



EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO Y FACTORES ASOCIADOS A UN PEOR PRONÓSTICO

Código de protocolo: SjögrenSER PROS

Investigadores principales:

Dr. José Luis Andreu Sánchez

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

Dra. Mónica Fernández Castro

Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Versión 2.0, 14 julio 2021

Contenido

PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES	5
FINANCIADORES	6
ANTECEDENTES	7
Epidemiología	7
Situación en España	8
Manifestaciones clínicas	9
Sequedad	9
Manifestaciones sistémicas	9
Serología	10
Factores predictivos.	11
Medidas de desenlace desfavorables y mortalidad	11
Factores predictivos de Linfoma	13
Factores de riesgo cardiovascular	16
Herramientas diagnósticas	18
Índices de Actividad y Daño	19
Criterios de Clasificación	21
Tratamiento	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS	23
METODOLOGÍA	23
Tamaño muestral	27
VISITA DEL ESTUDIO	28
MANEJO DE LA BASE DE DATOS Y CONTROL DE CALIDAD	29
ASPECTOS ÉTICOS	29
INFORMACION A LOS SUJETOS Y CONSENTIMIENTO	31
CONFIDENCIALIDAD	31
CRONOGRAMA	33
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXO 1 <i>EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)</i>	42
ANEXO 2: <i>Índice de Daño Sjögren's Syndrome Disease Damage Index (SSDDI)</i>	47
ANEXO 3: <i>EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI ®)</i>	48
ANEXO 4: Consentimiento Informado y Hoja de Información al paciente	Error!
Marcador no definido.	

RESUMEN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica. Trabajos previos han sugerido la existencia de factores predictivos de evolución desfavorable en los pacientes con SSp. Estos factores varían de unos pacientes a otros en función de las características de éstos. La puesta en marcha de registros prospectivos de pacientes con esta enfermedad podría permitir identificar los marcadores de riesgo que se asocian con un pronóstico más desfavorable de la enfermedad. Estudios previos han demostrado que algunas subpoblaciones de pacientes presentan peores desenlaces: a) pacientes de más de 10 años de evolución de la enfermedad, b) pacientes con una biopsia de glándula salival menor patológica, c) pacientes con SSp clínicamente quiescente pero serológicamente positivos, d) pacientes que han requerido tratamiento con biológicos.

El objetivo del estudio es evaluar la evolución del SSp en relación a la aparición de nuevas manifestaciones, el índice EULAR de actividad sistémica, ESSDAI (EULAR Sjögren Syndrome Disease, Activity Index) acumulado, la comorbilidad, el daño acumulado, el desarrollo de linfoma, así como otros factores asociados a una evolución desfavorable.

Para dar respuesta a este objetivo se propone un diseño observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico. Se invitará a participar a los 33 servicios de Reumatología de centros hospitalarios incluidos en la fase transversal del estudio SJOGRENSER (fase transversal del Registro de Síndrome de Sjogren Primario de la Sociedad Española de Reumatología o SJOGRENSER). Se seleccionarán los pacientes incluidos en dicho registro y la información recogida en la fase transversal del estudio se considerará la de la visita basal o primera visita (periodo de reclutamiento de SjogrenSER transversal: año 2013-2014) del presente estudio de seguimiento (2º visita o visita de seguimiento: año 2021-2022).

Las **variables** a recoger como medida de desenlace serán las relativas a la actividad y gravedad de la enfermedad y al daño acumulado. Para describir la muestra se recogerán variables sociodemográficas y de criterios de clasificación,

y todas las variables que se consideren clínicamente relevantes y potenciales factores confusores para hacer modelos predictivos.

Se **realizarán** análisis descriptivos, curvas de supervivencia, y análisis bivariantes y multivariantes para establecer las asociaciones entre las variables dependientes e independientes.

El estudio cumplirá en todo momento los requisitos actuales en cuanto a normativa, criterios éticos y confidencialidad, y el trabajo de campo se ha diseñado para optimizar la calidad de los datos (estandarización, filtros, monitorización).

PARTICIPANTES Y RESPONSABILIDADES

A continuación, se describen las responsabilidades de los agentes implicados en el presente estudio:

Agentes implicados	Responsabilidades
Co-Investigadora principal. Mónica Fernández Castro Hospital Universitario Puerta de Hierro	Redacción del protocolo y de los materiales del estudio, y modificaciones de los mismos cuando proceda. Elaboración de los informes intermedios y el final. Difusión de los resultados del estudio a través de una revista científica. Cumplimiento de las responsabilidades de los investigadores de un centro (véase más adelante).
Co-Investigador principal. José Luis Andreu Hospital Universitario Puerta de Hierro	Redacción del protocolo y de los materiales del estudio, y modificaciones de los mismos cuando proceda. Elaboración de los informes intermedios y el final. Difusión de los resultados del estudio a través de una revista científica. Cumplimiento de las responsabilidades de los investigadores de un centro (véase más adelante).
Coordinadora científica. Zulema Plaza Almuedo. Unidad de Investigación FER (UIFER)	Redacción del protocolo y los materiales del estudio, y modificaciones de los mismos cuando proceda. Coordinación del proyecto. Elaboración de los informes intermedios y el final. Colaboración en la publicación de los resultados del estudio a través de una revista científica.
Coordinador científico. Carlos Sánchez Piedra. Unidad de Investigación FER (UIFER)	Redacción del protocolo y los materiales del estudio, y modificaciones de los mismos cuando proceda. Coordinación del proyecto. Elaboración de los informes intermedios y el final. Colaboración en la publicación de los resultados del estudio a través de una revista científica.
Investigadores de los centros.	Firmar un compromiso en el que se reconocen como investigadores del estudio y afirman que conocen el protocolo y cualquier modificación del mismo, y están de acuerdo con él en todos sus términos. Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento. Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorías oportunas. Respetar la confidencialidad de los datos del sujeto. Responder a las incidencias identificadas por el monitor durante la monitorización online. Saber responder sobre los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.
Monitor. Nuria Montero Pastor. (UIFER)	Asegurarse de que el estudio se está realizando conforme a lo exigido en el protocolo.

Jesús Tomás Sánchez Costa. (UIFER)	Aplicar un control de calidad en la obtención y el manejo de datos para asegurar que los datos son fiables. Comunicar las sospechas de reacciones adversas graves y no graves que surjan a lo largo del estudio al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que comunicó el caso.
Estadístico. Fernando Alonso. (UIFER)	Realizar los análisis estadísticos intermedios y finales. Interpretación de los resultados.
Clinical trial assistant. Susana Hernando. (UIFER)	Remitir el protocolo a los CEIm de los centros hospitalarios donde se realiza el estudio. Solicitar la autorización de la Administración y presentar la documentación correspondiente. Suministrar el protocolo y los materiales del estudio a los investigadores. Entregar copia del protocolo y de los documentos que acrediten el seguimiento de los procedimientos establecidos en las presentes directrices a los responsables de las entidades proveedoras de servicios de atención a la salud donde se vaya a realizar el estudio. Realizar las gestiones contractuales con las entidades competentes.

FINANCIADORES

Fundación Española de Reumatología

ANTECEDENTES

El Síndrome de Sjögren Primario (SSp) es una enfermedad sistémica, autoinmune, de carácter crónico y progresivo, que afecta principalmente, y de forma característica, a las glándulas exocrinas, por lo que sus efectos más importantes se manifiestan a nivel de la mucosa oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmía) (1). La hiposecreción glandular se produce como consecuencia de un infiltrado linfoplasmocitario que conduce a la destrucción de los acinos y de las células epiteliales ductales; el desarrollo de sialoadenitis linfocítica focal (SLF) es el dato histológico más característico en esta enfermedad. El SSp está considerado una auténtica epitelitis autoinmune (2), siendo el epitelio de las glándulas exocrinas el blanco de la respuesta inflamatoria local donde se originarán mediadores solubles que, una vez en la circulación, serán los responsables de los signos y síntomas extraglandulares o no exocrinos (3).

