



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**RELACIÓN DE LOS HLA CLASE I Y II CON LA
SUSCEPTIBILIDAD DE PRESENTAR SÍNDROME DE
SJÖGREN EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS**

PRESENTA

DR. MARCO ANTONIO SUXO LECOÑA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
ASESOR DE TESIS

DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO
TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA



Ciudad de México, Agosto de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

Dr. Jaime Mellado Abrego
TITULAR DE ESEÑANZA

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

Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio
ASESOR 1

M. en C. María de los Dolores Delgado Ochoa
ASESOR 2

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS
HJM 0337/17-R

DEDICATORIA

A mi esposa por haberme brindado su apoyo, dedicación y amor, siempre dispuesta a brindarme todo lo necesario para continuar con mis estudios.

A toda mi familia y seres queridos por siempre estar detrás de mis logros además de ser pilar fundamental desde el principio en mi formación tanto académica como personal.

AGRADECIMIENTOS

Gracias, a mis tutores, el Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio y la M. en C. María de los Dolores Delgado Ochoa. Gracias por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento, han hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

CONTENIDO

RESUMEN

ABSTRACT

CUADROS Y GRÁFICAS

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	JUSTIFICACIÓN	28
III.	OBJETIVOS	28
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	29
V.	RESULTADOS	33
VI.	DISCUSIÓN	38
VII.	CONCLUSIONES	39
VIII.	PERSPECTIVA	40
IX.	BIBLIOGRAFÍA	40
X.	ANEXO	45

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica, autoinmune, caracterizado por la resequedad de mucosas, principalmente oral y ocular, debido a inflamación glandular, además puede presentar manifestaciones sistémicas. Se desarrolla en sujetos con predisposición genética, expuestos a factores ambientales como infecciones virales resultando en la desregulación de la inmunidad innata y adaptativa. En general, los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I y II son factores de riesgo bien documentados para el desarrollo de trastornos autoinmunes, incluido el Síndrome de Sjögren. Hasta la fecha sólo se realizó un estudio en población mexicana de los alelos HLA relacionados con la predisposición genética para presentar síndrome de Sjögren.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 26 paciente con Síndrome de Sjögren primario y 52 controles. Se realizó la tipificación de HLA clase I y II por medio de la técnica SSP (Biología molecular) en ambos grupos, finalmente se realizó el análisis estadístico donde se obtuvo el Riesgo Relativo (RR) por medio del Software 1993-2018 MedCalc.

RESULTADOS

Los alelos HLA Clase I y II que se relacionan con la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren primario en población mestiza mexicana con riesgo relativo mayor a 1 y significancia estadística ($p < 0.05$) son *HLA A*23:01, A*24:14, B*40:08, DRB1*01:01 y DRB1* 08:01*.

CONCLUSIONES

Existe relación de los HLA clase I y II con la susceptibilidad de presentar síndrome de Sjögren primario en pacientes mestizos mexicanos. Los alelos del HLA que se relacionan con predisposición genética para Síndrome de Sjögren en población mexicana son diferentes a los encontrados en poblaciones de diferentes regiones y origen étnico, sin embargo, presenta cierta similitud en relación al estudio de HLA realizado anteriormente en población mexicana.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Sjögren, HLA, alelos, riesgo, genética

ABSTRACT

INTRODUCTION

Sjögren's Syndrome is a chronic, autoimmune disease, characterized by the dryness of the mucous membranes, mainly oral and ocular, due to glandular inflammation, it can also present systemic manifestations. It develops and presents with genetic predisposition, is subjected to environmental factors such as viral infections resulting in the deregulation of innate and adaptive immunity. In general, human leukocyte antigens (HLA) class I and II are well documented risk factors for the development of autoimmune disorders, including Sjögren's syndrome. Up to date, only one study was conducted in the Mexican population of HLA alleles related to the genetic predisposition to present Sjögren's syndrome.

MATERIAL AND METHODS

We included 26 patients with primary Sjögren's Syndrome and 52 controls. The typing of HLA class I and II was carried out by means of the SSP (molecular biology) technique in both groups. Finally, the statistical analysis was performed where the Relative Risk (RR) was obtained by means of the Software 1993-2018 MedCalc.

RESULTS

The HLA Class I and II alleles that are related to the susceptibility of presenting primary Sjögren's syndrome in Mexican mestizo population with relative risk greater than 1 and statistical significance ($p < 0.05$) are HLA A * 23: 01, A * 24: 14 , B * 40: 08, DRB1 * 01: 01 and DRB1 * 08:01.

CONCLUSIONS

There is a relationship of HLA class I and II with the susceptibility of presenting primary Sjögren syndrome in Mexican mestizo patients. The alleles of HLA that are related to genetic predisposition for Sjögren's Syndrome in the Mexican population are different in populations of different regions and ethnic origin, however, they present a certain similarity in the relationship with the HLA study previously conducted in the Mexican population.

KEY WORDS: Sjögren syndrome, HLA, alleles, risk, genetics

CUADROS Y TABLAS

	Página
Cuadro 1. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 para Síndrome de Sjögren primario	16
Tabla 1. Frecuencia de HLA A en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control	32
Tabla 2a. Frecuencia de HLA B en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control	33
Tabla 2b. Frecuencia de HLA B en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control	34
Tabla 3. Frecuencia de HLA DRB en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control	35
Tabla 4. Frecuencia de HLA DQB1 en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control	36
Tabla 5. Haplotipos relacionados a susceptibilidad de Síndrome de Sjögren primario	36

I. INTRODUCCIÓN

SÍNDROME DE SJÖGREN

✓ Historia

En 1888, Johann von Mikulicz-Radecki describió un caso de tumefacción bilateral indolora de las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares, una entidad que más tarde llevaría su nombre. Los informes pronto siguieron mostrando que la enfermedad de Mikulicz no era una entidad patológica distinta sino, más bien, un conjunto clínico de enfermedades, como leucemia, linfoma y tuberculosis. Poco después, la enfermedad de las glándulas salivales se relacionó con la sequedad ocular y de la mucosa oral cuando Henri Gougerot, un prestigioso dermatólogo francés, escribió en 1925 sobre tres casos de atrofia de la glándula salival con sequedad ocular, de boca y de vagina. El concepto moderno del síndrome de Sjögren estaba firmemente arraigado en 1933 cuando Henrik Sjögren, un oftalmólogo sueco, publicó una serie de 19 casos de queratoconjuntivitis seca, que incluía dos casos con tumefacción de las principales glándulas salivales. Durante las siguientes dos décadas, Sjögren y otros publicaron extensamente sobre varios aspectos de la enfermedad que ahora lleva su nombre (también llamada enfermedad de Gougerot-Sjögren), y la mayoría de estas contribuciones iniciales procedían de oftalmólogos europeos.¹

En 1953, Morgan y Castleman publicaron sus detallados hallazgos histopatológicos de 18 pacientes con aumento de tamaño de las glándulas lagrimales y salivales. Este tratado anatomopatológico constaba de casos con características clínicas similares a las de la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren. Cabe destacar que 15 de los 18 pacientes eran mujeres con tumefacción de las glándulas lagrimales y salivales que se desarrolló en la quinta y sexta décadas de vida. Morgan y Castleman encontraron en el tejido de las glándulas salivales un «elemento linfoide» consistente acompañado por una sorprendente proliferación de células mioepiteliales y epiteliales. Los cambios epiteliales produjeron un estrechamiento u obliteración característica de la luz del conducto, formando cuerdas de masas de células sólidas llamadas *islas epimioepiteliales*. Debido a la prominencia de estas estructuras epiteliales, Morgan

y Castleman avanzaron la hipótesis de que la enfermedad de Mikulicz tenía su origen en el epitelio ductal. La anatomía patológica de la glándula salival en estos casos era similar a la de los pacientes con la queratoconjuntivitis seca descrita por Henrik Sjögren. Debido a que los pacientes de Sjögren eran, en su mayoría, mujeres de mediana edad, Morgan y Castleman razonaron que la enfermedad de Mikulicz era un subconjunto del síndrome de Sjögren, pero con manifestaciones clínicas incompletas. Este artículo, ahora clásico, tuvo el efecto de unificar la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren en una sola entidad de enfermedad, una hipótesis que fue dominante hasta hace poco.²

Cuando Joseph J. Bunim pronunció la Heberden Oration en la Wellcome Foundation de Londres el 2 de diciembre de 1960, describió con elegante detalle los hallazgos clínicos, anatomopatológicos y analíticos de los 40 pacientes con síndrome de Sjögren evaluados por él mismo, Kurt Bloch, Martin Wohl, Richard Oglesby e Irwin Ship en el Clinical Center de los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses. Todos los pacientes de su serie tenían, al menos, dos de las tres características siguientes: queratoconjuntivitis seca, xerostomía (con o sin agrandamiento de las glándulas salivales) y artritis reumatoide. Bunim también sabía, por el trabajo de otros, que la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía, o síndrome seco, se producían en algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y panarteritis nudosa. En su conferencia destacó que la exocrinopatía se extendía más allá de las glándulas lagrimales y salivales y afectaba a la faringe, la laringe y la tráquea, así como a la vagina. Muchos de los pacientes con síndrome de Sjögren en la cohorte de los NIH también presentaban manifestaciones extraglandulares, como fenómeno de Raynaud, púrpura, infiltrados pulmonares y neuropatía periférica. Talal y Bunim tomaron nota, entre los casos de los NIH, de tres pacientes con sarcoma de células reticulares (un término más antiguo que incluye el linfoma no hodgkiniano) y de un cuarto paciente con macroglobulinemia de Waldenström, señalando, por primera vez, el aumento del riesgo de linfoma en esta enfermedad.

