



Original

SJÖGREN-SER: Registro nacional de pacientes con síndrome de Sjögren primario de la Sociedad Española de Reumatología: objetivos y metodología



Mónica Fernández Castro^{a,*}, Jose Luis Andreu^b, Carlos Sánchez-Piedra^c, Víctor Martínez Taboada^d, Alejandro Olivé^e, José Rosas^f y Fernando Sánchez-Alonso^c, en representación del Grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER) y de la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (UI-SER)¹

^a Servicio de Reumatología, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes (Madrid), España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^c Unidad de Investigación de la SER, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de junio de 2015

Aceptado el 18 de septiembre de 2015

On-line el 23 de noviembre de 2015

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren primario

Registro

Metodología

R E S U M E N

Objetivo: Describir los objetivos y metodología del registro de síndrome de Sjögren primario (SSp) de la Sociedad Española de Reumatología (SJOGREN-SER).

Métodos: Estudio transversal descriptivo multicéntrico de pacientes con SSp que cumplen los criterios de clasificación del consenso europeo-americano del 2002 atendidos en servicios de reumatología españoles. Cohorte elaborada a partir de la selección al azar de pacientes con SSp. Los datos se obtuvieron de la historia clínica y por entrevista médica al paciente el día de la inclusión en el estudio. Se recogieron 298 variables agrupadas en características epidemiológicas, clínicas, serológicas y terapéuticas, así como diferentes desenlaces reportados por el paciente. El estudio fue aprobado por los CEIC locales y los pacientes firmaron un consentimiento informado. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva, se analizaron medias, medianas y frecuencias, con sus respectivas desviaciones y rangos intercuartílicos de las variables recogidas (p25-p75).

Resultados: Han participado 33 centros españoles. El número de pacientes incluidos es de 437, la mayoría mujeres (95%), con una mediana de edad al diagnóstico de SSp de 50 años. La mediana de edad de esta cohorte es de 58 años. La mayoría de los pacientes (95%) presenta síndrome seco y hasta el 94% anti-Ro positivo. Un total de 119 pacientes (27%) cumplen los nuevos criterios de clasificación SICCA-ACR de 2012.

Conclusiones: SJOGREN-SER ha sido diseñado con el fin de caracterizar una cohorte representativa de pacientes con SSp en nuestro país, en situación de práctica clínica habitual, para analizar la magnitud y distribución de sus manifestaciones, la actividad, el daño acumulado y el manejo terapéutico de la enfermedad. Esto nos permitirá ampliar y actualizar el conocimiento sobre esta enfermedad y planificar estrategias de actuación en el SSp.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monfercas@yahoo.es (M. Fernández Castro).

¹ Un listado completo de colaboradores puede consultarse en el Anexo A.

Sjögren SER: National registry of the Spanish Society of Rheumatology of patients with primary Sjögren syndrome: Objectives and methodology

A B S T R A C T

Keywords:
Primary Sjögren syndrome
Registry
Methodology

Objective: To describe the objectives and methods of the Spanish Society of Rheumatology primary Sjögren syndrome (pSS) registry (SJOGREN-SER)

Methods: This is a multicenter descriptive transversal study of a cohort of pSS patients fulfilling European/American consensus criteria collected from Rheumatology clinics all over Spain. Patients were included by randomisation from an anonymised list provided by every department. Data were collected by reviewing clinical records and an interviewing the patients. Two hundred and ninety eight variables were investigated: epidemiological, clinical, serological characteristics, treatments and complications. Informed consent was obtained and local ethics committees approved the study. Variables were analysed by descriptive statistical methods, using means, medians, and rates, with their deviations and interquartile ranges (p25-p75).

Results: A total of 3 rheumatology departments participated in the registry. A total of 437 patients were included. And 95% of them were women, with a median age of 58. Median age at pSS 's diagnosis was 50 years. Dryness symptoms (95%) were the most frequent complaint and anti-Ro/SS-A were present in 94% of the cases. Only 27% of the patients fulfilled the new 2012 SICCA-ACR classification criteria.