Epidemiología

El SSp es una enfermedad de distribución universal. Su incidencia en la población general no se conoce con exactitud debido a que las cifras varían según el sexo, la edad y la raza. Un metaanálisis publicado en 2015 (4) encontró una incidencia estimada de SSp de 6,92 por 100.000 personas/año (IC 95%; 4,98-8,86) y 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 de 2002 (5) en 73,57 casos por 100.000 habitantes (IC 95%; 37,51-109,63). 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). Es más frecuente entre los 40 y 50 años, 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 población italiana, mientras que en la población española el porcentaje de pacientes con SSP por encima de los 70 años es del 15%.

Situación en España

Cabe destacar los hallazgos encontrados en el estudio EPISER 2016 (Estudio para determinar la prevalencia de las enfermedades reumáticas en España), que estimó una prevalencia del SSP de 0,33%, con un intervalo de confianza al 95%: 0,21-0,53. Este trabajo, además, encontró que casi la mitad de los participantes que presentaron esta patología no estaban diagnosticados con anterioridad a su participación en el estudio (6).

Las características clínicas de estos enfermos en España son poco conocidas. En 2008 se publicó la cohorte multicéntrica española del grupo GEMESS que incluyó a 1.010 pacientes que cumplían, entre otros, los criterios europeos de 1993. Además 707 cumplían también los criterios de clasificación del consenso europeo-americano del 2002. Este registro se fundó en 2005 e incluyó casos incidentes y prevalentes desde el año 1994 hasta el 2007 (7).

La disponibilidad de una cohorte homogénea de pacientes con SSp en nuestro país como es SJOGRENSER, registro multicéntrico de base hospitalaria, promovido por la Sociedad Española de Reumatología (8), nos permite disponer de una población para realizar estudios prospectivos y poder avanzar en el conocimiento de esta compleja y heterogénea enfermedad. Además, nos dará la oportunidad de actualizar las características epidemiológicas y clínicas del SSp en nuestro entorno, así como valorar medidas de desenlace como el daño, la comorbilidad y el grado de actividad. Nos permitirá también realizar un estudio comparativo de subgrupos de pacientes por edad, sexo o perfil serológico. Se evaluará el manejo diagnóstico y terapéutico del SSp en nuestro país, el porcentaje de pacientes refractarios al tratamiento inmunosupresor convencional y el grado de implantación de determinadas terapias biológicas. El registro SJOGRENSER (8) incluye 506 pacientes diagnosticados de SSP, de los cuales 437 cumplen criterios de clasificación del consenso europeo-americanos del 2002 (5). Se han recogido 298 variables relacionadas con diferentes aspectos de la enfermedad tanto revisando la historia clínica como por entrevista con el paciente.

Manifestaciones clínicas

Sequedad

El síndrome seco ocular y oral es la sintomatología más característica del SSp y con frecuencia el primer síntoma de la enfermedad. En el estudio del ojo seco son de interés tanto las pruebas que objetivan el déficit de secreción, como el test de Schirmer, tinciones corneales con fluorescencia, verde lisamina o rosa de bengala, etc, como las apreciaciones subjetivas de los pacientes (9). En el estudio de la boca seca, el método más utilizado para cuantificar la disfunción glandular oral es el flujo salival no estimulado (FSNE) (10). Más adelante, en el apartado de índices de actividad y daño, se describe el índice que evalúa esta esfera del paciente.

La sialoadenitis linfocítica focal (SLF) es el hallazgo histológico característico del SSp. La biopsia de glándula salival menor (BGSM) patológica y sugestiva de SSp se define como SLF con un focus score ≥ 1 por 4mm (presencia de ≥ 1 agregados de ≥ 50 células mononucleares, la mayoría linfocitos, en una localización perivascular o periductal, típicamente adyacente a acinos normales) (11). La histología glandular juega un papel importante no solo en el diagnóstico de la enfermedad sino también como marcador pronóstico. En la literatura científica se describen indicadores de actividad linfocitaria como son el mayor tamaño o número de los infiltrados, aparición de centros germinales e infiltración de las vénulas postcapilares del endotelio (12). En las fases avanzadas de la enfermedad se presenta atrofia y sustitución adiposa del parénquima glandular. Risselada et al. en 2014 (13) encuentra que la media del focus score es significativamente mayor en los pacientes que desarrollan linfoma No Hodgkin (3.0 vs 2.25, p 0.021). El punto de corte de ≥ 3 foci tiene un valor predictivo positivo del 16% para linfoma, pero un valor predictivo negativo del 98% y solo contribuye de forma significativa e independiente al desarrollo de LNH en el análisis de regresión múltiple estandarizado.

Manifestaciones sistémicas

Más de la mitad de los pacientes con 10 o más años de evolución presentan diversas manifestaciones extraglandulares o sistémicas: musculoesqueléticas, cutáneas, pulmonares, renales, digestivas, neurológicas y hematológicas entre

otras (14). Las manifestaciones sistémicas determinarán el pronóstico del paciente y se correlacionan con los anticuerpos típicos del SSp: anti-Ro y anti-La. El fenotipo clínico y evolución de estos enfermos en España es poco conocido (15). Su pobreza sintomática, sobre todo en estadios iniciales, y su heterogeneidad clínica condicionan un importante retraso en el diagnóstico, además, pueden presentarse antes o después del diagnóstico de SSp y, junto a las típicas características de sequedad del SSp o sin síndrome seco acompañante, lo que en muchas ocasiones va a dificultar el diagnóstico (16). Por todas estas razones, la monitorización estrecha de algunos individuos presenta un gran interés. En función del fenotipo clínico o serológico del paciente podemos plantearnos establecer unas estrategias u otras en el seguimiento y manejo del enfermo. Baimpa E. et al. en 2009 (17), en su cohorte retrospectiva con 536 pacientes, encontró una correlación significativa entre linfopenia y aumento de tamaño glandular ($p=0,002$) y entre neutropenia y xerostomia ($p=0.019$). La anemia, linfocitopenia, trombopenia y hipergammaglobulinemia, proteínas monoclonales y crioglobulinemia se correlacionaron significativamente con manifestaciones extraglandulares como púrpura, linfadenopatía, y esplenomegalia.

Serología

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, las alteraciones serológicas son frecuentes en el SSp, incluso pueden ser la primera manifestación de la enfermedad (18). La prevalencia de ANA (anticuerpos antinucleares), Anti-Ro y Anti-La en el SSp se estima en el 85%, 50-70% y el 23-52% respectivamente (19). El anti-Ro aparece en el 81% de los casos antes del inicio de los síntomas y puede presentarse hasta 18-20 años antes del diagnóstico con un valor predictivo positivo elevado. Este se correlaciona con una edad más joven al diagnóstico, mayor tiempo de duración de la enfermedad, parotiditis recurrente, mayor severidad en la disfunción glandular, mayor infiltrado linfocitario de las glándulas salivales, ANA, FR (factor reumatoide), hipergammaglobulinemia y crioglobulinemia (20). En la mayoría de los estudios se demuestra un porcentaje elevado de FR en el SSp cercano al 50%; algunos estudios lo relacionan con afectación articular, vasculitis cutánea y positividad para Anti-Ro/La. La elevación

de las gammaglobulinas séricas es uno de los principales datos analíticos característicos del SSp, con una prevalencia que puede alcanzar hasta el 70% de los casos. Otros tipos de alteraciones descritos son: la aparición de una banda monoclonal, la existencia de hipogammaglobulinemia o déficits en ciertas inmunoglobulinas. Los niveles de β_2 microglobulina en suero se pueden encontrar elevados en pacientes con SSp. La prevalencia de las crioglobulinas en el paciente con SSp es del 16-19%. La determinación rutinaria del complemento (C3, C4, CH50) también es una herramienta clínica importante ya que parece relacionarse con mayor frecuencia con procesos linfoproliferativos y mortalidad en el paciente con SSp (21).

Factores predictivos.