El grupo de los NIH también describió los marcadores serológicos del síndrome de Sjögren. En 1965 informaron que 12 de sus 16 pacientes (75%) con síntomas de

sequedad, pero ninguna prueba de otra enfermedad del tejido conjuntivo, tenían reactividad de anticuerpos antinucleares séricos (ANA) por inmunofluorescencia indirecta en tejido hepático de rata. Aplicando el método de placa de Ouchterlony, demostraron además que los sueros de 13 de 16 (81%) de estos pacientes contenían anticuerpos precipitantes de SjD y SjT, autoantígenos posteriormente denominados Ro (SS-A) y La (SS-B). Por otra parte, Bloch et al. sentaron las bases de nuestros esquemas modernos de clasificación al subdividir a sus pacientes en síndrome de Sjögren primario y secundario. El síndrome de Sjögren secundario se refería a pacientes con síntomas de sequedad en el contexto de otra enfermedad del tejido conjuntivo, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia o la dermatomiositis, mientras que se designaba como síndrome de Sjögren primario cuando el complejo *sicca* se produjo en ausencia de otra enfermedad del tejido conjuntivo.³

✓ **Definición**

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica, autoinmune, caracterizada por la resequedad de mucosas, principalmente oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía), debido a la disminución o ausencia de secreciones glandulares. La hiposecreción glandular es el resultado de mecanismos tanto de interacción celular (infiltrado linfoplasmocítico) como humoral (autoanticuerpos y mediadores inflamatorios solubles). El carácter autoinmune de la enfermedad es dado por la presencia de autoanticuerpos, algunos de ellos con propiedades patogénicas probadas; por la ausencia de un agente etiológico conocido, y por las características histopatológicas. En efecto, para definir un paciente con síndrome de Sjögren se debe confirmar el carácter inflamatorio de la resequedad mediante el análisis histopatológico de las glándulas salivares, en donde, necesariamente, se observa un infiltrado linfoplasmocítico benigno, focal, periductal, y con una magnitud importante en la mayoría de los acinos examinados. Esta inflamación puede ser responsable del aumento de volumen de las glándulas salivares (parótidas y submaxilares).⁴

✓ **Criterios de clasificación**

Si bien hubieron 11 diferentes criterios diagnósticos publicados para síndrome de Sjögren desde 1965, ninguno ha sido aprobado por el ACR o la EULAR, hasta el año 2016. A través de los años, se han propuesto varios conjuntos de criterios para la clasificación del síndrome de Sjögren, pero ninguno de ellos ha sido ampliamente adoptado por la comunidad científica hasta que en el año de 1993 surgieron los Criterios Europeos preliminares de clasificación. Estos criterios de clasificación han sido empleados en gran medida tanto en la práctica clínica como en estudios observacionales y de intervención durante muchos años. En el 2002 los criterios europeos preliminares volvieron a ser examinados por un Comité conjunto estadounidense y europeo. El resultado de esta revisión fueron los criterios de la American European Consensus Group (AECG), que introdujeron normas más claramente definidas para clasificar a los pacientes con síndrome de Sjögren primario o secundario y proporcionan criterios de exclusión más precisos.⁵ Estudios recientes basados en dichos criterios muestran prevalencias de 0.1% con intervalos de confianza de rangos de <0.1-0.4. Estos son los criterios de clasificación propuestos en el 2002. Básicamente el diagnóstico de Sjögren primario se realiza en pacientes que presentan signos y síntomas de sequedad oral y ocular, y que resultaron positivos para los anticuerpos del antígeno anti-SSA o anti-SSB, o que tienen positiva una biopsia de glándula salival y que no tienen ninguna otra enfermedad autoinmune de base. Los criterios-AECG del 2002 tienen una mejor especificidad que su predecesor, ya que requieren evidencia de autoinmunidad de serología anti-SSA/B positiva o sialoadenitis focal linfocítica con puntuación ≥ 1 en una biopsia de glándula salival labial. Sin embargo, han sido criticados por incluir pruebas subjetivas (síntomas), medidas psicológicas que carecen de especificidad y pruebas diagnósticas alternativas que no son equivalentes. Era necesaria la realización de nuevos criterios, por lo que se creó la Alianza de Colaboración Clínica Internacional de Sjogren (SICCA), la cual es financiada por el Instituto Nacional de la Salud para desarrollar nuevos criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren. Ellos proponen nuevos criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren, siguiendo las directrices del ACR para

la medida de lo posible, una condición que requiere múltiples especialidades clínicas para el diagnóstico. En el año 2012 se propusieron estos nuevos criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren. Estos nuevos criterios de clasificación SICCA desarrollados a partir de los datos recolectados a través del registro de medidas estandarizadas surgieron mediante el análisis de 1362 pacientes en un estudio multicéntrico y multidisciplinario, hacen una redefinición del síndrome ya que son fáciles de aplicar, aunque puede ser necesaria la participación de al menos dos especialidades clínicas, se basan exclusivamente en pruebas objetivas.⁶

Por lo tanto, los criterios ACR / EULAR 2016 se formularon para combinar características de los criterios SICCA y AECG, proporcionando un sistema de puntuación simple aplicable en práctica clínica de rutina diaria. Desafortunadamente, en ausencia de un "estándar de oro" objetivo para definir la enfermedad, la opinión y el consenso de expertos clínicos todavía representan los mejores instrumentos para construir un conjunto de criterios. Los nuevos criterios propuestos incluyen solo elementos objetivos y bastante simples de realizar. Además, se basan en una suma ponderada de elementos que se aplican fácilmente en situaciones clínicas de la vida real. Se han excluido los síntomas oculares y orales; sin embargo, continúan siendo considerados importantes para evocar la sospecha clínica de síndrome de Sjögren y guiar la realización de pruebas clínicas. En este escenario, se consideraron otros dos hallazgos importantes. Principalmente, como en los criterios de AECG, cualquiera de las biopsias de glándulas salivales y anti-Ro debe ser positiva para enfatizar la naturaleza inflamatoria y autoinmune de la enfermedad. En segundo lugar, se reconoció la naturaleza sistémica del síndrome de Sjögren, permitiendo la clasificación del síndrome de Sjögren para pacientes incluso sin síntomas salivales y oculares, pero con manifestaciones extraglandulares y marcadores de activación de células B. Además, estos criterios de clasificación podrían conducir a un reconocimiento más temprano de un paciente que tiene síndrome de Sjögren, ya que los síntomas sistémicos y / o los marcadores de activación de las células B se producen con frecuencia en pacientes jóvenes, con pocos o nulos síntomas de

sicca. Los nuevos criterios también modificaron ciertos problemas técnicos. El umbral de puntuación de tinción ocular se aumentó a 5 debido a la mayor especificidad, en comparación con la puntuación anterior de 3. El perfil inmunológico incluye solo anticuerpos anti-Ro, mientras que se excluyó la positividad para anticuerpos antinucleares y factor reumatoide o para anti-La aislado.⁷

✓ **Epidemiología**

El síndrome de Sjögren primario se encuentra entre las enfermedades autoinmunes más frecuentes, con un índice de prevalencia que oscila entre el 0.1 y el 4.6%. Sin embargo, los datos epidemiológicos son confusos por variaciones en las edades de las poblaciones del estudio y las diferencias en los criterios de clasificación utilizados para la identificación de casos. Bowman et al. estimaron la prevalencia del síndrome de Sjögren primario en el 0.1 al 0.6% en una comunidad del Reino Unido utilizando los criterios del AECG revisados.⁸ En un estudio de Grecia que utilizó estos mismos criterios, los índices de incidencia anual media y prevalencia ajustados por edad fueron de 5.3 (intervalo de confianza [IC], 4.5 a 6.1) por 10⁵ habitantes (0.5 para los hombres y 10.1 para las mujeres) y del 92.8 por 100.000 habitantes (8.4 para los hombres y 177.4 para las mujeres), respectivamente. Los índices de incidencia y prevalencia del síndrome de Sjögren primario son notablemente más altos en mujeres que en hombres (es decir, aproximadamente 20:1), con un máximo de incidencia en la quinta y sexta décadas de la vida.⁹

✓ **Etiología y patogenia**

En el síndrome de Sjögren primario, un aspecto común entre los modelos de patogenia de la enfermedad es la pérdida de tolerancia inmunitaria a los autoantígenos. Este fracaso de la tolerancia es evidente en el síndrome de Sjögren primario por la síntesis de autoanticuerpos séricos. Debido a que la aparición de autoanticuerpos séricos puede preceder al inicio de la enfermedad clínica, la pérdida de tolerancia inmunitaria parece permitirlo, pero no es suficiente

para inducir inflamación y daño tisular. Los linfocitos T reactivos a través de varios autoantígenos se infiltran en las glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren primario. Factores ambientales, aleatorios o ambos actúan, probablemente, para desencadenar la respuesta inflamatoria crónica en el contexto de un sistema inmunitario innato y adaptativo genéticamente predispuesto. Debido a que un número desproporcionadamente elevado de los casos de síndrome de Sjögren primario se producen en mujeres, la búsqueda de desencadenantes ambientales ha incluido estudios de regulación anómala de estrógenos y andrógenos. Sin embargo, no se han encontrado diferencias importantes entre los pacientes con síndrome de Sjögren primario y los controles sanos en las concentraciones séricas de hormonas esteroideas sexuales.¹⁰ Entre los posibles desencadenantes víricos, el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV) han recibido atención en el síndrome de Sjögren primario debido a sus efectos supresores sobre la inmunidad de los linfocitos T y su capacidad para establecer una infección persistente.¹¹

✓ **Genética**

El síndrome de Sjögren primario es considerado un trastorno genético complejo, de forma similar a la susceptibilidad genética del lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. En las poblaciones de ascendencia europea, entre las asociaciones confirmadas del HLA con el síndrome de Sjögren primario están *DRB1*03:01* (DR3), *DRB1*15:01* (DR2), *DQA1*01:03*, *DQA1*05:01*, *DQB1*02:01* y *DQB1*06:01*. Los polimorfismos asociados con la enfermedad localizados en los locus *DRB1*03:01* y *DRB1*15:01* constituyen el 90% de la contribución genética del HLA. El locus HLA parece desempeñar una función importante en la patogenia de las respuestas de autoanticuerpos en el síndrome de Sjögren primario. En una cohorte de pacientes con esta enfermedad, los títulos más altos de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B se vincularon con heterocigotos de los alelos *DQA1** y *DQB1**.¹²

En un estudio de 395 individuos con síndrome de Sjögren primario y 1.975 de control de población de ascendencia europea, se confirmó una fuerte asociación

con la región HLA, con alelos variantes en HLA-*DQB1*02:01*, HLA-*DQA1*05:01* y HLA-*DRB1*03:01* como principales responsables de esta asociación. Otros genes que confieren riesgo de enfermedad en este estudio, aunque con un menor efecto, son los que codifican el factor regulador 5 (IRF5) del interferón (IFN), los transductores de señales y el activador de la transcripción 4 (STAT4), la interleucina (IL) 12A, la tirosina cinasa linfocítica B (BLK), el receptor de quimiocinas de tipo 5 C-X-C (CXCR5) y la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3.¹³

Los genes de la vía del IFN de tipo I tienen interés en el síndrome de Sjögren primario porque están altamente expresados en la sangre periférica y en las glándulas salivales de los pacientes con esta enfermedad en comparación con los del grupo de control.¹⁴

✓ **Inmunidad innata y adaptativa**

Los estudios de biopsias de glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren primario han demostrado que aproximadamente el 90% de las células infiltrantes son linfocitos T CD4⁺ y linfocitos B, siendo el resto una mezcla de células plasmáticas, linfocitos T CD8⁺, linfocitos T reguladores FoxP3⁺, linfocitos citolíticos naturales (NK) CD56⁺ y macrófagos, así como células dendríticas (DC) mieloides y plasmocíticas. La mayoría de los linfocitos T infiltrantes llevan el fenotipo de memoria (CD45RO) y muestran un repertorio restringido de receptores de linfocitos T (TCR), que representa varios tipos de clones diferentes a través de múltiples familias V β . La proporción de linfocitos B en el infiltrado aumenta con la gravedad de la lesión inflamatoria.¹⁵

Las células mononucleares infiltrantes tienden a confluír alrededor de los conductos y los vasos sanguíneos y, en las lesiones inflamatorias más graves, forman agregados organizados en estructuras de tipo centros germinales (CG). Las estructuras similares a CG muestran unos infiltrados de células mononucleares bien circunscritos con componentes de linfocitos B y T, células proliferantes Ki-67⁺, redes de DC foliculares CD21/CD35⁺ y vénulas endoteliales altas (HEV) CD31⁺. La expresión de CXCL13 por las células epiteliales, HEV, y

en estructuras similares a CG junto con la expresión de CXCL12 y CCL21, proporciona un microambiente de las glándulas salivales capaz de atraer y retener a los linfocitos B. El receptor de CXCL13 es CXCR5, que se expresa en la superficie de los linfocitos B y linfocitos Th foliculares. Las DC mieloides y los macrófagos, clásicas células presentadoras de antígenos, se encuentran, principalmente, en la proximidad del epitelio ductal, donde secretan TNF, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-18. Las glándulas salivales menores también contienen un pequeño número de DC plasmocíticas, las principales productoras de IFN de tipo I. Se ha detectado una firma robusta de IFN de tipo 1 tanto en las glándulas salivales como en la sangre periférica de pacientes con síndrome de Sjögren primario. La síntesis del IFN de tipo 1 por las DC plasmocíticas se encuentra entre las primeras líneas de defensa contra la infección vírica y depende parcialmente de señales a través de TLR7 y TLR9. El análisis de las citocinas de los linfocitos T en biopsias de glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren primario sugiere una respuesta impulsada predominantemente por Th1 y Th17.¹⁶ Los estudios de la expresión de ARN mensajero (ARNm) de citocinas en el tejido de las glándulas salivales muestran principalmente la regulación positiva de IL-2 e IFN- γ , citocinas específicas de Th1, y cantidades menores de IL-4, IL-5 e IL-13, las citocinas específicas de Th2. Los linfocitos Th17 también se encuentran en las glándulas salivales menores; el microambiente de las glándulas salivales es rico en factor de crecimiento transformante (TGF) β , IL-6 e IL-23, que son citocinas conocidas por favorecer el desarrollo de este subconjunto. Además, la glándula salival contiene linfocitos T reguladores FoxP3⁺. Estas células suelen mostrar un comportamiento supresor, pero desempeñan una función todavía desconocida en la regulación de la lesión inflamatoria crónica.¹⁷

Varias características del síndrome de Sjögren primario involucran a los linfocitos B en los mecanismos de la enfermedad. Los linfocitos B son fuente de autoanticuerpos, pero también activan a los linfocitos T mediante la presentación de péptidos antígenos, secretan citocinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias y promueven la organización del tejido linfocítico secundario y terciario. La presencia frecuente de hipergammaglobulinemia, inmunocomplejos

circulantes, crioglobulinemia de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal mixta y autoanticuerpos séricos en pacientes con síndrome de Sjögren primario proporciona pruebas adicionales de que los linfocitos B presentan un estado desregulado en esta enfermedad.¹⁸

✓ **Autoanticuerpos**

Los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B no parecen ejercer una función patógena en los mecanismos de la enfermedad a pesar de su significado diagnóstico y pronóstico. Se desconoce el (los) antígeno(s) estimulante(s). Puede que se provoque una respuesta aberrante a lo propio mediante la expresión alterada de autoantígenos. Las proteínas Ro/SS-A y La/SS-B muestran, de hecho, una expresión inhibida en la vecindad de la lesión inmunopatológica, donde pueden inducir respuestas inmunitarias locales. La saliva de pacientes con esta enfermedad contiene anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B. Aunque este hallazgo puede ser el resultado de la síntesis local de autoanticuerpos, también puede reflejar la extravasación de proteínas desde los vasos sanguíneos hacia los tejidos inflamados.¹⁹

✓ **Epitelio glandular**

Se han propuesto, al menos, dos modelos para explicar la hipofunción glandular en el síndrome de Sjögren. En un modelo, se puede formular la hipótesis de que el tejido glandular es destruido por un ataque inmunitario perpetuado por la exposición persistente a autoanticuerpos u otros estimulantes ambientales (p. ej., infección vírica), lo que conduce a la apoptosis de las células epiteliales acinares y a la pérdida irreversible de la función de la glándula salival. Una debilidad de este modelo es que los estudios sugieren que las células epiteliales rara vez sufren apoptosis en el tejido de las glándulas salivales a pesar de que está aumentada la expresión de mediadores de muerte celular como Fas, ligando Fas y Bax (proteína X asociada al linfoma 2 de linfocitos B). La unión del ligando de CD40 expresado en células epiteliales del tejido de las glándulas salivales también conduce a la

muerte celular mediada por Fas mediante la inhibición de c-FLIP (proteína celular inhibidora de tipo FLICE), un inhibidor de la muerte celular mediado por Fas.²⁰

Un segundo modelo supone que la apoptosis no es un factor importante en la pérdida del epitelio de los ácinos y, en cambio, formula la hipótesis de que la función glandular está inhibida (y no destruida) por mecanismos mediados por la inmunidad. Este modelo implica un componente de reversibilidad de la pérdida de flujo salival y un proceso patológico que interrumpe la activación de M3R. Entre los mecanismos posibles de estos efectos inhibidores están una reducción de la liberación de acetilcolina, un aumento de la descomposición de la acetilcolina en el espacio de unión neuroglandular (p. ej., la acetilcolina debe difundir 100 nm desde su punto de liberación en la terminación nerviosa hasta el receptor de la célula) y el bloqueo de M3R por anticuerpos.²¹

Características clínicas

✓ Queratoconjuntivitis seca

La inflamación crónica de las glándulas lagrimales disminuye la secreción de lágrimas acuosas que, si son graves, pueden destruir el epitelio conjuntival y bulbar. La deficiencia de lágrimas acuosas produce un ojo seco, lo que causa síntomas o sensación de arenilla o cuerpo extraño, ardor, fotofobia y fatiga ocular. La exploración habitual de los ojos generalmente revela una reducción del flujo lagrimal, medida por la prueba de Schirmer-I. Hallazgos adicionales pueden ser la ausencia de desgarros en el saco conjuntival y la dilatación de los vasos de la conjuntiva bulbar. También puede observarse moco espeso en el canto interno del ojo. La exploración con lámpara de hendidura permite una visualización más detallada de la superficie corneal y conjuntival. Después de la tinción con verde de lisamina o fluoresceína sobre la superficie ocular, la exploración con lámpara de hendidura puede mostrar células desvitalizadas o defectos epiteliales, respectivamente, signos de daño corneal y conjuntival. La sequedad grave puede provocar la abrasión o úlceras de la córnea.²²

✓ **Xerostomía**

Los cambios en la calidad y cantidad de la saliva son responsables de los signos y síntomas de la xerostomía. Aunque los síntomas de sequedad bucal son relativamente frecuentes en la población general, suelen ser más graves en el síndrome de Sjögren, provocando constantes dificultades en la masticación y deglución de los alimentos secos, alterando el sabor (metálico, salado o amargo) y dificultando la locución prolongada. Los pacientes con xerostomía pueden tener problemas al usar dentaduras postizas. A pesar de los síntomas de boca seca, muchos pacientes parecen normales a la exploración debido al flujo salival residual. Otras personas con hipofunción más grave presentan una mucosa oral seca, pegajosa o eritematosa.

Dos complicaciones de la xerostomía son importantes para la atención de los pacientes, especialmente aquellos con déficit grave del flujo salival. Algunas complicaciones son caries dental descontrolada, dientes agrietados y empastes sueltos. La candidiasis oral, la otra complicación frecuente, se manifiesta típicamente en su variante atrófica, que se caracteriza por eritema y atrofia de la mucosa oral y de las papilas filiformes del dorso de la lengua, con queilitis angular. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan aumento de tamaño de las glándulas parótidas o submandibulares durante la evolución de su enfermedad. La tumefacción crónica suele ser indolora y puede ser unilateral o bilateral; a menudo es difusa y firme a la palpación. Los episodios dolorosos transitorios de tumefacción y dolor agudo pueden también marcar la evolución clínica. La tumefacción aguda de las principales glándulas salivales se debe, principalmente, a mucosidades secas que obstruyen transitoriamente los conductos principales; por lo general, desaparece en pocos días con tratamiento conservador.²³

✓ **Afectación de otras glándulas exocrinas**

La hipofunción glandular puede afectar a los conductos nasales (obstrucción del meato por moco seco), laringe (ronquera), tráquea (tos), vagina (dispareunia) y

piel (prurito), lo que provoca síntomas de sequedad. Prácticamente cualquier glándula exocrina puede estar involucrada en esta enfermedad.

✓ **Manifestaciones extraglandulares**

Aproximadamente tres de cada cuatro pacientes con síndrome de Sjögren primario manifiestan signos o síntomas de enfermedad extraglandular. La afectación extraglandular se produce con mayor probabilidad en pacientes con anticuerpos séricos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, así como con hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia e hipocomplementemia. Sin embargo, solo aproximadamente el 25% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario desarrollan enfermedad extraglandular moderada o grave.²⁴

✓ **Fatiga**

La fatiga, un fenómeno complejo y multifacético, ocurre en aproximadamente el 70% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario. Otros síntomas son depresión, ansiedad crónica, fibromialgia y déficit de sueño, así como los efectos secundarios de ciertos medicamentos.²⁵

✓ **Síndrome de Raynaud**

El síndrome de Raynaud se ha descrito en un 13 a un 33% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario y, a menudo, precede varios años al inicio de síntomas de síndrome seco. Las úlceras digitales son raras.²⁶

✓ **Piel**

Entre las manifestaciones dermatológicas, las más frecuentes son la xerosis o piel seca, la dermatitis palpebral y la queilitis angular. Además, muchos pacientes desarrollan otras manifestaciones cutáneas, como eritema anular, púrpura y urticaria vasculitis. Se han descrito varias formas de eritema anular: eritema anular de tipo anillo de rosquilla con borde elevado (tipo I), una lesión de tipo lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) con eritema policíclico escamoso en los márgenes (tipo II) y un eritema papular de tipo mordedura de insecto (tipo III).