Conclusions: SJOGREN-SER has been designed in order to characterize a representative pSS Spanish cohort, in clinical daily practice, to analyze the magnitude and distribution of its manifestations, activity, accumulated damage and therapeutic management of the disease. This will allow broadening the knowledge of this disease and plan strategies of action in pSS.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad sistémica, autoinmune y de carácter crónico, que afecta principalmente a las glándulas exocrinas. Desde un punto de vista clínico, sus manifestaciones más características se presentan en la mucosa oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía). Sin embargo, su espectro clínico y serológico es amplio y heterogéneo, pudiendo desarrollar, en su inicio o a lo largo de su evolución, citopenias, hipergammaglobulinemia o hipocomplementemia, además de otras múltiples manifestaciones extraglandulares, como afectación articular, pulmonar, renal, del sistema nervioso, e incluso linfomas. Dichas manifestaciones extraglandulares marcarán el pronóstico de la enfermedad¹. La histología glandular típica corresponde con un infiltrado linfoplasmocitario que conduce a la destrucción de los acinos y de las células epiteliales ductales. El SSp está considerado una auténtica epitelitis autoinmune², y se caracteriza por la producción de determinados autoanticuerpos característicos, como el anti-Ro y anti-La, entre otros.

El SSp es de distribución universal. La aplicación de distintos criterios de clasificación a lo largo de los años ha dificultado en gran medida la interpretación de los resultados de los diferentes estudios. Su incidencia en la población general varía según el sexo, la edad y la raza. En un reciente metaanálisis publicado en el año 2015³, se encontró una incidencia estimada de SSp de 6,92 por 100.000 personas/año (IC 95%; 4,98-8,86).

En este mismo metaanálisis se publica una prevalencia de SSp en la población general de 60,82 casos por 100.000 habitantes (IC 95%; 43,69-77,94); un subanálisis de este estudio estima la prevalencia del SSp clasificado exclusivamente con los criterios consenso europeo-americanos en 73,57 casos por 100.000 habitantes (IC 95%; 37,51-109,63).

El SSp es una enfermedad de interés creciente en la comunidad científica y se estima que es la segunda enfermedad reumática autoinmune más frecuente. Su pobreza sintomática, sobre todo en estadios iniciales, y su heterogeneidad clínica condicionan un importante retraso en el diagnóstico. La enfermedad es más frecuente en mujeres, con una prevalencia estimada de 116,72 por 100.000 mujeres (IC 95%; 70,39-163,05) y de 5,53 por 100.000 hombres

(IC 95%; 2,49-8,58), con una ratio mujer/hombre de 10,72 (IC 95%; 7,35-15,62)³. Es más frecuente entre la cuarta y quinta décadas de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad. En las cohortes europeas encontramos un 6% de pacientes con SSp diagnosticados por encima de los 65 años en la población italiana⁴, mientras que en la población española se encuentra un 15% de pacientes con SSp por encima de 70 años⁵. En niños el SSp es raro, con solo 81 casos descritos en la literatura entre 2000 y 2010; la edad al diagnóstico oscila entre los 4 y los 16 años, con una edad media de 9,84 años, y una ratio mujer/hombre de 5:1⁶.

En 2008 se publicó la cohorte multicéntrica española del grupo GEMESS⁵ que incluyó a 1.010 pacientes que cumplían los criterios europeos de 1993⁷. Este registro se fundó en 2005 e incluyó casos incidentes y prevalentes desde el año 1994 hasta el 2007. De los 1.010 pacientes reclutados, 707 cumplían además los criterios de clasificación del consenso europeo-americano del 2002⁸.

La disponibilidad de una nueva cohorte homogénea de pacientes con SSp en nuestro país nos permitirá avanzar en el conocimiento de esta compleja y heterogénea enfermedad, actualizar las características epidemiológicas y clínicas del SSp en nuestro entorno, valorar mejor algunas medidas de desenlace como el daño y la comorbilidad, el grado de actividad, así como el estudio comparativo de subgrupos de pacientes por edad, sexo o perfil serológico, entre otros. No existen datos sobre el manejo diagnóstico y terapéutico del SSp en nuestro país, el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento o el grado de implantación de determinadas terapias, por lo que su conocimiento podría facilitar la utilización estandarizada de diferentes herramientas de diagnóstico y de evaluación de esta enfermedad, lo que redundará en una mayor uniformidad del manejo clínico del SSp en nuestra población.