Múltiples trabajos sugieren la existencia de factores predictivos de evolución desfavorable en los pacientes con SSp (22). La puesta en marcha de registros prospectivos de pacientes con esta enfermedad podría permitir identificar los marcadores de riesgo que se asocian con un pronóstico más desfavorable de la enfermedad, ya que estudios previos han demostrado que algunas subpoblaciones de pacientes presentan peores desenlaces (23,24).

Medidas de desenlace desfavorables y mortalidad

En la literatura científica encontramos descritos algunos factores de desenlace desfavorable y causas de mortalidad. En la serie retrospectiva de Horvath IF et al. (25), 547 pacientes son seguidos una media de 11 años, desde 1975 a 2010, con 51 muertes y una media de supervivencia de 33,71 años. El efecto negativo de la crioglobulinemia en las “ratios” de supervivencia, la vasculitis y la enfermedad linfoproliferativa en el momento del diagnóstico, aumento el riesgo de mortalidad en esta serie. El desarrollo de vasculitis fue el factor predictor más fuerte de mortalidad. La mortalidad en el grupo con manifestaciones extraglandulares fue entre 2 y 3 veces mayor que en el grupo glandular. En la cohorte prospectiva de Skopouli FN et al. (26), con 261 pacientes, la estimación de la ratio estandarizada de mortalidad fue de 2.07 (95%CI:1.03-3.71) y la disminución de C4 fue el predictor más potente de mortalidad después de ajustar por edad. Así mismo, la púrpura y la crioglobulinemia fueron también factores de mal pronóstico. En la revisión de Retamozo S et al. (27), los pacientes con SSp y vasculitis

crioglobulinémica al diagnóstico presentaron mayor riesgo de muerte, tanto en el análisis univariante (HR=11.68, 95%CI: 4.44-30.74) como en el multivariante (HR=4.36, 95%CI: 1.32-14.47). En la revisión y metanálisis de 2016 de Singh AG et al. (28), la tasa de mortalidad global de los pacientes con SSp no aumentó en relación con la de la población general cuando se agruparon los datos de 10 estudios de cohortes, con una ratio de mortalidad estandarizada de 1.38 (95%CI: 0.94-2.01). Sin embargo, se encontraron subgrupos de pacientes con mayor riesgo de mortalidad: aquellos con afectación extraglandular (RR 1.77, 95%CI: 1.06-2.95), vasculitis RR 7.27 (95%CI: 2.70-19.57), hipocomplementemia de C3 RR 2.14 y C4 RR 3.08 (95%CI: 1.38-3.32 y 2.14-4.42 respectivamente) y crioglobulinemia (RR 2.62 (95%CI: 1.77-3.90). Las causas más frecuentes de mortalidad fueron: enfermedad cardiovascular, cáncer de órgano sólido, linfoma e infecciones. En la revisión de 2016 de Brito Zeron P et al. (29), los factores asociados a mortalidad en el análisis multivariante fueron: el sexo masculino, las crioglobulinas y la disminución de C4. La actividad basal y los dominios biológico y pulmonar del índice ESSDAI estaban asociados a un mayor riesgo de muerte, así como: la alta actividad en al menos un dominio del índice ESSDAI (con un HR 2.14), un ESSDAI basal de ≥ 14 (con un HR 1.85) y más de un predictor de laboratorio (linfopenia, anti-La, gammapatía monoclonal, disminución de C3/C4 y/o crioglobulinas) (con un HR 2.82). Estos HR incrementan de 3 a 10 veces cuando el análisis se restringe a mortalidad asociada a enfermedad sistémica.

Un estudio reciente publicado en 2020, determina las tasas de supervivencia a largo plazo y los factores asociados con la mortalidad en pacientes turcos con SSp: 33 casos de 372 pacientes con SSp fallecieron en el seguimiento (8,9%). La tasa estandarizada de mortalidad general de todos los pacientes con SSp en comparación con la población general fue de 2,11 (IC del 95%: 1,39–2,83). Los pacientes varones con SSp tenían una tasa estandarizada de mortalidad más alta que la de los pacientes varones en general. Las tasas de supervivencia global fueron del 97,8% a los cinco años, del 90,2% a los 10 años y del 87,1% a los 15 años en pacientes con SSp. La tasa de supervivencia de los pacientes con SSp fue significativamente menor que la de la población general turca ($p = 0,011$). El análisis de regresión de Cox multivariante mostró que la edad avanzada al inicio de la enfermedad y la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) eran factores de riesgo independientes de mortalidad (30). Por lo tanto, parece

deseable que algunos enfermos con los fenotipos descritos precisen de un seguimiento más estrecho.

Factores predictivos de Linfoma

El LNH es la complicación más grave del SSp y se presenta en alrededor del 5-10% de los pacientes. En los últimos años se han propuesto varias características clínicas, serológicas e histopatológicas como predictivas de linfoma en pacientes con SSp, lo que permite un diagnóstico precoz y, en consecuencia, un mejor manejo y pronóstico (31).

Los pacientes con SSp tienen un riesgo aumentado de desarrollo de linfoma entre 6 y 14 veces superior respecto a la población general (32). El riesgo de linfoma no Hodking (LNH) aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad y se mantiene a lo largo del tiempo. La incidencia acumulada de LNH en SSp se estima en el 0,7% dentro de los primeros 5 años, del 1,2% en 10 años y del 7,4% en 20 años. En un estudio del 2017 realizado en Taiwan con una gran cohorte de pacientes con SSp, (16.396) encontraron una incidencia acumulada para el desarrollo de LNH del 0,04% superior en el grupo con SSp comparado con el control sin SSp, siendo el tiempo medio hasta el desarrollo del LNH en el grupo de SSp de 4.54 frente a 6.27 años (33). El SSp se relaciona con un aumento del riesgo de LNH de células B. La proporción de pacientes con SSp que desarrollan LNH de células B oscila entre un 4 y un 8% y se han descrito varios subtipos histológicos, siendo el más frecuente el linfoma MALT (de tejido linfoide asociado a mucosas). En cuanto a la localización anatómica, el riesgo de LNH de glándula parótida es 260 veces mayor y de linfoma MALT de glándula parótida de 1.000 veces mayor. El riesgo también se incrementa en unas 5 veces para los LNH ganglionares. En una revisión sistemática y meta-análisis de 2014, se analizaron 14 estudios con un total de 14.523 pacientes con SSp y se compararon con la población general. Se observó que los pacientes con SSp presentaron un riesgo aumentado de cáncer en general (RR 1.53), de LNH (RR 13.76) y cáncer de tiroides (RR 2.58) (34). También se han descrito casos de paraproteinemias, gammopatía de cadena ligera, linfoma T y linfoma Hodking. En la literatura científica encontramos múltiples factores de riesgo relacionados con el desarrollo de linfoproliferación. En 2011 Solans-Laqué R. et al. (35) encuentran en su cohorte

de 244 pacientes, 11 enfermos (4.5%) que desarrollan LNH. En el momento del diagnóstico, los siguientes factores fueron predictores significativos para la aparición de LNH: la purpura (HR 8.04), la parotidomegalia (HR 6.75), la anemia (HR 3.43), la leucopenia (HR 8.70), la linfopenia (HR 16.47), la hipergammaglobulinemia (HR 4.06), la disminución de C3 (HR 36.65) y C4 (HR 39.70), aunque solo la hipocomplementemia y la linfopenia fueron factores independientes. La hipocomplementemia se relacionó con desarrollo precoz de LNH y mayor mortalidad; el riesgo acumulado de desarrollo de LNH se estableció en 3,4% en los primeros 5 años y en 9.8% a los 15 años; la ratio estandarizado de incidencia para desarrollo de LNH fue de 15.6 (95%CI: 8.7-28.2). Por todo esto los pacientes con SSp presentaron un riesgo multiplicado por 16 de desarrollo de LNH. Quartuccio L. et al. en 2014 (36) definen un grupo de pacientes con SSp e inflamación glandular que denominaron estadio prelinfomatoso no maligno, con un VPN del 98%; evaluaron 661 pacientes e incluyeron en este subgrupo a los pacientes que no presentaban los siguientes biomarcadores de riesgo: disminución de C4 (RR 8,3), crioglobulinas (RR 6,8), Anti-La (RR 5,2) y leucopenia (RR 3,3). Fragkioudaki S. et al. en 2016 (37), elaboraron un modelo predictivo para LNH en SSp; los factores independientes predictores fueron: el aumento de tamaño de glándulas salivales, la linfadenopatía, el Raynaud, el antiRo y antiLa, el FR, la gammapatía monoclonal y la disminución de C4. Basándose en el número de factores predictores que presentaba el paciente, estos autores elaboraron el siguiente score predictivo de riesgo de desarrollo de LNH: los pacientes que presentaban ≤ 2 factores tenían una probabilidad del 3.8% de desarrollo de LNH; la presencia de 3-6 factores supone una probabilidad del 39.9% (OR, 95%CI, 16.6 (6.5-42.5) $p < 0.05$); la presencia de ≥ 7 factor da lugar a una probabilidad del 100% (OR, 95%CI, 210.0 (10-4412.9) $p < 0.0001$). En la cohorte de Baimpa E. et al. de 2009 (17), el diagnóstico de linfoma fue de un 7.5% (95%CI: 5.4-10); el desarrollo de LNH se relacionó con la presencia de neutropenia (p 0.041), crioglobulinemia (p 0.008), esplenomegalia (p 0.006), linfadenopatía (p 0.021) y disminución de C4 (p 0.0009). Los pacientes con alguno de estos factores de riesgo presentaron un aumento del riesgo de desarrollo de LNH > 5 comparado con pacientes sin estos factores de riesgo. En la revisión sistemática de la literatura y metaanálisis realizado por Nishishinya MB. et al. en 2015 (grupo de enfermedades autoinmunes de la SER) (38), se encontró que la

linfadenopatía, la parotidomegalia, la púrpura palpable, la disminución de C4 y las crioglobulinas fueron los factores predictivos más consistentes para el desarrollo de LNH/enfermedad linfoproliferativa. Además, encontraron que la detección de centros germinales en la biopsia de glándula salival también resultaba ser un alto predictor para la aparición de LNH.

En el año 2020 Sebastian A. et al. (39) publicó un estudio retrospectivo llevado a cabo en un solo centro, que incluyó a 198 pacientes caucásicos con SSp, cuyo objetivo fue evaluar la frecuencia de linfoma en SSp. Cuatro pacientes (2%) fueron diagnosticados de linfoma. Tres pacientes (75%) fueron diagnosticados de MALT: en dos de ellos se localizó en la glándula parótida y en un caso se vio afectado el estómago. A un paciente se le diagnosticó un linfoma de células B poco común, linfoma linfocítico pequeño, localizado en los pulmones. Estos autores concluyeron que la variedad de tipos de linfomas en los pacientes con SSp obliga a un control individual en cada paciente en cada visita de control para detectar la actividad de la enfermedad.

Retamozo S et al. en 2019 (40) publica un resumen de los principales estudios centrados en el análisis del riesgo de linfoma en pacientes con SSp en comparación con la población general. Recomendó que al explorar la asociación entre SSp y el riesgo de linfoma se deben tener en cuenta varios factores, incluyendo: cómo se diagnosticó la enfermedad (criterios de clasificación), la duración media del seguimiento o el estudio de covariables (índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, terapia inmunosupresora) que podrían sesgar los resultados. Desde una perspectiva clínica, recomienda un seguimiento más estrecho de los grupos de alto riesgo con evaluaciones longitudinales de todos los factores de riesgo conocidos, incluyendo: las crioglobulinas y el aumento de la actividad de la enfermedad según el instrumento ESSDAI (EULAR Sjögren Syndrome Disease, Activity Index) (41) en particular. Propone una lista de los principales marcadores de pronóstico ordenados según el número de estudios que apoyan un papel pronóstico, clasificados como: marcadores muy fuertes (> 10 estudios que apoyan la asociación), estos serían la presencia de crioglobulinas, hipocomplementemia de C4 e inflamación parotídea; marcadores fuertes (al menos cinco estudios positivos), marcadores débiles (al menos dos estudios positivos) y marcadores poco claros (más estudios negativos que positivos). Esta autora recuerda además que los estudios más recientes que investigan el papel

de los marcadores pronósticos en el desarrollo del linfoma relacionado con SSp proponen un modelo sinérgico de riesgo, ya que cuantos más factores pronósticos presentan los pacientes, mayor es el riesgo de desarrollar linfoma.

Aunque en la literatura se han informado varios predictores de linfoma establecidos y validados, los eventos celulares y moleculares primarios que impulsan las etapas de la linfomagénesis quedan por dilucidar. Además de los biomarcadores clínicos, serológicos e histopatológicos clásicos para los linfomas asociados a SSp, se han propuesto nuevos biomarcadores moleculares y genéticos, aunque es necesaria su validación por otros grupos antes de incorporarlos en nuestro panel de pruebas complementarias (42,43). Con especial referencia al estrecho vínculo entre la autoinmunidad y la linfomagénesis, Nocturne G. et al. publican en 2019 una revisión donde discuten cómo la identificación de los factores clave involucrados en las neoplasias malignas de células B puede afectar nuestra capacidad para identificar, en etapas tempranas, a los pacientes con mayor riesgo de linfoma con posibles repercusiones significativas para el manejo clínico de los pacientes con SSp. Además identifican las áreas más prometedoras de investigación actual y futura con el potencial de proporcionar nuevos descubrimientos básicos y traslacionales en el campo (44).

Factores de riesgo cardiovascular

El SSp, así como otras enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, representa un factor de riesgo cardiovascular (CV) independiente, pero los mecanismos que confieren este mayor riesgo probablemente sean multifacéticos. El aumento de la prevalencia de los factores de riesgo CV tradicionales en comparación con la población general, las vías inmunomediadas directas como el daño cardíaco inducido por antiRo, la aterosclerosis acelerada por moléculas proinflamatorias y las complicaciones relacionadas con el tratamiento pueden interactuar para ejercer un efecto CV nocivo. En los pacientes con SSp se recomienda la evaluación cardiológica regular y la identificación y el tratamiento tempranos de los factores de riesgo tradicionales modificables (45).

La alteración del sistema inmunitario, así como la inflamación son dos factores de riesgo descritos tanto para la aparición, como para la progresión de la aterosclerosis (AT) en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas.

Se ha observado que los pacientes con SSp presentan AT subclínica (46). Los estudios que evalúan la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (CV) en SSp encuentran una mayor prevalencia de diabetes y dislipemia, sin embargo, otros encuentran mayor frecuencia de hipertensión arterial e hipercolesterolemia, con un aumento del riesgo de eventos cerebrovasculares e infarto de miocardio comparado con controles (47). En la literatura científica encontramos algunos factores de riesgo CV como determinantes en la evolución del paciente con SSp. En su trabajo con 1343 pacientes con SSp de 2015, Bartoline E. et al. encuentran que la hipertensión y la hipercolesterolemia fueron más prevalentes en mujeres con SSp (788 mujeres con SSp) comparado con el grupo control de sanos; los eventos cerebrovasculares e infarto de miocardio se presentaron en el 2,5% y el 1% respectivamente y fueron también más frecuentes en SSp frente al grupo control; la afectación del sistema nervioso central (OR 5,6, IC 95%, 1,35-23,7, $p=0,02$) y el uso de terapia inmunosupresora (OR 1,9, IC 95%, 1,04-3,7, $p=0,04$) se asociaron con un mayor riesgo de eventos CV; los pacientes con leucopenia presentaron mayor riesgo de angina ($p=0,01$). A la vista de estos resultados los autores concluyeron que existen marcadores clínicos e inmunológicos que juegan un papel en la promoción de los eventos CV (48).

La primera revisión de la literatura científica y metaanálisis sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular en SSp se publicó en 2018 (49). El criterio de inclusión fueron estudios observacionales que evaluaran la asociación entre SSp y enfermedad cardiovascular o evento cerebrovascular. Los datos se extrajeron de 10 estudios observacionales en los que participaron 165.291 sujetos. El resultado agrupado demostró un aumento significativo en el riesgo de enfermedad cardiovascular o evento cerebrovascular en pacientes con SSp en comparación con los controles (OR = 1,28; IC del 95%: 0,11-1,46, valor de $p < 0,01$, $I^2 = 68\%$). Los análisis de subgrupos no mostraron diferencias en el riesgo de evento cerebrovascular (OR = 1,31; IC del 95%: 0,96-1,79, valor de $p = 0,09$, $I^2 = 71\%$), pero si un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (OR = 1,30; IC del 95%: 1,09-1,55, valor de $p = 0,003$, $I^2 = 74\%$).

En 2020 Beltai A. et al. (50) publicaron una nueva revisión sistemática de la literatura científica sobre morbilidad y mortalidad cardiovascular en SSp. Se incluyeron 14 estudios (67,124 pacientes con SSp) en el metanálisis. Encontraron un aumento significativo en el paciente con SSp versus poblaciones de control en

el riesgo de morbilidad coronaria (RR 1,34 [intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) 1,06-1,38]; P = 0,01), morbilidad cerebrovascular (RR 1,46 [IC del 95%: 1,43-1,49]; P <0,00001), tasa de insuficiencia cardíaca (OR 2,54 [IC 95% 1,30-4,97]; P <0,007) y morbilidad tromboembólica (RR 1,78 [IC 95% 1,41-2,25]; P <0,00001). Sin embargo, no encontraron riesgo aumentado estadísticamente significativo de mortalidad cardiovascular (RR 1,48 [IC 95% 0,77-2,85]; P = 0,24). Estos autores sugieren que estos pacientes deben ser examinados para detectar comorbilidades cardiovasculares y considerarse para intervenciones preventivas, en un enfoque multidisciplinario con cardiólogos.

Herramientas diagnósticas

La gammagrafía de glándulas salivales (GGS) con Tecnecio 99m, es una técnica muy sensible, aunque poco específica, para el estudio de la función de las glándulas salivales. Diversos estudios demuestran buena relación entre el resultado de la GGS y el flujo salival basal y estimulado. En 2010 se publicó un artículo para evaluar la relación entre los hallazgos gammagráficos al diagnóstico de la enfermedad y su relación con la expresión de la enfermedad, outcomes y pronóstico. Se evaluaron un total de 405 pacientes con SSp y se encontró que aquellos que presentaban una gammagrafía grado 4 (grado severo) presentaban mayor frecuencia de parotiditis, afectación sistémica, títulos más altos de ANA, FR, Anti-Ro/La, hipocomplementemia de C4 y CH50 y mayor desarrollo de linfoma (HR 10.51) en comparación con otros grados (grado 2-3, leve-moderado y grado 1, normal). La mortalidad en este grupo fue 5 veces mayor (51).

La ecografía de glándulas salivales mayores (EGSM), comparada con otras técnicas de imagen, puede ser útil en el diagnóstico de SSp con ciertas ventajas interesantes respecto a otras herramientas: no es invasiva, tiene un menor coste y no requiere radiación. Sin embargo, a pesar de los múltiples estudios de los últimos años que avalan su utilidad, por el momento no se ha validado su empleo ni incluido como prueba complementaria en los criterios de clasificación más modernos de SSp. Los estudios recientes demuestran que la EGSM no solo es útil en el diagnóstico de la enfermedad sino también para evaluar el pronóstico. En 2017 Fidelix T. et al. encontraron que un score de 1-2 en la EGS se asoció a un ESSDAI <5, mientras que un score de 3 o 4 se asociaba a un ESSDAI mayor o igual a 5 (p=0,064), ANA (p=0,006), Anti-Ro (p=0,003), Anti-La (p=0,077), FR

($p=0,034$) y aumento de IgG ($p=0,077$); el flujo salival fue menor en los pacientes con scores de 3 o 4 ($p=0,001$) (52). Estudios recientes confirman la asociación entre daños morfológicos en la EGSM (particularmente de las glándulas parótidas): factores de riesgo asociados habituales de progresión a linfoma (linfopenia CD4, vasculitis crioglobulinémica, centros germinales en biopsia de glándulas salivales accesorias) y la existencia o aparición de linfoma (53). Algunos autores sugieren que la EGSM puede ser una modalidad de imagen útil para la selección de pacientes con un estadio de enfermedad más grave o que pueden requerir un programa de seguimiento más estricto, ya que encuentran que las puntuaciones más altas en los scores de la EGSM (afectaciones parótidas/submandibulares graves) están asociadas directamente con autoanticuerpos anti-Ro o anti-Ro/La e inversamente con el flujo salival no estimulado (54).

Índices de Actividad y Daño

El curso clínico del SSp, al igual que en otras enfermedades del tejido conectivo, se caracteriza por brotes espontáneos en los que los mecanismos inmunológicos e inflamatorios subyacentes se reactivan. Cuando estas fases de actividad no se resuelven con la rapidez necesaria o de forma completa, se establece cierto grado de lesión irreversible en el tejido u órgano afectado, con consecuencias funcionales que se van acumulando con cada brote.

Se dispone de diversos métodos validados de evaluación de la actividad y el daño de la enfermedad. De este modo podemos controlar su progresión, así como los efectos del tratamiento. El índice ESSDAI, (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index) (Anexo 1) desarrollado en 2009 y validado en 2015 (41), reproducible y sensible al cambio, es el índice más empleado en el momento actual para medir la actividad de la enfermedad en

pacientes con SSp. Detecta los cambios de forma más exacta, con una adecuada sensibilidad al cambio y, además, en pacientes con actividad estable, no muestra falsa mejoría. Consta de 12 dominios: 10 de ellos clínicos (constitucional, adenopatías, glandular) o relacionados con la afectación de órganos (articular, cutáneo, pulmonar, renal, muscular, sistema nervioso periférico y central) y los dos restantes sobre datos biológicos o de laboratorio. Cada dominio tiene una puntuación que se multiplica por el nivel de la actividad (0: no actividad; 1:

actividad leve; 2: moderada; 3: alta). El cálculo del resultado de cada dominio será multiplicar el nivel de actividad por el peso de cada dominio, siendo el rango de actividad entre 0 y 123. Algunos datos interesantes del índice ESSDAI son que mide actividad actual y no gravedad pasada o curada (ej: un linfoma curado puntúa como 0), no mide manifestación intermitente (ej: púrpura cutánea), un mismo resultado no indica igual gravedad (ej: tos sin disnea, puntúa 5). Es por ello, que algunos autores aconsejan el uso de un ESSDAI acumulado. El índice ESSDAI es de uso estandarizado para el seguimiento y la respuesta al tratamiento, tanto en la clínica como en la investigación. Se ha definido que una actividad o ESSDAI bajo resultaría si la puntuación es menor de 5, moderada si se encuentra entre 5 y 13 y alta si la puntuación es igual o mayor de 14. Así mismo, se considera que la mínima mejoría clínicamente relevante (MMCR) del índice ESSDAI debe de ser igual o mayor a 3 puntos (55). Este índice adopta también una definición de cronicidad y daño: si la afectación orgánica crónica e irreversible se mantiene estable durante 12 meses o más, se considera “daño” y por lo tanto puntúa 0 en ESSDAI. También se asocia con mortalidad siendo un índice superior a 13 al diagnóstico asociado con menor supervivencia. En 2015 se publicó la “User Guide” sobre este índice (56).

El impacto de una enfermedad crónica sobre la calidad de vida de los pacientes, es una de las variables de desenlace más utilizadas en la actualidad. La repercusión del síndrome seco es de gran interés debido a que no se dispone de tratamiento curativo. En este sentido, existen diversos índices para evaluar esta esfera del paciente, sin embargo, el más sencillo y utilizado en los últimos años sería el ESSPRI (EULAR Sjögren’s syndrome patient reported index), un índice autoaplicable en el que el paciente puntúa del 0 al 10 en una escala analógica visual (EVA) su dolor, fatiga y sequedad (5); además se correlaciona bien con otros índices de fatiga, como el PROFAD (Profile of Fatigue and Discomfort). Estos tres síntomas cardinales del SSp recogidos en el índice ESSPRI son fuertes predictores de empeoramiento de la calidad de vida en estos enfermos, medida en HR-QoL (Health-related quality of life) (57). En 2016 Seror R. et al., definen un MMCR y un PASS (patient-acceptable symptom state) respecto a este índice como una disminución de al menos 1 punto o de un 15% y un ESSPRI <5 respectivamente (40). El Sjogren’s Syndrome Disease Damage Index (SSDDI) es el índice de daño tradicional para el SSp (58).

Criterios de Clasificación

Desde los años 60 hasta ahora se han publicado más de 11 criterios de clasificación para definir homogéneamente al paciente con SSp. Los criterios de clasificación ayudan a definir correctamente a los pacientes y poder obtener cohortes homogéneas en los estudios y ensayos clínicos. Sin embargo, se utilizan con frecuencia como criterios diagnósticos. Su mayor problema son las etapas tempranas de la enfermedad, donde el paciente no ha desarrollado todo el espectro clínico de la enfermedad. En 2002 se publican los criterios del consenso Europeo-Americanos (EA) (5), los más empleados desde de su descripción hasta el momento presente, los que se exigen en los ensayos clínicos terapéuticos y los que se han empleado para el desarrollo de los *outcomes* más modernos en SSp. En los criterios EA se exige la presencia de al menos uno de los ítems de autoinmunidad: autoanticuerpos y/o biopsia de glándula salival menor patológica (sensibilidad: 97.5%, especificidad: 94.2%). Es importante también tener en cuenta los criterios de exclusión (enfermedades que podrían presentar un cuadro similar y por lo tanto forman parte del diagnóstico diferencial del SSp). Recientemente se han publicado nuevos criterios de clasificación del SSp, consensuados por ACR/EULAR (59). Sus exigencias son, en primer lugar, incluir un perfil de pacientes con síntomas de sequedad ocular y/o bucal y, en segundo lugar, la presencia de alguno de los dominios del índice de actividad de la enfermedad o ESSDAI. Los criterios de clasificación se basan en la suma ponderada de 5 ítems: positividad de anticuerpos anti-SSA (Ro) y sialadenitis linfocítica focal con un puntaje de enfoque ≥ 1 focos / mm² (cada uno con un puntaje de 3); una puntuación de tinción ocular anormal ≥ 5 (o puntuación de van Bijsterveld ≥ 4), una prueba de Schirmer ≤ 5 mm / 5 min y una tasa de flujo salival no estimulado $\leq 0,1$ ml / min (cada una puntuación 1). Individuos (con signos / síntomas que sugieran SS) que tienen una puntuación total ≥ 4 para los ítems anteriores, cumplen los criterios de SSp. La sensibilidad y la especificidad frente al estado de caso / no caso derivado de un médico-experto en la cohorte de validación final fueron altas: 96% (IC del 95%: 92%, 98%) y 95% (IC del 95%: 92%, 97%), respectivamente.

Tratamiento

No existe un tratamiento curativo del SSp por lo que es fundamental el tratamiento sintomático del ojo y boca secos y, en el caso de las manifestaciones sistémicas, los glucocorticoides e inmunosupresores se emplearan cuando se precisen. Recientemente, EULAR ha publicado recomendaciones para el manejo del paciente con SSp (60) y en los últimos años se han comenzado a utilizar también fármacos biológicos (61,62). Existen pocos datos sobre cómo tratamos a los pacientes con SSp en España y sobre si algún perfil de paciente al inicio de su enfermedad se asocia con un mayor o menor uso de inmunosupresores o biológicos.

HIPÓTESIS

Existen factores predictivos de evolución desfavorable y causas de mortalidad en los pacientes con SSp, y estos factores son diferentes en función del tipo de paciente. En España hay pocos estudios longitudinales que hayan evaluado los factores pronósticos de la enfermedad. Una cohorte de pacientes estudiada de manera homogénea, en un periodo de tiempo, permitiría la evaluación de la evolución de la enfermedad y las manifestaciones de la misma.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Evaluar los posibles factores asociados a un peor pronóstico y evolución del SSp.

Objetivos secundarios

Analizar la evolución de la enfermedad en los pacientes incluidos en la cohorte SJÖGRENSER a través de índices de actividad acumulados (ESSDAI) y daño.

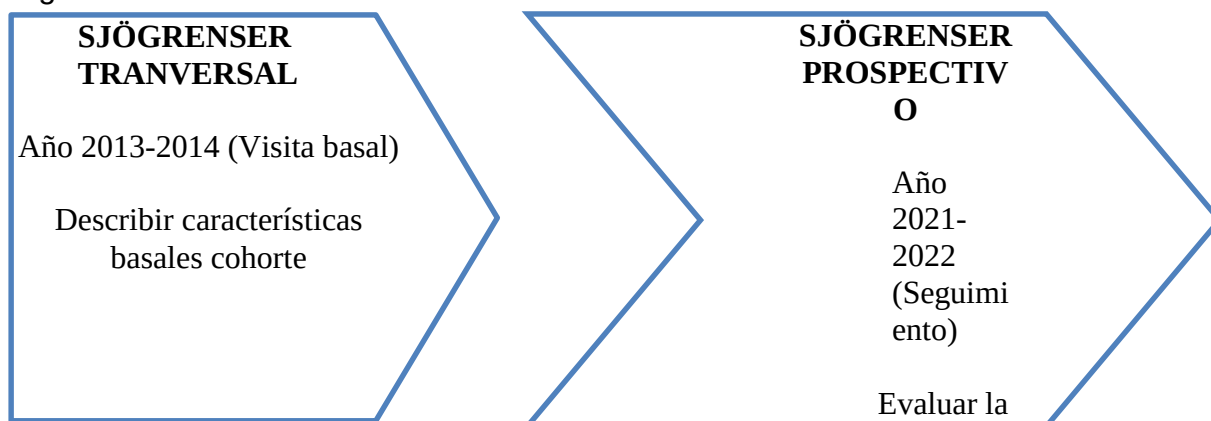
Evaluar la aparición de eventos de interés potencialmente relacionados con la evolución de la enfermedad reumática (linfoma, mortalidad).

Estimar el impacto del SSp en la calidad de vida del paciente.

METODOLOGÍA

Diseño: Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico de pacientes con SSp en seguimiento activo en las consultas de reumatología (Figura 1).

Figura 1. Diseño del estudio.



Población de estudio y criterios de selección:

Pacientes diagnosticados de SSp según criterios Europeo-Americanos del 2002, en seguimiento en la consulta de reumatología de los centros participantes en SJOGRENSER transversal.

Criterios de inclusión:

Edad ≥ 18 años

Paciente participante en SJÖGRENSER transversal (visita basal).

El paciente recibe la información sobre el estudio y firma el consentimiento informado*.

Criterio de exclusión:

Pacientes que manifiesten dificultades para acudir a la visita contemplada en el estudio.

*Excepción: pacientes participantes en SJÖGRENSER transversal y que hayan fallecido desde que se realizara este estudio hasta el inicio del trabajo de campo de SJÖGRENSER prospectivo (ver “Aspectos éticos”).

Los pacientes que no cumplieran criterios de clasificación Europeo-Americanos en la visita de SJOGRENSER transversal se incluirán para revisar el cumplimiento de los criterios y su evolución.

Centros participantes:

Se ha invitado y se ha confirmado la participación de los 33 centros que colaboraron en SJOGRENSER transversal (tabla 1)

Tabla 1. Centros e investigadores principales que han aceptado participar en la fase prospectiva del estudio.

CODIGO	Centro	Investigador Principal	Numero pacientes transversal
1	H. Albacete	Enrique Judez Navarro	10
2	H. Carlos Haya	Sara Manrique	20
3	H. Clínico San Cecilio	Enrique Raya Álvarez	15
4	H. de Basurto	Ana Inchaurre Pellejero	15
5	H. de Bellvitge	Francisco Javier Narváez García	16
6	H. de Donostia	Joaquín María Belzunegui Otano	4
7	H. de León	Clara Moriano Morales	15
8	H. de Marina Baixa	Jose C Rosas Gómez de Salazar	14
9	H. de Sierrallana	Elena Aurrecoechea Aguinaga	13
10	H. de Valme	Consuelo Ramos Giraldez	7
11	H. Doce de Octubre	Sheila Melchor Díaz	17

12	H. Dr. Negrín	Celia Erausquin Arruabarrena	15
13	H. General de Alicante	Paloma Vela Casasempere	16
14	H. General de l'Hospitalet	Sergi Heredia	15
15	H. General Universitario Jerez de la Frontera	Raúl Menor	35
16	H. Germans Trias y Pujol	Alejandro Olivé	23
17	H. Gregorio Marañón	Belén Serrano Benavente	20
18	H. Infanta Sofía	María Beatriz Paredes Romero	17
20	H. La Princesa	Jesus Alberto Garcia Vadillo	17
21	H. Madrid Norte Sanchinarro	Jorge Juan González Martín	16
22	H. Marqués de Valdecilla	Víctor Martínez Taboada	9
23	H. Meixoeiro	José María Pego Reigosa	12
25	H. Parc-Taulí	Carlo Galisteo Lencastre Veiga	15
26	H. Puerta de Hierro-Majadahonda	Mónica Fernández Castro	15
27	H. Ramón y Cajal	Cristina Maria Pijoan Moratalla	10
28	H. San Pau y Santa Creu	Héctor Corominas	12
29	H. Sant Joan Despí Moisès Broggi.	Paula Estrada	15
30	H. Universitario de Canarias	M ^a Beatriz Rodríguez Lozano	23
31	H. Virgen de la Concha	Ruth Lopez Gonzalez	18
32	H. Virgen de la Salud	Ángel Garcia Aparicio	18
34	H. Príncipe de Asturias	Cristina Bohórquez	15

Los investigadores interesados en participar han cumplimentado un cuestionario de idoneidad para llevar a cabo el estudio, conocen los detalles del mismo y se han comprometido a su realización conforme a este protocolo, en sus respectivos centros.

Conjunto de variables a recoger en el CRD:

Principales:

1. Manifestaciones sistémicas

Inflamación glandular.

Síndrome constitucional.

Fatiga.

Linfadenopatía.

Esplenomegalia.

Afectación articular.
Afectación Muscular.
Fenómeno de Raynaud.
Afectación Cutánea.
Afectación Pulmonar.
Afectación Renal.
Afectación Sistema Nervioso Central (SNC).
Afectación Sistema Nervioso Periférico (SNP).
Afectación hematológica.
Afectación Gastrointestinal.
Afectación Cardíaca.
Afectación Hepática.
Afectación tiroidea.

2. Serología

VSG.
PCR.
FR.
ANA.
Anti-SSA.
Anti-SSB.
C3.
C4.
Inmunoglobulinas.
Criglobulinas.

3. Índice de Actividad (índice ESSDAI) (Anexo 1).

4. Linfoma.

5. Índice de Daño (Anexo 2).

6. Mortalidad.

Secundarias:

7. Sociodemográficas (las recogidas en el estudio transversal)

- Fecha de la 2ª visita (momento en el que el paciente se incluye en el registro SJOGRENSER prospectivo).

8. Criterios de clasificación (criterios 2002 y 2016)

síntomas oculares.

síntomas orales.

signos oculares.

signos orales.

histología compatible.

autoanticuerpos específicos.

9. Ecografía glándulas salivales.

10. Calidad de vida (índice ESSPRI) (Anexo 3).

11. Comorbilidades.

Hipertensión arterial (HTA).

Diabetes mellitus (DM).

Dislipemia.

Cardiopatía isquémica (Angina, Infarto de miocardio).

Accidente cerebrovascular (ACVA).

Fibromialgia.

Osteoporosis.

Tabaquismo.

Alcoholismo.

12. Hospitalización.

13. Tratamientos.

Glucocorticoides.

Inmunosupresores.

Biológicos.

Tamaño muestral

El tamaño muestral total es de 506 pacientes, de los cuales 437 cumplen criterios de clasificación Europeo-Americanos. Teniendo en cuenta unas pérdidas potenciales de un 20%, el tamaño muestral final sería de 350 pacientes con seguimiento completo*.

La información previa a la puesta en marcha del estudio recuperada a partir del cuestionario de idoneidad aportado por los centros participantes corrobora la factibilidad de estos escenarios de pérdidas (15-20%).

*Nota: al inicio de la redacción de este protocolo, los Hospitales Miguel Servet, Hospital Virgen de las Nieves y Hospital de Valme que participaron en la fase transversal, no habían confirmado su participación en la fase prospectiva del estudio, lo que podría afectar al tamaño muestral final.

VISITA DEL ESTUDIO

Visita a los 7 años (2021-2022) respecto a la basal (SJOGRENSER transversal 2013-2014).

Se realizará una única y nueva visita al paciente. El periodo de reclutamiento (realización de esta nueva visita) comprenderá un máximo de 12 meses desde el inicio del estudio. En la medida que sea posible, la visita del estudio se hará coincidir con alguna de las visitas de seguimiento del paciente en la consulta de Reumatología que estuvieran programadas a lo largo de los 12 meses de reclutamiento. Se aprovechará esta visita del paciente a la consulta de Reumatología para presentarle el estudio, informarle del mismo y recoger su consentimiento informado. Solo en aquellos casos en que no haya programada una visita a la consulta de Reumatología durante el periodo de reclutamiento, se contactaría telefónicamente con el paciente para informarle del estudio y confirmar su disponibilidad para participar en el mismo. En este periodo de reclutamiento los investigadores de los centros participantes visitarán a todos los pacientes que incluyeron en SJOGRENSER transversal, siempre que cumplan criterios de selección y firmen el consentimiento informado.

Los datos se recogerán de la historia clínica y por entrevista con el paciente. El paciente deberá adicionalmente, cumplimentar unos cuestionarios autoadministrados el día de su inclusión en el estudio. No será necesario solicitar pruebas complementarias que el paciente no se haya realizado y que su médico no considere necesario.

Se considerará que una visita está cerrada cuando se han ingresado en el CRD electrónico del estudio todos los datos de la historia, la visita, pruebas complementarias y cuestionarios auto-administrados.

Cada centro designará un responsable que se encargará de mantener el proyecto activo y de asegurar que la recogida de datos se realiza de forma estandarizada. La persona encargada de recoger los datos será siempre un médico reumatólogo

con experiencia en el manejo de pacientes con SSp y que haya firmado el compromiso del investigador correspondiente.

Los pacientes mantendrán los mismos códigos que les fueron asignados durante la fase transversal del estudio SJOGRENSER transversal, con el fin de poder asociar los datos recogidos en ambas fases.

No se recogerá ningún dato o información clínica de aquellos pacientes que declinan participar en esta fase del estudio.

MANEJO DE LA BASE DE DATOS Y CONTROL DE CALIDAD

El registro y almacenamiento de los datos se llevará a cabo en formato electrónico, mediante aplicación informática diseñada ad hoc. Esta aplicación contendrá filtros, rangos, menús y diálogos de ayuda para mejorar la fiabilidad de los datos. Se designará un administrador y un monitor.

Cada centro dispondrá de una clave y una contraseña para la entrada a la aplicación, y se redactará un Manual de Instrucciones o del Investigador para explicar su funcionamiento. Este documento describirá y estandarizará el proceso de recogida de datos, y permitirá resolver las posibles dudas que puedan surgir durante la cumplimentación del CRD.

El control de calidad de los resultados del estudio se realizará a través de la monitorización. Se llevará a cabo una monitorización on-line anual (una vez al año) durante todo el periodo de estudio.

La monitorización se llevará a cabo por un monitor acreditado, que validará los datos en el CRD de la plataforma.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki en su última revisión. Asimismo se seguirán las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991) y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la

revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica según las cuales este tipo de estudios deben someterse a revisión por un comité independiente.

El estudio será sometido para su evaluación a los Comités Éticos de Investigación Clínica con medicamentos (CEIm) de todos los centros participantes, y el del CEIm de referencia que corresponde al del investigador principal (IP).

Se solicitará la aprobación oficial de las gerencias para la realización del estudio en cada hospital, así como el compromiso firmado del investigador responsable de la recogida de datos del centro.

Se obtendrá el CI de los pacientes y éste será un requisito indispensable para su inclusión en el estudio. Solo se contempla como excepción la solicitud de CI para los pacientes participantes en la fase transversal que hayan fallecido antes de la fecha de inicio del trabajo de campo de SJÖGRENSER prospectivo. La exención a la solicitud del CI se contempla en Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, y en este caso se justifica ante la imposibilidad para conseguir el consentimiento informado de los participantes en la fase transversal que hayan fallecido. Los objetivos de SJÖGRENSER prospectivo son consecuentes con los descritos en el protocolo de la fase transversal y pretenden evaluar la evolución del SSp en esta cohorte de pacientes, siendo uno de los desenlaces posibles el fallecimiento. Para garantizar los derechos de los pacientes, el fichero con los datos identificativos de todos los pacientes (Listado de pacientes) será responsabilidad del investigador principal con nivel de seguridad elevado. Del mismo modo, el registro mantendrá en todo momento el carácter de confidencialidad limitando el acceso a la información mediante claves, al personal directamente implicado en la gestión de los datos y en los estudios de investigación relacionados con el registro. Finalmente, se garantiza que los datos serán anonimizados, de manera que queden separados los datos de identificación del paciente con los clínicos-asistenciales en cualquier registro o base de datos relacionada con el estudio SJÖGRENSER prospectivo.

Solo en el caso de los pacientes fallecidos, y puesto que no se va a llevar a cabo ninguna visita ni se van a completar cuestionarios adicionales, se solicita la exención del consentimiento informado para recoger únicamente la siguiente

información: 1) El Fallecimiento del participante en SJÖGRENSER transversal, 2) Fecha del fallecimiento, 3) Causa del fallecimiento recogida en historia clínica.

Tanto en la recogida de datos como en el manejo de los mismos se tendrá en cuenta el REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

INFORMACION A LOS SUJETOS Y CONSENTIMIENTO

El paciente será informado debidamente por el investigador de cada centro y, una vez haya aclarado todas sus dudas, firmará el consentimiento informado quedándose una copia del mismo (la segunda copia la guardará el investigador de cada centro participante (Anexo 4).

EVALUACION BENEFICIO –RIESGO PARA LOS SUJETOS DEL ESTUDIO.

El presente estudio no comporta ningún riesgo adicional para los pacientes participantes, puesto que su seguimiento será el que su médico decida por práctica clínica habitual.

Por otra parte, se espera que los resultados del estudio ayuden al mejor entendimiento y manejo de los pacientes con este tipo de patología.

INTERFERENCIA CON LOS HABITOS DE PRESCRIPCION MÉDICA

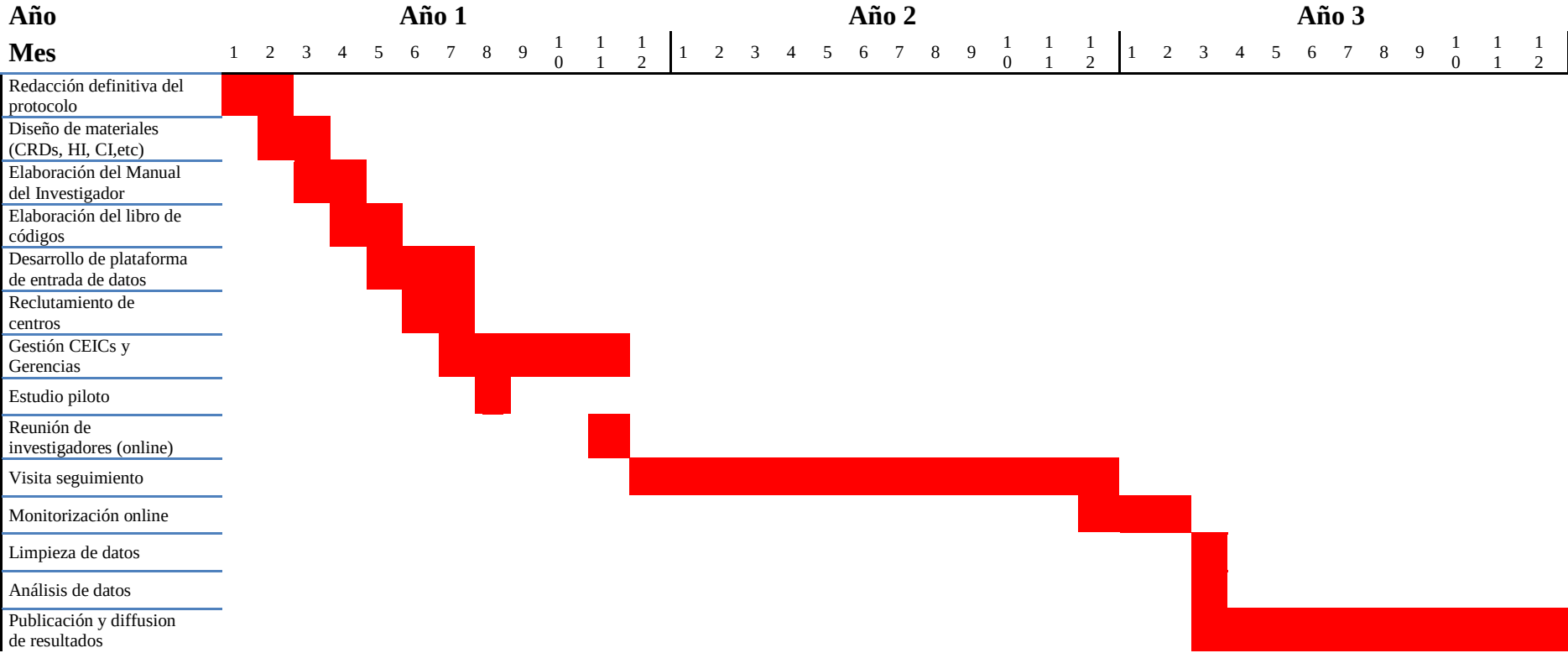
El estudio se realiza según la práctica clínica habitual del médico investigador participante sin interferir en los hábitos de prescripción. La decisión de prescribir cualquier medicación será independiente de la posible participación de los pacientes en el mismo y vendrá únicamente determinada por la práctica clínica habitual del médico.

CONFIDENCIALIDAD

El paciente será informado de que su participación en este estudio será tratada con la misma confidencialidad que su documentación clínica y en estricto cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de

Datos, Personales y garantía de los derechos digitales y lo establecido en el Reglamento Europeo 679/2016 y demás normativa aplicable.

CRONOGRAMA



BIBLIOGRAFÍA

1. Valeria Manfrè, Giacomo Cafaro, Ilenia Riccucci, Alen Zabotti, Carlo Perricone, Hendrika Bootsma, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2020;38: Suppl126(4):10-22.
2. Dorian Parisi, Clara Chivasso, Jason Perret, Muhammad Shahnawaz Soyfoo, Christine Delporte. Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. J Clin Med 2020 Jul 20;9(7):2299.
3. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren Syndrome. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16047.
4. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015;74:1983-89
5. 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(6):554-8.
6. Javier Narváez, Simón Ángel Sánchez-Fernández, Daniel Seoane-Mato, Federico Díaz-González, Sagrario Bustabad. Prevalence of Sjögren's syndrome in the general adult population in Spain: estimating the proportion of undiagnosed cases. Sci Rep 2020 Jun 30;10(1):10627.
7. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain. Clinical and Immunologic expression in 1010 patients. Medicine 2008;87:210-219.
8. Fernández castro M, Andreu JL, Sanchez-Piedra C, Martínez Taboada V, Olivé A, