L, Saadoun D, Isnardi I, Ng YS, Meyers G, Massad C, *et al*. The PTPN22 allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans. *J Clin Invest* 2011;121:3635–3644.
23. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:133–145.
24. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren’s syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:544–556.
25. Gomez LM, Anaya J M, Martin, J. Genetic Influence of PTPN22 R620W Polymorphism in Tuberculosis. *Hum Immunol* 2005;66:1242–1247.
26. Arechiga AF, Habib T, He Y, Zhang X, Zhang ZY, Funk A, *et al*. Cutting Edge: The PTPN22 Allelic Variant Associated with Autoimmunity Impairs B Cell Signaling. *J Immunol* 2009;182:3343–3347.
27. Ittah M, Gottenberg JE, Proust A, Hachulla E, Puechal X, Loiseau P, Mariette X, Miceli-Richard C. No evidence for association between 1858 C/T single-nucleotide polymorphism of PTPN22 gene and primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun* 2005;6:457-8.
28. Douroudis K, Shcherbakova A, Everaus H, Aints A. PTPN22 gene regulates natural killer cell proliferation during in vitro expansion. *Tissue Antigens* 2010;76:315–318.
29. Zikherman J, Hermiston M, Steiner D, Hasegawa K, Chan A, Weiss A. PTPN22 Deficiency Cooperates with the CD45 E613R Allele to Break Tolerance on a Non-Autoimmune Background. *J Immunol* 2009;182:4093–4106.
30. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kem M, *et al*. Analysis of Families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: the PTPN22 620W Allele Associates with Multiple Autoimmune Phenotypes. *Am J Hum Genet* 2005;76:561–571.
31. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, *et al*. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8.
32. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, *et al*. American College of rheumatology classification criteria for Sjögren’s syndrome: A data-driven,

- expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:475-87.
33. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, *et al.* EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;20:e000022.
 34. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;30:247-55.
 35. Reina D, Roig-Vilaseca D, Torrente-Segarra V, Cerdá D, Castellví I, Díaz Torné C, *et al.* Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin* 2016;12:201-5.
 36. Plešivčnik-Novljan M, Rotar Z, Ambrožič A, Vidmar G, Tomšič M. Comparison of the performance of the different classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2014;33:1657-64.

XVIII. Anexos

Consentimiento informado



"Evaluación de variantes genéticas de PTPN22 y susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mexicanos" HJM 0400/18-R

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

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

El Investigador que informa: Rosa Elda Barbosa Cobos del Servicio Reumatología Hospital Juárez de México
Teléfono 57477560 ext 7692 de 08:00 a 15:00

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

Muestra:

- Sangre
- Biopsia de piel
- Otras (Cual)

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

• Que los beneficios esperados de dicha investigación consistirán en un mayor conocimiento de (Describir la entidad que se investigará) identificación de biomarcadores como genes

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

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

El estudio se llevará a cabo por el CENTRO unidad de investigación en enfermedades metabólicas y endócrinas. En caso de realizar alguna parte de la investigación en otro lugar anotar estos datos, si no aclarar que por entero se realizará en el Hospital Juárez de México, que constituye la comisión científica de y que está ubicado en avenida Instituto Politécnico Nacional 5160 Magdalena de las Salinas.

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

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

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

- 1 Querer conocerlos
- 2 No querer conocerlos

HJM-DIE-405-C

"Evaluación de variantes genéticas de PTPN22 y susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mexicanos" HJM 0400/18-R

3 Delegar en el médico esa decisión.

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

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

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

1 Si
2 No

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

Lo acepto y deseo que se me contacte (_____)
No lo acepto.

• Que el responsable de la investigación será Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, se llevará un archivo con los datos personales, pudiendo ejercitar ante el mismo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos previstos en la Ley de protección de datos de carácter personal.

• El sujeto tiene derecho a revocar este consentimiento en cualquier momento, y a decidir también la destrucción o anonimización de la muestra.

• Que al final de la investigación o investigaciones autorizadas el destino de la muestra será su destrucción o anonimización.

• Que tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.

• Que la información que se obtenga puede tener implicaciones para los familiares del sujeto fuente de la muestra, de lo que resulta la conveniencia de que sea este último (o su representante, en su caso) quien la transmita.

Ciudad de México a 02 de.....mayo.....del...2018...

Nombre y firma Investigador responsable Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos _____

Nombre y firma del Paciente o persona responsable _____

Nombre, parentesco y firma del Testigo _____