Con este objetivo, la Sociedad Española de Reumatología (SER) ha impulsado el primer registro de pacientes con SSp de la SER (SJOGREN-SER), iniciativa de su grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS-SER) y con el soporte metodológico y la supervisión de la Unidad de Investigación de la SER (UI-SER). SJOGREN-SER es un estudio descriptivo multicéntrico de pacientes con SSp que cumplen los criterios de clasificación consenso del 2002⁸. La fase transversal, cuyo periodo de inclusión ha durado un año, ya ha finalizado. En este artículo especial se describen los

objetivos, diseño y metodología de SJOGREN-SER, algunos de sus resultados descriptivos básicos, así como las fortalezas y debilidades del registro.

Pacientes y métodos

SJOGREN-SER es un registro nacional multicéntrico retrospectivo de pacientes con SSp que cumplen criterios de clasificación europeo-americanos de 2002⁸ atendidos en las consultas de reumatología españolas. Los datos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas y por entrevista médica con el paciente. La recogida de los datos se realizó de forma electrónica.

Objetivos

Los objetivos principales de SJOGREN-SER son:
Describir en los pacientes con SSp:

- sus características clínicas, con especial referencia a la actividad y gravedad,
- sus características biológicas,
- las comorbilidades específicas y su frecuencia,
- el manejo que se realiza de la enfermedad.

Los objetivos secundarios de SJOGREN-SER son:

- Establecer una base de datos de pacientes en los hospitales participantes que puedan servir de base para proyectos posteriores.
- Establecer un consorcio de centros con interés en SSp y que puedan realizar proyectos colaborativos sobre la enfermedad.

Selección de pacientes

En el estudio se incluyó a pacientes con SSp que cumplían los criterios de clasificación europeo-americanos del 2002, mayores de edad y en plenas facultades para poder contestar y participar en la recogida de los datos que se solicitaron, registrados en las unidades de reumatología, fundamentalmente hospitalarias, o de centros de atención terciaria que forman parte del grupo EAS-SER. No se incluyó a pacientes que, a juicio del investigador, tuvieran dificultades para acudir a las visitas o rellenar los formularios, ni individuos que cumplieran algún criterio de exclusión de los criterios de clasificación del consenso del 2002 (radioterapia de cabeza o cuello, infección por VHC o VIH, linfoma preexistente, sarcoidosis, enfermedad injerto contra huésped o uso de fármacos anticolinérgicos)⁸.

Los investigadores colaboradores fueron reumatólogos con amplia experiencia en la atención y manejo de esta enfermedad. Todos los hospitales participantes en el estudio elaboraron una base de datos según un modelo proporcionado por los coordinadores del estudio, garantizando el anonimato, en la que incluyeron a todos los pacientes vistos en su consulta que cumplían criterios de inclusión. Para ello utilizaron bases de datos administrativas o sus propios archivos. El listado de pacientes de cada centro fue remitido a la UI-SER. Con el objetivo de obtener una muestra representativa y sin sesgos de selección, se realizó un muestreo aleatorizado sobre la lista anonimizada de pacientes aportada por cada centro y se envió dicho listado aleatorizado a cada unidad de reumatología para el reclutamiento sucesivo. Cada investigador colaborador contactó con los pacientes seleccionados aleatoriamente de forma consecutiva, siguiendo el orden de la lista de aleatorización proporcionada, y los invitó a participar en el estudio. Los pacientes que rechazaron participar en el registro fueron reemplazados por el siguiente paciente en la lista de aleatorización y se les realizó una entrevista estructurada breve donde se recogieron una serie de datos mínimos básicos.

Recogida de datos

Para facilitar la recogida de datos se desarrolló un manual del investigador y una guía rápida de las preguntas para obtener los datos el día de la consulta con el paciente. Adicionalmente, el paciente cumplimentó unos cuestionarios autoadministrados el día de su inclusión en el estudio. El registro y almacenamiento de los datos se llevó a cabo en formato electrónico, mediante una aplicación informática diseñada *ad hoc*. Se redactó un manual de instrucciones para explicar su funcionamiento a los investigadores. La aplicación informática contiene filtros, rangos, menús y diálogos de ayuda para mejorar la fiabilidad de los datos. Se designó un administrador y un monitor de la base electrónica perteneciente a la UI-SER.