Histopatológicamente, estas lesiones se caracterizan por un infiltrado linfocítico perivascular profundo sin los cambios epidérmicos asociados con el lupus. En algunos casos se observa el depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la membrana basal con degeneración licuefactiva en la capa basal de la piel afectada. La lesión de tipo I parece ser específica del síndrome de Sjögren primario y ocurre predominantemente en las poblaciones asiáticas por oposición a las occidentales.²⁷

✓ **Articulaciones**

La poliartralgia ocurre, con frecuencia, en pacientes con síndrome de Sjögren primario. En un estudio retrospectivo, los síntomas articulares en el síndrome de Sjögren primario tuvieron una prevalencia del 45%. Aunque la mayoría de los pacientes manifiestan solamente poliartralgia, un subconjunto puede experimentar signos objetivos de sinovitis, que es no erosiva, simétrica y poliarticular de intensidad creciente y menguante. Los síntomas articulares pueden preceder al diagnóstico del síndrome de Sjögren primario en hasta un tercio de los casos. En dos estudios separados, se detectaron anticuerpos antiproteína citrulinada (ACPA) séricos en el 7,5 y el 9,9% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario. Sin embargo, solamente en uno de estos estudios su presencia estuvo estrechamente asociada con la sinovitis y, en ninguno de los dos estudios, se observó que la positividad de ACPA séricos estuviera relacionada con erosiones radiográficas o progresión hacia artritis reumatoide.²⁸

✓ **Pulmón**

La afectación de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar en el síndrome de Sjögren primario puede tomar varias formas, como xerotraqueítis y xerobronquitis; neumonía intersticial no específica (NINE); neumonía intersticial linfocítica (NIL), ahora considerada como un subgrupo de NINE; neumonía intersticial usual (NIU); bronquiolitis, y linfoma. La prevalencia estimada de afectación pulmonar en el síndrome de Sjögren primario varía en función de la exhaustividad de la evaluación. En un estudio de 123 pacientes con síndrome de

Sjögren primario, el 11,4% presentaron signos o síntomas pulmonares y/o función pulmonar alterada con hallazgos anómalos en la tomografía computarizada torácica (TC) en el momento de la evaluación.

Las pruebas de disfunción de las vías respiratorias pequeñas se encuentran, a menudo, en pacientes asintomáticos con estudios radiológicos normales. En pacientes sintomáticos, la NINE parece ser el tipo predominante de afectación pulmonar. El diagnóstico se puede hacer a menudo fundamentado en la presentación clínica, las pruebas de función respiratoria (PFR) y los resultados anómalos de la TC de tórax. Las PFR en pacientes con NINE muestran un patrón restrictivo con capacidad de difusión pulmonar reducida de monóxido de carbono (DLCO). Las TC de tórax revelan opacidades en vidrio deslustrado y un patrón nodular reticular. La hipertensión arterial pulmonar es una complicación infrecuente del síndrome de Sjögren.²⁹

✓ **Riñón**

La nefropatía de importancia clínica en el síndrome de Sjögren primario está presente solo en aproximadamente el 5% de los pacientes e incluye nefritis intersticial tubular, acidosis tubular renal (ATR) de tipo I, glomerulonefritis y diabetes insípida nefrótica. La nefritis intersticial tubular, que se caracteriza histopatológicamente por un infiltrado linfocítico peritubular y fibrosis, rara vez evoluciona hacia enfermedad renal terminal. Se ha descrito a un paciente con síndrome de Sjögren primario con nefritis intersticial tubular y síndrome de Gitelman adquirido y ausencia de cotransportador de cloruro de sodio en los túbulos contorneados distales. De forma infrecuente, la pérdida grave de potasio en la ATR de tipo I puede conducir a parálisis muscular. La enfermedad glomerular ocurre con menor frecuencia en este contexto y puede tomar varias formas: glomerulonefritis membranoproliferativa, proliferativa mesangial y focal y segmentaria.³⁰

✓ **Aparato digestivo**

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen una mayor incidencia de síntomas digestivos comparados con la población general. La disfagia y la pirosis son síntomas particularmente frecuentes que pueden provenir de una alteración del flujo salival o de la motilidad esofágica, o de ambas. Aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen grados variables de disfunción esofágica, aunque muchos estudios han sido incapaces de correlacionar los síntomas de disfagia con una anomalía funcional. Los resultados de un estudio sugieren que los pacientes con síndrome de Sjögren primario no tienen una alteración primaria de la motilidad esofágica sino, más bien, una depuración defectuosa del ácido esofágico, que expone el revestimiento esofágico al ácido en cantidades excesivas, lo que, a su vez, produce cambios morfológicos y alteración de la motilidad secundaria. Otros resultados señalan que la disfunción parasimpática podría estar en la raíz de las anomalías esofágicas.³¹

✓ **Sistema nervioso**

Las anomalías neurológicas son variables en el síndrome de Sjögren primario, con patrones variados de afectación del sistema nervioso periférico y central (SNC). La prevalencia de la afectación del sistema nervioso central que se puede atribuir directamente al síndrome de Sjögren primario es probable que esté en el rango del 1 al 2%, se observan tasas de prevalencia más elevadas cuando se incluyen trastornos del estado de ánimo y trastornos cognitivos y afectivos menores en la definición de la afectación del SNC.

La afectación del sistema nervioso periférico está entre las características extraglandulares más frecuentes del síndrome de Sjögren primario. En un estudio transversal, se diagnosticó neuropatía periférica en 17 (27%) de 62 pacientes con síndrome de Sjögren primario, diagnóstico fundamentado en una exploración neurológica convencional. Sin embargo, solo 34 (55%) pacientes de este grupo tenían una velocidad de conducción nerviosa anómala, que incluía 19 (31%) con neuropatía motora, 8 (13%) con neuropatía sensorial y 7 (11%) con neuropatía sensitivo-motora. Algunos de los otros pacientes con estudios de velocidad de

conducción nerviosa normales podrían haber tenido una neuropatía de fibra pequeña.³²

✓ **Vasculitis**

Aparte de la púrpura de las extremidades inferiores, la vasculitis sistémica parece ser una manifestación rara del síndrome de Sjögren primario. Una vasculitis de pequeños vasos y crioglobulinemia puede desarrollarse en pacientes en ausencia de infección por el virus de la hepatitis C. Puede ocurrir, de forma infrecuente, una vasculitis de vaso de tamaño mediano con características que oscilan desde la mononeuritis múltiple hasta la isquemia intestinal.

✓ **Riesgo de enfermedad cardiovascular**

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular basado en un aumento del doble en la prevalencia de hipertensión e hipertrigliceridemia en comparación con los controles sanos correspondientes. El impacto de estos factores de riesgo sobre los resultados cardiovasculares en pacientes con síndrome de Sjögren primario es desconocido.³³

✓ **Linfoma**

El linfoma no hodgkiniano (LNH) es una complicación del síndrome de Sjögren primario con importante trascendencia para el pronóstico. En un estudio europeo, se determinó que la prevalencia de LNH era del 4,3%, con una mediana de tiempo de aproximadamente 7.5 años desde el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario hasta el desarrollo de LNH. El linfoma de linfocitos B de la zona marginal, que es una familia de linfomas de linfocitos B de grado bajo, es, con mucho, el tipo predominante de LNH asociado con esta enfermedad autoinmune crónica.

El linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), un linfoma de linfocitos B de la zona marginal, es el tipo con mayor incidencia en el síndrome de Sjögren primario. Se desarrolla en lugares extranodales en relación con el epitelio mucoso o glandular, como las glándulas lagrimales y salivales, el pulmón, el aparato

digestivo y la piel. En el síndrome de Sjögren primario, los linfomas MALT se desarrollan, con mayor frecuencia, en las glándulas salivales, pero también pueden desarrollarse en otros sitios extranodales, especialmente en el pulmón y en el aparato digestivo. En el síndrome de Sjögren primario, la presencia de agrandamiento de la glándula parótida, esplenomegalia, linfadenopatías, neutropenia, crioglobulinemia o C4 bajo confiere un riesgo de linfoma aumentado en cinco veces.³⁴

✓ **Diagnóstico**

Cuadro 1. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 para Síndrome de Sjögren primario

Criterio	Puntaje
Glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal con puntaje de ≥ 1 foci/4mm ²	3
Anti SSA/Ro positivo	3
Puntaje de tinción ocular ≥ 5 (o puntaje de Bijsterveld ≥ 4) en al menos un ojo	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5 minutos en al menos un ojo	1
Flujo de saliva sin estimular ≤ 0.1 mL/minuto	1

Tomado de 2016 ACR/EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts.⁷

Estos criterios de inclusión son aplicables a cualquier paciente con al menos 1 síntoma de sequedad ocular u oral, definida como una respuesta positiva a al menos 1 de las siguientes preguntas: 1) ¿Ha tenido ojos secos diarios, persistentes y problemáticos durante más de 3 meses? 2) ¿Tiene una sensación recurrente de arena o grava en los ojos? 3) ¿Usa sustitutos lagrimales más de 3 veces al día? 4) ¿Ha tenido una sensación diaria de boca seca por más de 3 meses? 5) ¿Bebe líquidos con frecuencia para ayudar a tragar la comida seca ?, o en los que existe sospecha de síndrome de Sjögren (SS) del cuestionario del

Índice de actividad de la enfermedad de la Liga europea contra el reumatismo (al menos 1 dominio con un elemento positivo).

Los criterios de exclusión incluyen el diagnóstico previo de cualquiera de las siguientes condiciones, que excluiría el diagnóstico de SS y la participación en estudios SS o terapéuticos debido a la superposición de características clínicas o la interferencia con las pruebas de criterio: 1) historial de tratamiento con radiación de cabeza y cuello, 2) infección activa por hepatitis C (con confirmación por reacción en cadena de la polimerasa, 3) SIDA, 4) sarcoidosis, 5) amiloidosis, 6) enfermedad de injerto contra huésped, 7) enfermedad relacionada con IgG4.

El examen histopatológico debe ser realizado por un patólogo con experiencia en el diagnóstico de sialoadenitis linfocítica focal y el recuento de puntajes de enfoque, utilizando el protocolo descrito por Daniels et al.

Los pacientes que normalmente toman medicamentos anticolinérgicos deben ser evaluados para detectar signos objetivos de hipofunción salival y sequedad ocular después de un intervalo suficiente sin estos medicamentos para que estos componentes sean una medida válida de la sequedad oral y ocular. Puntuación de tinción ocular descrita por Witcher et al; puntaje de van Bijsterveld descrito por van Bijsterveld. Medición de la tasa de flujo total de saliva no estimulada descrita por Navazesh y Kumar

✓ **Tratamiento**

Hasta la fecha, los tratamientos empleados en el SS son empíricos y esencialmente sintomáticos, sin haberse encontrado ninguno que sea efectivo en la modificación del curso de la enfermedad.

✓ **Tratamiento local de la afectación ocular**

Las lágrimas artificiales, constituyen la primera línea de tratamiento de la xeroftalmia y su principal función es lubricar el ojo. Las más utilizadas son las que contienen celulosa e hialuronato sódico. Se deben evitar las lágrimas con conservantes para evitar la irritación local. En casos refractarios se pueden utilizar colirios de suero autólogo del paciente. Ciclosporina tópica al 0,05%, dosis

recomendada es de una gota en cada ojo dos veces al día. El clorhidrato de pilocarpina es un agonista de los receptores muscarínicos de las glándulas exocrinas con funciones parasimpaticomiméticas. Se utiliza en dosis de 5 mg cada 6 horas (con agua, antes de las comidas), pudiéndose incrementar la dosis cada 4-8 semanas hasta un máximo de 30 mg por día repartidos en 4 tomas. Puede producir efectos secundarios colinérgicos como náuseas, cefalea, sudoración, mareo y poliuria que llevan a muchos pacientes a abandonar el tratamiento. Cierre del conducto lagrimal, los canalículos lagrimales pueden ocluirse de forma temporal mediante tapones (de colágeno o silicona), o de forma permanente por medios quirúrgicos (cauterización térmica o ligadura con sutura).³⁵

✓ **Tratamiento local de la afectación bucal**

Tomar alimentos ácidos no azucarados que incrementan la secreción salival, una higiene oral rigurosa, evitar el tabaco, el café y las bebidas alcohólicas son algunas de las medidas que se deben recomendar a pacientes con xerostomía. Además, se pueden emplear secretagogos como en el caso de la xeroftalmia.

✓ **Tratamiento sistémico**

Actualmente, el arsenal terapéutico para el síndrome de Sjögren primario carece de un fármaco modificador de la enfermedad probado. La experiencia clínica sugiere que los síntomas del paciente de fatiga, mialgia y artralgia/artritis pueden responder favorablemente al tratamiento con hidroxicloroquina. Sin embargo, un ensayo clínico doble ciego, grupo emparejado, controlado con placebo, de 120 pacientes en Francia demostró que la hidroxicloroquina no era mejor que el placebo para reducir la sequedad, el dolor o la fatiga.

Los corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores se emplean a menudo para el tratamiento de la enfermedad extraglandular que pone en riesgo algunos órganos. La NINE y la NIL se tratan, generalmente, con dosis altas de corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores, como azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida. Debido a que prácticamente no hay datos controlados disponibles para apoyar el uso de estos fármacos en el

tratamiento de la NINE y la NIL, este abordaje es necesariamente empírico y exige una supervisión juiciosa y un estrecho seguimiento. La bronquiolitis habitualmente mejora con dosis altas de corticoesteroides solos, pero es obligatorio un seguimiento atento para el tratamiento de las recidivas. Los pacientes asintomáticos que han tenido PFR que muestran una ligera reducción aislada de DLCO o pruebas de enfermedad de las vías respiratorias bajas pueden ser seguidos cuidadosamente sin tratamiento.³⁶

Se han investigado recientemente tratamientos biológicos por su eficacia clínica y su seguridad en el síndrome de Sjögren primario. El infliximab y el etanercept, que son inhibidores del TNF, han fracasado en ensayos clínicos controlados que no han demostrado beneficio terapéutico. El rituximab ha demostrado ser prometedor en varios ensayos clínicos pequeños, con pruebas de mejoría en la fatiga, síntomas de sequedad y actividad de la enfermedad.³⁷

✓ **Evolución**

La mortalidad global no aumenta en los pacientes con síndrome de Sjögren primario en comparación con la población general, aunque el subgrupo de pacientes con enfermedad extraglandular corre un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Ioannidis et al. demostraron que, en comparación con la población general, la mortalidad no fue notablemente mayor en una cohorte de 723 pacientes con síndrome de Sjögren primario. En este estudio, los pacientes se subdividieron en dos grupos, los tipos I y II, en función del riesgo de complicaciones y fallecimiento.³⁸ Aproximadamente el 20% de los pacientes pertenecían al grupo de tipo I de alto riesgo, mientras que el resto de pacientes de tipo II no tenían aumento del riesgo de complicaciones o fallecimiento. En el grupo de tipo I, los pacientes con púrpura palpable y baja concentración de C4 tuvieron un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo y de fallecimiento. La hipocomplementemia se ha confirmado que es un factor de riesgo de mala evolución en otra cohorte de 336 pacientes con síndrome de Sjögren primario de España.³⁹

COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

✓ Historia

El descubrimiento del MHC (del inglés Major Histocompatibility Complex, o complejo principal de histocompatibilidad) está ligado a la historia de los trasplantes. Si bien es posible encontrar antecedentes remotos de trasplantes en la medicina ancestral china, en la hindú o durante el Renacimiento, fue hasta la década de 1930 cuando gracias a los estudios de rechazo a tumores en cepas de ratones endogámicos que llevaron a cabo George Snell y muchos otros investigadores, se pudo concluir que el éxito del injerto tumoral dependía de la cercanía genética entre el donador y el receptor. También se observó que el segundo injerto del mismo origen era rechazado con mayor rapidez que el primero. Lo verdaderamente importante que se estableció con ese tipo de experimentos fue que las reglas que rigen el rechazo de trasplante de tumores son similares a las del rechazo de tejido normal. Debido a tales resultados, Snell denominó a los genes involucrados genes de histocompatibilidad (H).

En esa misma época, Peter Gorer estudiaba los grupos sanguíneos de los eritrocitos de ratones, lo cual le permitió describir el antígeno II, mismo que sólo se expresaba en ciertas cepas de ratones. Uno de sus hallazgos relevantes fue la inducción de anticuerpos contra el antígeno II en ratones injertados con un sarcoma de ratón. Así, en la década de 1940, Gorer inició su colaboración con Snell, quien trabajaba en Jackson Laboratory en Bar Harbor, Maine. Un resultado de sus investigaciones fue la descripción de que el locus H es idéntico al locus que codifica el antígeno II, por lo que en lo sucesivo se le llamó locus de histocompatibilidad 2, o H-2. Más tarde se obtuvieron antiseros contra el H-2 al inmunizar células linfoides de una cepa congénica en otras; tales antiseros se emplearon en ensayos de citotoxicidad mediada por fijación de complemento sobre células linfoides provenientes de diversas cepas de ratones singénicos y congénicos. Esto fue definiendo las especificidades H-2, que a la postre llevarían a identificar todos los loci del MHC del ratón. Tal vez la serología del H-2 inspiró a Jean Dausset y sus colegas, quienes (a principios de la década de 1950) describieron que en el suero de individuos politransfundidos estaban presentes

anticuerpos que aglutinaban leucocitos de los donadores, pero no los del paciente. El mismo resultado se observó en el suero de mujeres multíparas. Los primeros anticuerpos obtenidos mediante transfusiones planeadas a partir de un mismo donador fueron descritos en 1958 y se les denominó Mac. Desde entonces se llamó a estos antígenos HLA (por sus siglas en inglés Human Leucocyte Antigens). En 1962, J.J. van Rood utilizó varios sueros para describir el primer grupo reactivo en los leucocitos humanos, a los que denominó 4A y 4B. En 1964, Payne y Bodmer describieron el segundo grupo: LA1 y LA2. Por otro lado, en 1962 F.T. Rapaport describió la existencia de grupos tisulares entre individuos sometidos a injertos de piel. Más adelante, Dausset y Rapaport demostraron que los grupos tisulares eran los mismos que los grupos presentes en los leucocitos, de tal manera que el sistema HLA resultó ser el MHC humano. Cabe resaltar los esfuerzos realizados al principio por D. Bernard Amos para coordinar la primera reunión de los grupos de investigación del HLA realizada en Durham, Carolina del Norte, en 1964.

Una vez identificada la participación del H-2 y el HLA en los trasplantes, en la década de 1970 se describieron dos hallazgos de extraordinaria importancia para sentar las bases de lo que sería la descripción de la función de las moléculas del MHC. El primer hallazgo estuvo relacionado con la capacidad heredable de producir anticuerpos contra algunos antígenos. Baruj Benacerraf, al utilizar cobayos exogámicos inmunizados con dinitrofenilo acoplado a poli-L-Lisina, demostró que la producción de anticuerpos estaba controlada por un gen autosómico dominante; por medio del empleo de dos cepas endogámicas, las cepas 2 y 13, confirmó sus resultados del control genético de la respuesta inmunológica. El primer mapeo de los genes que controlan a producción de anticuerpos fue descrito por Hugh McDevitt, quien identificó la cepa de ratones C57 como alta respondedora contra el polímero (TryGlu)- Ala-Lys, mientras que la cepa CBA fue baja respondedora. Los genes autosómicos dominantes que controlaban esta capacidad de producción de anticuerpos se denominaron inmunorrespuesta-1 (Ir-1), y mediante el empleo de cepas de ratones generadas por George D. Snell fue posible demostrar que dicha respuesta se asociaba con el

H-2. El segundo hallazgo lo describieron Rolf Zinkernagel y Peter Doherty, quienes, al estudiar la respuesta de células T citotóxicas (CTL) contra el virus de la coriomeningitis, demostraron que los ratones infectados con éste generaban una respuesta citotóxica específica. Por medio de ensayos in vitro describieron que esas CTL fueron capaces de eliminar las células infectadas sólo cuando las CTL y las células infectadas expresaban el mismo H-2; a este fenómeno se le llamó restricción genética de la respuesta inmune. La importancia de estos hallazgos fue tal que George D. Snell, Jean Dusset y Baruj Benacerraf recibieron el premio Nobel en Medicina en 1980, mientras que a Peter Doherty y Rolf Zinkernagel se les otorgó en 1996.⁴⁰

✓ **Definición**

El MHC se refiere a una región del cromosoma 6 en humanos. Allí se localizan los genes que codifican para proteínas involucradas en la presentación de antígeno a linfocitos T. En ambas copias de esos cromosomas hay tres loci que codifican moléculas clase I (MHC-I) y tres que codifican para moléculas clase II. En humanos, los MHC-I se denominan HLA-A, HLA-B, y HLA-C, mientras que los MHC-II son HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR.

Una característica muy importante de los genes del MHC es su polimorfismo, y las variantes de los genes se llaman alelos. Entre la población existe una gran variedad de alelos de HLA; a la fecha se han descrito más de 9000 alelos clase I y más de 3000 clase II. A las moléculas del MHC con gran polimorfismo se les conoce como MHC clásicas. Dentro del MHC también se localizan loci que codifican para alelos con bajo polimorfismo, llamados moléculas no clásicas. En humanos, HLAG, HLA-F y HLA-E codifican para MHC-I, mientras que HLA-DM y HLA-DO codifican para MHC-II. Además de los loci mencionados, dentro del MHC también están presentes genes que codifican para otro tipo de proteínas, por ejemplo dos subunidades de los proteasomas LMP2 y LMP7, transportadores de los péptidos antigénicos TAP-1 y TAP-2; proteínas del complemento C4 factor B y C2, y las citocinas TNF α y TNF β . El grupo de genes codificados dentro del MHC se denomina haplotipo; éste se hereda en bloque, de tal manera que un individuo

heterocigoto hereda el paterno y también el materno. Aunque en ocasiones se presentan recombinaciones que originan un haplotipo diferente a los paternos, estos eventos son raros ya que la frecuencia de recombinaciones meióticas es del orden de 1% entre loci homólogos maternos y paternos del MHC. Los genes clases I y II son codominantes, del tal manera que las células del organismo expresan el haplotipo heredado de ambos progenitores. Así, todas las células del organismo expresan seis moléculas clase I clásicas (tres de origen paterno y tres de origen materno), mientras que las células de origen mieloide, además de las moléculas de clase I, también expresan seis moléculas clase II (tres de origen paterno y tres de origen materno).⁴⁰

✓ **Nomenclatura de HLA**

El HLA se localiza en la región 6p21.3 del brazo corto del cromosoma 6, y abarca cerca de 4 000 Kb, donde se codifican más de 220 genes con diversas funciones. El comité de nomenclatura para el HLA de la Organización Mundial de la Salud es el encargado de nombrar a los nuevos genes, las secuencias de los alelos y vigilar todo lo que concierne al sistema HLA. Los alelos de HLA se nombran con un número que es único para cada uno cuando son definidos serológicamente, de tal manera que el locus es denominado con una letra y con el número del alelo; por ejemplo, HLA-A1, HLA-DR4. Cuando se nombran con base en la secuencia nucleotídica, al locus se le denomina con una letra y un número de cuatro a ocho dígitos; los primeros dígitos corresponden al antígeno serológicamente identificado, los siguientes dígitos al subtipo y se asignan conforme se obtiene la secuenciación del gen. Así, por ejemplo, *HLA-A *02:01* corresponde al locus A, grupo 2, alelo 1. Con seis dígitos se identifican los alelos que son diferentes en su secuencia nucleotídica pero no en la de aminoácidos; por ejemplo, *HLA-A*02:03:01* y *HLA-A*02:03:02* corresponden al locus A, grupo 2, alelos 3. Con siete y ocho dígitos se designan los alelos con polimorfismos en los intrones o en regiones no traducidas. Es posible consultar mayores detalles acerca de la nomenclatura y las actualizaciones de los alelos HLA en el sitio electrónico del Nomenclature Committee for Factors of the HLA System.⁴¹

✓ Moléculas clase I

Las moléculas MHC-1 clásicas son glicoproteínas transmembranales heterodiméricas formadas por una cadena α y una β 2 microglobulina (β 2m). La cadena α , también conocida como cadena pesada, tiene un peso molecular entre 44 a 47 kD y está codificada por los loci HLA-A, B y C humanos, mientras que en ratón por los loci K, D, y L. En el cromosoma 15 en humanos y en el 2 del ratón se codifica la β 2m que tiene un peso molecular de 12kD. Ambas proteínas son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas Ig; la cadena α posee tres dominios extracelulares de Ig (α 1, α 2 y α 3) de unos 90 aminoácidos cada uno; una región transmembranal de cerca de 25 aminoácidos hidrofóbicos y una región carboxilo terminal citoplasmática de unos 30 aminoácidos hidrofílicos. La β 2m, también llamada cadena ligera, tiene sólo un dominio de Ig de unos 90 aminoácidos con semejanza a un dominio constante de Ig y se une a todas las diferentes cadenas α de las MHC-I.

La estructura tridimensional de las moléculas MHC-I se determinó mediante cristalografía de rayos X, lo que permitió establecer con claridad que su función es la de presentar el antígeno a los linfocitos T CDB. En el caso de estas moléculas, el antígeno es un péptido de entre ocho a 11 aminoácidos de longitud, el cual proviene principalmente de la degradación de proteínas en el citosol por el proteasoma. Los dominios α 1 y α 2 se pliegan de manera que forman una plataforma de ocho hojas anti-paralelas (cuatro del dominio α 1 y cuatro del dominio α 2); sobre esa plataforma se ubican dos estructuras en α -hélices (una pertenece al dominio α 1 y la otra al dominio α 2), para formar la hendidura donde se une el péptido. Los residuos polimórficos de las moléculas MHC-I se localizan en los dominios α 1 y α 2; por lo tanto, esas diferencias polimórficas permiten que cada alelo pueda unir y presentar péptidos específicos de cada uno de los alelos. El dominio α 3 se pliega como un dominio de Ig para unirse de manera no covalente con la β 2m, que también adopta un plegamiento de dominio de Ig. Este par de dominios se localiza debajo de la hendidura donde se une el péptido. El dominio α 3, además, tiene un sitio de unión para la cadena alfa del correceptor CD8.⁴¹

✓ Moléculas clase II

Las moléculas MHC-II son glicoproteínas transmembranales heterodiméricas formadas por la unión no covalente de una cadena α y una cadena β . La cadena α presenta poco polimorfismo y tiene un peso molecular entre 32 y 34 kD, mientras que la cadena β presenta mucho polimorfismo y tiene un peso molecular entre 29 y 32 kD. Ambas cadenas están codificadas los genes A y B ubicados en la región 11 del MHC; en humanos corresponden a los loci HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ, y en ratón a los loci 1-A e 1-E. Las cadenas α y β son miembros de la superfamilia de Ig y poseen dos dominios extracelulares de Ig, denominados $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ y $\beta 2$, de cerca de 90 aminoácidos; una región transmembranal de unos 23 residuos hidrofóbicos y una región citoplasmática de unos 15 aminoácidos hidrofílicos. Al igual que para las moléculas MHC-I, la estructura tridimensional de las moléculas MHC-II se determinó mediante cristalografía de rayos X, y permitió establecer con claridad su función, que es presentar el antígeno a los linfocitos T CD4. En este caso, el antígeno es un péptido de entre 10 a más de 20 aminoácidos de longitud, aunque los óptimos son de 12 a 16 residuos de longitud, y provienen sobre todo de la degradación de proteínas en la vía endocítica, principalmente por las catepsinas. Los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$ se pliegan formando una plataforma de ocho hojas β antiparalelas (cuatro de $\alpha 1$ y cuatro de $\beta 1$); sobre esa plataforma se ubican dos estructuras en α -hélices (una pertenece al dominio $\alpha 1$ y la otra al dominio $\beta 1$), lo que forma la hendidura donde se une el péptido. Los residuos polimórficos de las moléculas MHC-II se localizan en los dominios $\alpha 1$ y $\beta 1$; por lo tanto, al igual que las moléculas MHC-I, esas diferencias polimórficas permiten que cada alelo pueda unir y presentar péptidos específicos de cada uno de los alelos. Los dominios $\alpha 2$ y $\beta 2$ se pliegan como dominios de Ig, se aparean entre sí y se localizan por debajo de la hendidura donde se une el péptido. Ambos dominios contribuyen a formar un sitio de unión para el correceptor CD4.⁴¹

✓ **Haplotipos del HLA como factores de predisposición genética a enfermedades.**

El componente genético es determinante para el desarrollo de diversas enfermedades. La asociación entre polimorfismos y enfermedades ha despertado interés en el área clínica debido a su utilidad como marcador de susceptibilidad y como factor pronóstico. Sin embargo, pueden estar implicados otros factores genéticos, ambientales y los hábitos alimentarios. La asociación entre la presencia de haplotipos específicos de HLA y la frecuencia en el desarrollo de una patología se ha descrito para cientos de enfermedades. En general, debido a la naturaleza de las moléculas del HLA de presentar péptidos a los linfocitos T, se ha determinado que los péptidos modificados son presentados a los linfocitos T y provocan una respuesta inflamatoria.⁴²

II. JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Sjögren constituye un problema importante de salud pública debido a que es la segunda causa de enfermedad autoinmune más frecuente y afecta la calidad de vida de los pacientes debido a los efectos que puede generar en los diferentes órganos y sistemas. La identificación de biomarcadores, como genes, es indispensable para el apoyo diagnóstico en una fase temprana, de la mencionada patología autoinmune. Hasta la fecha sólo se realizó un estudio de alelos HLA relacionados a Síndrome de Sjögren en población mexicana,⁴⁴ por lo cual es importante realizar nuevos estudios que muestren y, si es posible, confirmen los alelos relacionados con la susceptibilidad de presentar síndrome de Sjögren en población mexicana.

III. OBJETIVOS

✓ **Objetivo General**

- Correlacionar la presencia de HLA clase I y II con la susceptibilidad a presentar Síndrome de Sjögren primario en pacientes mestizos mexicanos.

✓ **Objetivos secundarios**

- Diagnosticar a los pacientes con Síndrome de Sjögren primario.
- Identificar los alelos de HLA clase I y II que están relacionados con la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren primario en pacientes mestizos mexicanos.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

✓ **Diseño de la investigación**

Estudio cualitativo

✓ **Tipo de estudio**

Estudio de casos y controles, observacional, transversal, prospectivo, analítico

✓ **Ubicación temporal y espacial**

Fecha de inicio: 01/08/2017

Fecha de término: 31/06/2018

Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México

Laboratorio de Histocompatibilidad en la Unidad de Investigación del Hospital Juárez de México

Servicio de Oftalmología del Hospital Juárez de México

Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Juárez de México

✓ **Población de estudio:**

Tamaño de muestra

- n = 26 pacientes con Síndrome de Sjögren primario y 52 controles dando un total de 78 personas

Criterios de inclusión

- Sexo femenino
- Pacientes mayores de 18 años

- Diagnóstico de Síndrome de Sjögren Primario, por el servicio de reumatología del Hospital Juárez de México
- Paciente que consintieron participar en el estudio (ver anexo no. 1)

Criterios de exclusión

- Coexistencia de otra enfermedad autoinmune
- Otra enfermedad crónica

Criterio de eliminación

- Revocación del consentimiento

✓ **Descripción de pacientes**

Se diagnosticaron 26 pacientes de acuerdo a los criterios de clasificación según AECG 2002,⁵ SICCA/ACR 2012 ⁶ o ACR/EULAR 2016,⁷ en la clínica de Síndrome de Sjögren primario de la consulta externa de Reumatología, de los días martes y jueves.

Los controles fueron donadores de riñón del Servicio de Trasplante del HJM.

El protocolo fue revisado y aceptado por el Comité de Ética en investigación con el No. HJM 0337/17-R

✓ **Tipificación de HLA**

Se realizó la tipificación de HLA clase I y II por medio de la técnica SSP (Biología molecular)

Muestra biológica

La muestra biológica tomada a cada paciente y control son 10 ml de sangre periférica, para su posterior procesamiento en el laboratorio de histocompatibilidad.

Procesamiento de la muestra

Extracción de DNA

La toma de muestra de sangre periférica se procesó para realizar la extracción del ácido desoxirribonucleico (DNA) haciendo uso del kit de aislamiento de DNA para sangre de mamíferos de la marca Roche, está diseñado para el aislamiento rápido de DNA desde 1 a 10 ml de muestra de sangre total de mamífero.

Para cada muestra de sangre, se agregó 30 ml de reactivo de lisis de glóbulos rojos a un tubo de centrifuga estéril de 50 ml y se adicionó 10 ml de sangre completa, se mezcló suavemente por inversión manual durante 10 minutos, se procedió a centrifugar a 2000 r.p.m., se vertió y desechó el sobrenadante color rojo claro, indicativo de la lisis total de los glóbulos rojos, dejando intactos los leucocitos. Enseguida se agitó generando un vórtice, el sedimento de glóbulos blancos se resuspendió por completo en el sobrenadante residual, este paso facilita la lisis completa del sedimento. Después se agregó 5 ml de reactivo de lisis de glóbulos blancos y se agitó vigorosamente para lisar completamente los glóbulos blancos. Se incubó a 37°C durante 15-30 minutos, lo que puede facilitar la lisis. Después se decantó el sobrenadante y se añadió 2.6 ml de solución de precipitación de proteínas, se agitó en un vortex durante aproximadamente 25 segundos para eliminar proteínas. Se transfirió la muestra a un tubo estéril de 17 x 100 mm capaz de soportar 12,000 x g de fuerza centrífuga y se dio inicio a centrifugar a 10,000 r.p.m. durante 10 minutos, posteriormente se vertió el sobrenadante que contiene el ADN en un nuevo tubo de centrifuga estéril de 50 ml, se añadió etanol para precipitar el ADN agregando dos volúmenes de etanol al sobrenadante, después se mezcló suavemente por inversión hasta que las hebras de ADN se precipiten de la solución y el líquido restante haya sido translucido, se procedió a centrifugar la muestra a 875 x g durante 10 minutos y se decantó el sobrenadante. Finalmente se agregaron 3 ml de etanol frío al 70% al sedimento de ADN, se mezcló la muestra varias veces invirtiendo suavemente, se centrifugó la muestra a 2000 r.p.m. y se decantó el sobrenadante. Se mantuvo a 4°C hasta su procesamiento.

Pre-amplificación y amplificación.

Se comenzó con homogeneizar la mezcla maestra y utilizando una pipeta manual se añadió a temperatura ambiente 8,3 µl de Taq polimerasa (5 unidades/µl) y 511,7 µl de dH₂O en el tubo de 1,5 ml provisto, que contenía 312 µl de mezcla maestra, se tapó el tubo y se agitó en vórtice durante 5 segundos, utilizando una pipeta manual se agregó 8 µl de la mezcla maestra y H₂O en el pocillo de control negativo n°96, es decir, el pocillo con los pares de cebadores de control negativo. Posteriormente se añadieron 206 µl de la muestra de ADN a temperatura ambiente en la mezcla maestra, se tapó el tubo y se agitó en vórtice durante 5 segundos, después utilizando una pipeta manual se introdujo alícuotas de 10 µl de la muestra de mezcla de reacción en cada pocillo, excepto en el pocillo de control negativo n.°96 de la placa de cebadores, finalmente se cubrió la placa de cebadores con los sellados adhesivos de PCR provistos y se comprobó que todos los pocillos de reacción quedaron totalmente cubiertos para evitar la pérdida por evaporación durante la amplificación por PCR. Al finalizar se colocó la placa de cebadores en el termociclador, se introdujo el número de programa de Olerup SSP y se inició el programa PCR con una duración aproximadamente 1 hora y 20 minutos, después se extrajo la placa de cebadores del termociclador.

Preparación de la electroforesis en gel

Para la preparación de la electroforesis en gel se agregó 5 ml de 10 x TBE (tris-borato EDTA), 150 ml de agua destilada y 2 g de agarosa en un frasco de vidrio de 500 ml, se disolvió la agarosa hirviendo en un horno de microondas hasta que la formación de una solución homogénea de 100 ml, se deja que la solución del gel diluido se enfrié hasta 60°C, después se procedió a teñir el gel antes del colado con bromuro de etidio (10 mg/ml), 5 µl por 100 ml de solución de gel. Se vertió 100 ml de solución de gel en la placa de gel de la cubeta y se colocó 6 peines de gel en las ranuras de la placa de gel y se dejó que el gel solidificara durante 15 minutos, se añadió 750 ml de tampón de 0,5 x TBE en el depósito de gel, se sumergió la placa de gel en la caja y se extraen los 6 peines de gel hacía arriba.

Visualización y asignación.

Una vez completada la reacción PCR, se retiró el sellado de PCR y se procedió a cargar los productos de PCR en la secuencia para el gel de agarosa al 2%, primero se cargó un marcador de peso molecular de ADN 103.202-100 en un pocillo por fila, se tapó la caja de gel y se sometió el gel a electroforesis en un regulador de 0,5 x TBE durante 15-20 minutos a 8-10 V/cm, se pasó la placa de gel a un transiluminador UV (ultravioleta) y se fotografía el gel para la posterior asignación de alelos detectados mediante el software Vision Genotyping.

✓ **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Finalmente se realizó un análisis estadístico donde se obtuvo el Riesgo Relativo (RR) por medio del Software 1993-2018 MedCalc.

Es una medida de asociación o indicador epidemiológico que valora la intensidad de relación estadística entre un factor en estudio y una enfermedad. Una de estas medidas es el riesgo relativo (RR) que expresa cuantas veces más (o menos) ocurre la enfermedad en el grupo diagnosticado con Síndrome de Sjögren primario al ser comparado con el grupo control. También parte del análisis estadístico radica en el error estándar y el intervalo de confianza (95%).

Al valor obtenido se puede agregar su intervalo de confianza (IC), generalmente del 95%, que nos indicará las cifras entre las cuales se encontraría, con un 95% de probabilidad, el RR del universo del que proceden los casos estudiados. Para que el RR encontrado en la investigación pueda considerarse de interés, su IC no debe incluir el valor «1», puesto que esa cifra indica riesgos absolutos iguales.

El intervalo de confianza del 95%:

V. RESULTADOS

El estudio incluyó 26 pacientes, sexo femenino (100%); la media de edad fue 58.54 años (desviación estándar -DS- 13.99); en nivel académico sin grado de instrucción 4 (15.4%), primaria 6 (23.1%), secundaria 10 (38.5%), bachillerato 6 (23.1%). En cuanto al tiempo de evolución de inicio de los síntomas en meses tuvimos una media de 90.58 (DS 68.40), tiempo de evolución al diagnóstico en meses con una media de 47.50, (DS 53.82) y una diferencia en meses desde el

inicio de la sintomatología y el diagnóstico de la patología con una media de 31.42 (DS 50.35).

Tabla 1. Frecuencia de HLA A en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control

HLA A*Alelos	Pacientes n=26	Controles n=52	OR (IC)	p
A*01:01	2	7	0.54 (0.103 - 2.783)	0.458
A*01:07	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
A*01:13	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
A*02:01	10	26	0.63 (0.239 - 1.631)	0.337
A*02:03	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*02:34	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*02:50	0	8	0.09 (0.005 - 1.782)	0.117
A*03:01	2	8	0.46 (0.09 - 2.333)	0.347
A*03:02	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*03:09	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*03:18	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*11:01	2	1	4.25 (0.367 - 49.203)	0.247
A*23:01	5	1	12.14 (1.337 - 110.293)	0.027
A*23:14	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*24:02	4	4	2.18 (0.499 - 9.536)	0.29
A*24:14	11	0	77.9 (4.339 - 1398.385)	0.003
A*24:19	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*25:01	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
A*26:01	0	3	0.27 (0.013 - 5.362)	0.388
A*29:01	1	7	0.26 (0.029 - 2.211)	0.216
A*30:01	5	10	1 (0.302 - 3.302)	1
A*31:01	3	4	1.56 (0.323 - 7.579)	0.577
A*31:03	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*32:01	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
A*32:04	1	2	1 (0.086 - 11.565)	1
A*32:05	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
A*33:01	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
A*36:01	1	2	1 (0.086 - 11.565)	1
A*68:01	3	2	3.26 (0.509 - 20.866)	0.212
A*68:05	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
A*74:06	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534

Elaboración propia

Tabla 2a. Frecuencia de HLA B en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control

HLA B*Alelos	Pacientes n=26	Controles n=52	OR (IC)	P
B*07:02	0	8	0.09 (0.005 - 1.782)	0.117
B*07:03	3	0	15.64 (0.776 - 315.018)	0.072
B*07:07	2	1	4.25 (0.367 - 49.203)	0.247
B*07:19	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*07:36	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*07:38	3	0	15.64 (0.776 - 315.018)	0.072
B*08:17	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*13:09	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*13:01	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*13:03	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*14:01	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
B*14:02	1	7	0.26 (0.029 - 2.211)	0.216
B*15:01	4	2	4.54 (0.774 - 26.684)	0.093
B*15:02	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
B*15:03	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*15:08	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*15:10	0	3	0.27 (0.013 - 5.362)	0.388
B*15:13	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*15:16	0	3	0.27 (0.013 - 5.362)	0.388
B*15:23	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*15:29	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*18:01	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*18:29	2	0	10.71 (0.495 - 231.743)	0.131
B*18:37	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*27:03	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*27:08	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*27:18	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*27:23	1	1	2.04 (0.122 - 32.981)	0.619
B*35:01	3	11	0.48 (0.123 - 1.923)	0.304
B*35:04	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*35:05	0	4	0.20 (0.011 - 3.924)	0.291
B*35:09	2	0	10.71 (0.495 - 231.743)	0.131
B*35:19	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*35:20	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*35:27	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*35:28	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*35:48	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*35:60	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*38:01	2	1	4.25 (0.367 - 49.203)	0.247
B*38:06	3	0	15.64 (0.776 - 315.018)	0.072
B*39:01	1	3	0.65 (0.064 - 6.608)	0.718
B*39:10	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*39:19	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
B*40:68	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*40:01	3	1	6.65 (0.656 - 67.429)	0.108

Elaboración propia

Tabla 2b. Frecuencia de HLA B en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control

HLA B*Alelos	Pacientes n=26	Controles n=52	OR (IC)	P
B*40:02	1	6	0.31 (0.035 - 2.692)	0.286
B*40:08	5	1	12.14 (1.337 - 110.293)	0.027
B*40:26	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*41:08	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*42:01	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*44:02	1	1	2.04 (0.122 - 32.981)	0.619
B*44:08	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*44:40	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*45:01	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
B*48:01	1	2	1 (0.086 - 11.565)	1
B*48:02	1	1	2.04 (0.122 - 32.981)	0.619
B*50:01	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*51:54	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*51:01	0	4	0.20 (0.011 - 3.924)	0.292
B*51:10	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*51:42	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*52:01	0	3	0.27 (0.013 - 5.362)	0.388
B*54:06	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*55:01	0	3	0.27 (0.013 - 5.362)	0.388
B*55:18	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*56:01	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*56:23	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*58:17	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*59:01	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
B*78:03	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
B*78:06	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275

Elaboración propia

Tabla 3. Frecuencia de HLA DRB en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control

HLA DRB*Alelos	Pacientes n=26	Controles n=52	OR (IC)	p
DRB1*01:01	13	11	4.09 (1.486 - 11.262)	0.006
DRB1*03:01	3	3	2.13 (0.399 - 11.377)	0.376
DRB1*04:01	14	19	2.03 (0.779 - 5.267)	0.148
DRB1*04:22	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*07:01	3	2	3.26 (0.509 - 20.866)	0.212
DRB1*08:01	9	7	3.40 (1.094 - 10.583)	0.034
DRB1*08:03	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
DRB1*08:09	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*08:25	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*08:31	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*09:01	1	2	1 (0.086 - 11.565)	1
DRB1*10:01	1	1	2.04 (0.122 - 32.981)	0.619
DRB1*11:01	2	4	1.08 (0.186 - 6.328)	0.929
DRB1*11:02	0	3	0.27 (0.013 - 5.362)	0.388
DRB1*11:07	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
DRB1*11:13	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*11:16	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*11:25	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*11:34	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
DRB1*12:01	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
DRB1*12:11	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*13:01	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*13:06	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
DRB1*13:10	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*13:67	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*14:01	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
DRB1*14:02	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
DRB1*14:04	0	4	0.203 (0.010 - 3.924)	0.291
DRB1*14:10	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
DRB1*14:11	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*14:46	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*14:64	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB1*15:01	1	7	0.26 (0.029 - 2.211)	0.216
DRB1*16:01	2	12	0.28 (0.057 - 1.349)	0.112
DRB3*02:11	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
DRB4*01:01	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793
DRB4*01:03	0	2	0.38 (0.018 - 8.231)	0.534
DRB5*01:01	0	1	0.65 (0.026 - 16.456)	0.793

Elaboración propia

Tabla 4. Frecuencia de HLA DQB1 en grupo de Síndrome de Sjögren y grupo control

HLA DQB1*Alelos	Pacientes n=26	Controles n=52	OR (IC)	P
DQB1*02:01	5	9	1.13 (0.339 - 3.820)	0.835
DQB1*03:01	11	22	1 (0.386 - 2.593)	1
DQB1*03:02	4	9	0.87 (0.240 - 3.140)	0.83
DQB1*03:03	1	7	0.26 (0.029 - 2.211)	0.216
DQB1*03:04	2	0	10.71 (0.495 - 231.743)	0.131
DQB1*03:05	2	0	10.71 (0.495 - 231.743)	0.131
DQB1*03:17	3	0	15.64 (0.776 - 315.018)	0.072
DQB1*04:01	12	29	0.68 (0.264 - 1.749)	0.423
DQB1*04:02	1	0	6.06 (0.24 - 154.035)	0.275
DQB1*05:01	2	9	0.39 (0.079 - 1.994)	0.263
DQB1*06:01	9	19	0.92 (0.343 - 2.464)	0.868

Elaboración propia

Tabla 5. Haplotipos relacionados a susceptibilidad de Síndrome de Sjögren primario

HLA*Alelos	Pacientes n=26	Controles n=52	OR (IC)	P
A*23:01	5	1	12.14 (1.337 - 110.293)	0.027
A*24:14	11	0	77.9 (4.339 - 1398.385)	0.003
B*40:08	5	1	12.14 (1.337 - 110.293)	0.027
DRB1*01:01	13	11	4.09 (1.486 - 11.262)	0.006
DRB1*08:01	9	7	3.40 (1.094 - 10.583)	0.034

Elaboración propia

VI. DISCUSION

Se ha demostrado que las proteínas presentadoras de antígeno que están codificadas por los genes HLA están ampliamente relacionadas a las enfermedades autoinmunes. Desde 1990 se publicaron estudios que examinan asociaciones de HLA que comparan diferentes grupos étnicos.

En pacientes con Síndrome de Sjögren, los alelos HLA DR3 y HLA DQ2 han sido descritos en caucásicos americanos, húngaros, franceses y colombianos, mientras que en población japonesa *DRB1 *04:05*, *DQB1 *04:01*, en chinos *DRB1 *08:03*, *DQB1 *06:01*.

En Latinoamérica en especial México y Colombia se encuentran entre los países que han examinado las asociaciones de alelos HLA clase I y II en síndrome de Sjögren. En la población colombiana, las asociaciones HLA *DRB1 *03:01 DQB1*

*02:01 fueron significativas en las muestras con características histopatológicas avanzadas.⁴³ En México sólo se ha realizado un estudio de análisis de HLA, el año 2015, que identificó los HLA *DRB1* *01:01 y HLA *B* *35:01 como la prevalencia más alta en comparación con los controles, confirmando la connotación de HLA clase I y II en síndrome de Sjögren primario.⁴⁴ En el presente estudio encontramos que los alelos más frecuentemente relacionados a Síndrome de Sjögren primario con riesgo relativo >1 y significancia estadística ($p < 0.05$) son *HLA A**23:01, *A**24:14, *B**40:08, *DRB1**01:01 y *DRB1** 08:01. Se encontró similitud entre el presente estudio y el previo realizado en población mexicana en la presencia del alelo *HLA DRB1**01:01. El *HLA DRB1* *08:01 también encontrado en el presente estudio como alelo relacionado a predisposición genética para síndrome de Sjögren, de igual manera, en población china.⁴³ El estudio de HLA clase I, HLA-A y HLA-B es escaso, sin embargo, el alelo HLA *A24* (a menudo asociado con *DRB1* *03:01) era más frecuente en la población francesa.⁴⁵

En el presente estudio, describimos que el *HLA A**24:14 presenta un riesgo elevado de susceptibilidad para Síndrome de Sjögren primario en la población mexicana. Los alelos *HLA A**23:01 y *HLA B**40:08 no fueron encontrados en otros estudios realizados como alelos relacionados a la predisposición genética de Síndrome de Sjögren primario.

VII. CONCLUSIONES

Existe relación de los HLA clase I y II con la susceptibilidad de presentar síndrome de Sjögren primario en pacientes mestizos mexicanos. Los alelos del HLA que se relacionan con predisposición genética para Síndrome de Sjögren en población mexicana son *HLA A**23:01, *A**24:14, *B**40:08, *DRB1**01:01 y *DRB1** 08:01, *los cuales son* diferentes a los encontrados en poblaciones de diferentes regiones y origen étnico, sin embargo presenta cierta similitud en relación al estudio de HLA realizado anteriormente en población mexicana.

VIII. PERSPECTIVA

Hacen falta más estudios para aumentar el número de pacientes con síndrome de Sjögren primario para ser genotipificados y de esta manera identificar y confirmar alelos de HLA que se relacionan con la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren primario en población mestiza mexicana.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Sjögren H. Zur kenntnis der keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol Suppl* 1933;2:1-151.
2. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease". *Am J Pathol* 1953;9:471-503.
3. Talal N, Bunim JJ. The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1964;36:529-40.
4. Lemp MA. New strategies in the treatment of dry-eye states. *Cornea*. 1999; 18: 625-632.
5. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61(6):554-8.
6. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):475-87
7. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, 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.
8. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, et al. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol* 2004;33:39-43.

9. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:187-91.
10. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, et al. Sex steroid hormones in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2003;30:1267-71.
11. Triantafyllopoulou A, Moutsopoulos H. Persistent viral infection in primary Sjögren's syndrome: review and perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:210-4.
12. Harley JB, Reichlin M, Arnett FC, et al. Gene interaction at HLA-DQ enhances autoantibody production in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1986;232:1145-7.
13. Lessard CJ, He L, Adrianto I, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet* 2013;45:1284-92.
14. Mavragani CP, Crow MK. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmunity* 2010;35:225-31.
15. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2010;34:400-7.
16. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Rev* 2010;9:A305-10.
17. Katsifis GE, Rekkas S, Moutsopoulos NM, et al. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 2009;175:1167-77.
18. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. B cells in Sjögren's syndrome: implications for disturbed selection and differentiation in ectopic lymphoid tissue. *Arthritis Res Ther* 2007;9:218.
19. Routsias JG, Tzioufas AG. Autoimmune response and target autoantigens in Sjögren's syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40:1026-36.
20. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005;44:1354-67.

21. Dawson LJ, Fox PC, Smith PM. Sjögren's syndrome—the non-apoptotic model of glandular hypofunction. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:792-8.
22. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye. *Clao J.* 1995; 21: 221-232.
23. Fox PC, Brennan M, Radfar L, et al. Sjögren Syndrome: A model for dental care in the 21st century. *JADA.* 1998; 129: 719-727.
24. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2014;53:839-44.
25. Ng W, Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:844-53.
26. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002;29:726-30.
27. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, et al. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol* 2010;20:123-9.
28. Fauchais A, Ouattara B, Gondran G, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1164-72.
29. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* 2010;30:1317-24.
30. Goules AV, Tatouli IP, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum* 2013;65:2945-53.
31. Mandl T, Ekberg O, Wollmer P, et al. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2007;36:394-401.

32. Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of nervous system pathways in primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:885-906.
33. Juarez M, Toms TE, de Pablo P. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res* 2014;66:757-64.
34. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-72.
35. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-9.
36. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome. *JAMA* 2014;312:249-58.
37. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-50.
38. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-7.
39. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, et al. Hypocomplementemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:89-94.
40. Nagy ZA. The major histocompatibility complex. A history of modern immunology. 1ra ed. USA. Academic Press. 2014.
41. Illing PT, Vivian JP, Prucell AW, Rossjohn J, McCluskey J. Human leucocyte antigen-associated drug hypersensitivity. *Current Opinion in Immunology*, 2013;25:81 -9.

42. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annual Review of Immunology*. 2013;31 :443-73.
43. Teos LY, Alevizos I. Genetics of Sjögren's syndrome. *Clinical Immunology*. 2017;182: 41–47.
44. Hernandez G, Vargas G, Rodriguez JM, Martinez N, Lima G, Sanchez J. High-resolution HLA analysis of primary and secondary Sjogren's syndrome: a common immunogenetic background in Mexican patients, *Rheumatol. Int*. 2015;35:643–649.
45. Loiseau P, Lepage V, Djelala F, Busson M, Tamouza R, Raffoux C, et al. HLA class I and class II are both associated with the genetic predisposition to primary Sjögren's syndrome. *Hum Immunol* 2001;62:725–731.

X. ANEXO

“Relación de los HLA Clase I y II con la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mestizos mexicanos” HJM 0337/17-R

FORMATO ESTUDIOS GENÉTICOS Y/O ENZIMÁTICOS

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

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

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

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

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO GRADUAL PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS ENZIMÁTICOS Y/O GENÉTICOS

Título del protocolo:

El Investigador que informa..... del Servicio
.....Reumatología.....Hospital Juárez de México

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

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

Delegación o Municipio.....CP:.....

Muestra:

- Sangre
- Biopsia de piel
- Otras (Lágrima y Saliva)

Declaro estar informado de la finalidad del estudio y, en este sentido, haber comprendido que puedo estar afectado o ser portador de un trastorno genético/metabólico hereditario y que el

diagnóstico se basa en los resultados de pruebas de laboratorio, que se realizan a partir de muestras biológicas del paciente, y de otros familiares cuando sea necesario.

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

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

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

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

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

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

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

1 Querer conocerlos

2 No querer conocerlos

3 Delegar en el médico esa decisión

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

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

Adicionalmente, doy consentimiento para que a la finalización del estudio El Investigador _____ pueda utilizar la muestra biológica para la investigación de la patología cuyo diagnóstico se pretende y en otras líneas de investigación relacionadas con aquélla.

1 Sí

2 No

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

Lo acepto y deseo que se me contacte (siguiente teléfono y/o dirección)

No lo acepto

- Que el responsable de la investigación será _____, se llevará un archivo con los datos personales, pudiendo ejercitar ante el mismo los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos previstos en la Ley de protección de datos de carácter personal.
- El sujeto tiene derecho a revocar este consentimiento en cualquier momento, y a decidir también la destrucción o anonimización de la muestra.
- Que al final de la investigación o investigaciones autorizadas el destino de la muestra será su destrucción o anonimización.
- Que tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.
- Que exista la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud derivada de los análisis genéticos, en relación a lo cual decide:

1. Querer conocerla

2. No querer conocerla

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

México DF, del 2018

Nombre y firma Investigador responsable _____

Nombre y firma del Paciente o persona responsable _____

Nombre, parentesco y firma del Testigo _____