Para un adecuado control de calidad de los datos se realizaron distintas estrategias. En primer lugar, se llevó a cabo un estudio piloto para evaluar las dificultades y problemas del cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico y de la plataforma web. Los resultados de este estudio permitieron modificar los apartados necesarios hasta conseguir la comprensión adecuada del CRD y una mayor sencillez en su cumplimentación. En segundo lugar, se redactó un manual del investigador para describir y estandarizar los procesos del estudio, así como para resolver las posibles dudas que pudieran surgir durante la cumplimentación del CRD. Este manual también contenía información sobre el control de las pérdidas durante el seguimiento y los procesos de verificación y control de calidad de los datos. En tercer lugar, se llevó a cabo una monitorización *in situ* por monitores acreditados en la UI-SER de un porcentaje de centros seleccionados al azar. Los filtros del CRD evitaron la inclusión de valores fuera de rango y de valores perdidos.

Variables

El objetivo fundamental del registro es obtener una caracterización lo más precisa y completa posible de las manifestaciones clínicas, características evolutivas y patrones de desarrollo de comorbilidades de los pacientes con SSp, así como de su manejo, por lo que no se definió variable de desenlace principal concreta en este estudio, con las limitaciones que esto conlleva. Se recogieron 298 variables que a continuación se detallan.

Para la descripción de los pacientes y para poder realizar análisis de subgrupos o de factores modificadores o de confusión, se incluyeron los siguientes datos sociodemográficos: sexo, raza, nivel de estudios, fecha de nacimiento, fecha de inicio de los síntomas de SSp, fecha de diagnóstico de SSp, fecha de inclusión en el registro. A partir de dichas fechas, se calcularon diversas variables de edad (en el momento del diagnóstico, a la entrada en la cohorte, al inicio de la enfermedad) y de tiempo de evolución.

Se recogió información sobre los diferentes aspectos que permiten caracterizar la enfermedad, incluyendo la presencia de cada uno de los criterios de clasificación de 2002 (síntomas y signos orales y oculares, histopatología y anticuerpos compatibles), la presencia de manifestaciones clínicas de SSp (afectación glandular, genital, ORL, fatiga, síndrome constitucional, esplenomegalia, linfadenopatía, afectación articular, muscular, cutánea, fenómeno de Raynaud, afectación de la vía aérea y pulmonar, renal, del sistema nervioso central y periférico, hematológico, gastrointestinal, cardíaco y tiroideo), la presencia de alteraciones serológicas (VSG, PCR, FR, ANA, anti-Ro, anti-La, C3, C4, inmunoglobulinas, crioglobulinas, β 2 microglobulina, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, antifosfolípidos), la presencia de complicaciones (úlceras corneales, perforación ocular, blefaritis crónica, cataratas, pérdida dental, linfoma) y la presencia de hospitalizaciones y de comorbilidad (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple,

enfermedad celiaca, fibromialgia, osteoporosis, fractura osteoporótica, osteonecrosis, neoplasia).

Se recogieron los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos utilizados para el manejo del SSp y sus complicaciones, por categorías en función de la afectación oral, cutánea, nasal, vaginal, fenómeno de Raynaud, afectación sistémica y el tratamiento quirúrgico ocular.

El grado de afectación, actividad y daño se midió mediante diversos índices validados. Algunos de estos cuestionarios son auto-administrados y fueron completados por el paciente el día de la visita, mientras que otros fueron calculados mediante la información recogida en la historia clínica y registrada en la base de datos específicamente desarrollada para este estudio. Estos índices fueron el *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI)*⁹, el *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)* y el *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index (SSDDI)*¹⁰.

Análisis estadístico

Asumimos, puesto que no existe una variable principal única, que deseamos una precisión del 1,5% para detectar manifestaciones del SSp cuya prevalencia esperable esté en torno al 2,5%. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 para una precisión de 0,015 unidades porcentuales, en un contraste bilateral para una proporción estimada de 0,025, se precisaría una muestra poblacional de 417 sujetos, que además es una previsión realista del número total de pacientes que podrían ser incluidos.

Se utilizó estadística descriptiva para describir las características clínicas y analíticas de los pacientes. La hipótesis de normalidad de las variables cuantitativas continuas se contrastó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La asociación entre las diferentes variables se evaluó mediante test paramétricos o no paramétricos en atención a la distribución de las variables. Se estimaron tasas de prevalencia por 100 de las distintas manifestaciones, complicaciones y comorbilidades, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó un análisis por centro para ver si existían diferencias importantes, en cuyo caso, cualquier estimación se ajustará al muestreo por centros.

Aspectos éticos

El presente estudio cumple con la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores. Todos los pacientes participantes han sido informados debidamente y han cumplimentado y firmado por duplicado el consentimiento informado. Los centros participantes asignaron un código de identificación a cada uno de sus pacientes para así mantener la confidencialidad de los datos de acuerdo con la normativa vigente (RD 1720/2007 que desarrolla la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal). El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del hospital de los investigadores principales y por los Comités de Ética de los hospitales participantes.

Resultados

Participaron 33 centros españoles (tabla 1). El número de pacientes incluidos es de 437. Las características sociodemográficas de los pacientes se recogen en la tabla 2.

Se ha registrado a 115 pacientes que rechazaron participar en el estudio, con una mediana de edad de 62,25 años (SD: 16,63). La mayoría fueron mujeres y el 3,48% hombres. El cuestionario mínimo de los pacientes que rechazaron no mostró diferencias significativas con el grupo incluido.

La frecuencia con la que se presentaron los 6 criterios que componen la clasificación europeo-americana se muestra en la tabla 3.

Tabla 1
Centros participantes

Hospital de Albacete
Hospital Carlos Haya
Hospital Clínico San Cecilio
Hospital de Basurto
Hospital de Bellvitge
Hospital de Donostia
Hospital de León
Hospital Marina Baixa
Hospital de Sierrallana
Hospital de Valme
Hospital Doce de Octubre
Hospital Dr. Negrín
Hospital General de Alicante
Hospital de L'Hospitalet
Hospital General Universitario Jerez de la Frontera
Hospital Germán Trías y Pujol
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Infanta Sofía
Hospital de la Princesa
Hospital Madrid Norte Sanchinarro
Hospital Marqués de Valdecilla
Hospital de Meixoeiro
Hospital Miguel Servet
Hospital Parc-Taulí
Hospital Puerta de Hierro
Hospital Ramón y Cajal
Hospital San Pau y Santa Creu
Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi
Hospital Universitario de Canarias
Hospital Virgen de la Concha
Hospital Virgen de la Salud
Hospital Virgen de las Nieves
Hospital Príncipe de Asturias

Tabla 2
Características sociodemográficas

Variable	N (%)
<i>Sexo: Mujer</i>	416 (95,19)
Hombre	21 (4,81)
<i>Raza: Caucásica</i>	408 (93,36)
Otras	29 (6,64)
<i>Nivel de estudios</i>	
Sin estudios	21 (4,84)
Estudios primarios	219 (50,46)
Estudios secundarios	128 (29,49)
Estudios superiores	66 (15,21)
<i>Variable (años)</i>	Mediana (p25, p75)
Edad	58,63 (50,02-67,98)
Edad de aparición de primer síntoma	46,58 (36,48-54,47)
Edad al diagnóstico	50,24 (41,99-59,29)

Se incluye información sobre el porcentaje de pacientes que presenta cada uno de los 14 ítems englobados en los 6 criterios y la mediana de ítems que presentaron los individuos, que fue de 5 (rango intercuartílico: 4-5). El criterio más frecuente fue el clínico. El test de Schirmer I se realizó en 402 pacientes; fue patológico en el 85% de los casos (371/402). El flujo salival no estimulado se realizó en 133 pacientes, un 30% de los individuos de la cohorte; de estos, el 89% fueron patológicos. La tinción con rosa de Bengala se realizó en 144 pacientes; de estas, el 81% fueron patológicas. La gammagrafía de glándula salival se realizó en más de la mitad de los individuos (253/437), siendo patológica en el 87% de las ocasiones. La biopsia de glándula salival menor se realizó en 193 pacientes, el 44% de los pacientes de la cohorte, cumpliéndose el criterio histológico en el 69% de los casos en los que se practicó. El 93% de los enfermos presentaban anti-Ro y el 67% anti-La en algún momento de la evolución (tabla 3).

Un total de 119 pacientes (27%) cumplieron los nuevos criterios de clasificación *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance*

Tabla 3
Porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de clasificación europeo-americanos

Criterio de clasificación	Pacientes (%)
1. Síntomas oculares: respuesta positiva a al menos una pregunta	
¿Tiene usted: ojo seco molesto a diario y persistente desde hace más de 3 meses?	413 (94,51)
¿Tiene usted: sensación recurrente de arenilla o tierra en el ojo?	402 (91,99)
¿Usa usted lágrimas artificiales más de 3 veces al día?	354 (81,01)
2. Síntomas orales: respuesta positiva a al menos una pregunta	
¿Tiene usted: sensación diaria de boca seca desde hace más de 3 meses?	411 (94,05)
¿Tiene usted: inflamación persistente o recurrente de las glándulas salivales?	154 (35,24)
¿Bebe líquidos con frecuencia para ayudar a tragar comidas secas?	364 (83,30)
3. Signos oculares: respuesta positiva a al menos una de las siguientes pruebas:	
Test de Schirmer I, sin anestesia (≤ 5 mm en 5 min)	371 (84,90)
Puntuación rosa de Bengala, u otro sistema validado de gradación del ojo seco (≥ 4 puntuación de Bijsterveld)	117 (26,77)
4. Afectación glandular: respuesta positiva a al menos una de las siguientes pruebas	
Flujo salival no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 min)	119 (27,23)
Sialografía parotídea (sialectasia difusa, sin obstrucción en un conducto mayor)	27 (6,18)
Gammagrafía salival (retraso en la captación, disminución de la concentración o retraso en la excreción del trazador)	221 (50,57)
5. Histopatología: de glándula salival menor (sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por anatomopatólogo experto, con un focus score ≥ 1)	133 (30,44)
6. Anticuerpos:	
Anti-Ro/SSA positivo o	409 (93,59)
Anti-La/SSB positivo	293 (67,05)
N.º de criterios Sjögren, mediana (p25, p75)	5 (4, 5)

Criterios de clasificación de síndrome de Sjögren primario: cumplir al menos 4 de los 6 ítems, siempre que sea positivo el criterio histopatológico o serológico (5 o 6), o cumplir 3 de los 4 criterios objetivos (3, 4, 5, 6).

Criterios de exclusión: VHC, VIH, sarcoidosis, radiación previa de cabeza-cuello, linfoma preexistente, enfermedad de injerto contra huésped, utilización de fármacos anticolinérgicos.

Tabla 4
Porcentaje de pacientes que cumplieron los criterios de clasificación SICCA-ACR

Criterios de clasificación	N (%)
1. OSS (ocular staining score) ≥ 3	
OSS ojo derecho (mediana, p25; p75)	2 (2-3)
OSS ojo izquierdo (mediana, p25; p75)	3 (2-3)
Verde lisamina	19 (3,75)
Fluoresceína	81 (18,54)
2. Histopatología: de glándula salival menor (sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por anatomopatólogo experto, con un focus score ≥ 1)	133 (30,44)
3. Serología:	
Anti-Ro/SSA positivo o	409 (93,59)
AntiLa/SSB positivo o	293 (67,05)
ANA (anticuerpos antinucleares) $\geq 1/320$ y	272 (62,23)
FR (factor reumatoide) positivo	283 (64,76)
Pacientes que cumplen criterios de clasificación SICCA	119 (27,23)

Criterios de clasificación SICCA: cumplir al menos 2 de los 3 criterios descritos. Criterios de exclusión: VHC, VIH, sarcoidosis, amiloidosis, radiación previa de cabeza-cuello, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad por Ig G4.

Cohort-American College of Rheumatology (SICCA-ACR) de 2012¹¹. En la **tabla 4** se muestra la frecuencia con la que se presentó cada ítem en esta cohorte. El criterio que con más frecuencia se cumplió fue el serológico (anti-Ro o anti-La o FR+ y ANA $\geq 1/320$), en el 86,47% de los pacientes. La tinción con verde lisamina y fluoresceína se realizó en 38 y 56 pacientes respectivamente, por lo que el *total ocular staining score* (OSS)¹² fue desconocido en 416 pacientes, más del 94% de la cohorte.

Discusión

El registro español SJOGREN-SER ha sido diseñado con el fin de caracterizar una cohorte representativa de pacientes con SSp en nuestro país, en situación de práctica clínica habitual, para analizar la magnitud y distribución de sus manifestaciones clínicas, sus características biológicas, la actividad y daño acumulado de la enfermedad, la comorbilidad asociada y el manejo terapéutico farmacológico y no farmacológico en nuestra población. Esto nos permitirá ampliar y actualizar el conocimiento sobre esta enfermedad y planificar estrategias de actuación en el diagnóstico precoz, seguimiento y manejo del paciente, lo que redundará, no solo en beneficio del enfermo, sino en la planificación estratégica sanitaria que compete tanto a los especialistas de atención primaria como a los reumatólogos.

Los pacientes incluidos se encuentran en seguimiento activo en las unidades participantes, lo que refleja la práctica clínica real y diaria del SSp en nuestro país. En este estudio transversal se pretende responder a unos objetivos bien definidos. Se han establecido variables de obligada recogida en la base de datos, la mayoría de ellas definidas de forma estandarizada, ya que forman parte de índices de daño y actividad validados. SJOGREN-SER permitirá el análisis de subgrupos, diferenciados por edad, características clínicas o biológicas, aportará información sobre el riesgo cardiovascular en el paciente con SSp en nuestra población y describirá el manejo terapéutico de los pacientes con SSp en España. SJOGREN-SER es, por tanto, una importante herramienta de conocimiento que nos permitirá el estudio multicéntrico del SSp, bien con los datos ya recogidos en una base de datos, bien por la recogida adicional de variables en nuevas líneas de investigación.

SJOGREN-SER ha reclutado un total de 437 pacientes que cumplen criterios de clasificación europeo-americanos atendidos en las consultas de reumatología españolas. El perfil demográfico del paciente incluido en esta cohorte es similar al de otras series: mujer caucásica mayor de 50 años⁵. El retraso en el diagnóstico desde la aparición de los primeros síntomas es sustancial, con una mediana de edad del primer síntoma de 47 años y una mediana de edad al diagnóstico de 50 años. La gran mayoría de los pacientes presentaron síndrome seco oral y ocular. El test de Schirmer fue la técnica de elección en la evaluación de la sequedad ocular en la mayoría de los enfermos. A pesar de ser una técnica sencilla y de fácil acceso, el flujo salival no estimulado se realizó con mucha menos frecuencia que la gammagrafía de glándula salival en la evaluación de la boca seca (30 y 50% respectivamente). El 69% de las biopsias de glándula salival menor realizadas corroboraron el criterio histológico de clasificación para SSp. La mayoría de los pacientes registrados en esta cohorte son serológicamente positivos. La tinción clásica con rosa de Bengala solo se realizó en un tercio de los pacientes. La tinción con verde lisamina y fluoresceína se realizó en el 9 y 13% de los pacientes, respectivamente. Por este motivo, el índice OSS es desconocido en más de un 94% de los enfermos. Este resultado probablemente está relacionado con la reciente introducción de estas tinciones como criterio de clasificación en los nuevos criterios del 2012 y esto explica posiblemente el bajo porcentaje de enfermos que cumplieron criterios SICCA-ACR.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es que se invitó a participar a todos los centros con atención especializada en reumatología del grupo EAS-SER. No se espera que estos centros tengan un sesgo de selección, puesto que ninguno es centro de referencia para la derivación de pacientes con SSp. Simplemente se trata de los centros con mayor probabilidad de que realicen un seguimiento completo de los pacientes por tener interés en las enfermedades autoinmunes. A pesar de no incluir centros de atención secundaria, es de esperar que una proporción suficientemente representativa de los pacientes con SSp en España haya sido vista alguna vez en

centros de nivel terciario, bien por complicaciones o bien por consultas de algún problema concreto.

La amplia representación de las diferentes comunidades autónomas entre los centros participantes y el elevado número de centros colaboradores posibilitará un conocimiento básico del síndrome de Sjögren primario más ajustado a las peculiaridades de nuestro entorno.

Una limitación de nuestro estudio es la recogida retrospectiva de las características clínicas y analíticas de los pacientes en el momento de su inclusión en el estudio. Ello podría plantear algunos problemas como la ausencia de control sobre la calidad de la información, errores de medición que pueden sesgar la magnitud de las asociaciones, dificultades para establecer el momento de aparición de un determinado evento o problemas relacionados con la recogida de importantes variables de confusión.

Otra limitación del estudio es que solo será representativo de los pacientes con SSp atendidos en consultas de reumatología, por lo que podría existir una sobrerrepresentación de las manifestaciones osteoarticulares y autoinmunes sistémicas, así como una infrarrepresentación del compromiso ocular severo, entre otros.

Conclusiones

SJOGREN-SER es un registro de pacientes con SSp en España, en proceso de explotación y análisis de una cohorte multicéntrica homogénea, actual, que dispone de información detallada y fiable sobre manifestaciones clínicas, características biológicas, actividad y daño de la enfermedad, comorbilidad asociada y tratamiento farmacológico y no farmacológico de una enfermedad heterogénea y de difícil diagnóstico y manejo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Fuente de financiación

Sociedad Española de Reumatología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Milena Gobo y Loreto Carmona por el trabajo, esfuerzo y apoyo metodológico y, a todo el personal de la SER que ha participado de un modo u otro en el proyecto.

Anexo 1. Investigadores colaboradores de SJOGREN-SER

Raúl Menor (Hospital General Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera). Beatriz Rodríguez (Hospital Universitario de Canarias,

Santa Cruz de Tenerife). Ángel García Aparicio (Hospital Virgen de la Salud, Toledo). Francisco Javier López Longo (Hospital Gregorio Marañón, Madrid). Sara Manrique-Arija (Hospital Carlos Haya, Málaga). Jesús Alberto García Vadillo (Hospital de la Princesa, Madrid). Susana Gil Barato (Hospital General de Alicante, Alicante). Ruth López-González (Hospital Virgen de la Concha, Zamora). Francisco Javier Narvéez (Hospital de Bellvitge, Barcelona). Carlos Galisteo (Hospital Parc-Taulí, Sabadell). Jorge González Martín (Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Madrid). Esther Ruiz Lucea (Hospital de Basurto, Basurto). Antonio Naranjo, Celia Erausquin, Iñigo Rúa-Figueroa (Hospital Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria). Óscar Illera (Hospital Infanta Sofía, Madrid). Lurdes Romani (Hospital Virgen de las Nieves, Granada). Sheila Melchor (Hospital Doce de Octubre, Madrid). Begoña Moreira (Hospital de Sierrallana, Torrelavega). Enrique Raya (Hospital Clínico San Cecilio, Granada). Marina Rodríguez López, Coral Mouriño, José María Pego (Hospital de Meixoeiro, Vigo). Natalia Cid (Hospital de Valme, Sevilla). Enrique Júdez (Hospital de Albacete, Albacete). Clara Moriano (Hospital de León, León). Vicente Torrente (Hospital de L'Hospitalet, Hospitalet de Llobregat). Hèctor Corominas (Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi, Barcelona). Blanca García Magallón (Hospital Miguel Servet, Zaragoza). Carlos Guillén Astete (Hospital Ramón y Cajal, Madrid). Ivan Castellvi (Hospital San Pau y Santa Creu, Barcelona). Cristina Bohórquez (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares), Javier Loricera (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander). Joaquín Belzunegui (Hospital de Donostia, Guipúzcoa).

Bibliografía

1. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321–31.
2. Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72:162–5.
3. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1983–9.
4. Botsios C, Furlan A, Ostuni P, Sfriso P, Andretta M, Ometto F, et al. Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: Clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. *Joint Bone Spine*. 2011;78:171–4.
5. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:210–9.
6. De Souza TR, Silva IH, Carvalho AT, Gomes VB, Duarte AP, Leao JC, et al. Juvenile Sjögren syndrome: Distinctive age, unique findings. *Pediatr Dent*. 2012;34:427–30.
7. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary classification criteria for Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36:340–7.
8. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554–8.
9. Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardieri S, Covelli M, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2223–31.
10. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1103–9.
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. New classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven expert-clinician consensus approach within the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64:475–87.
12. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:405–15.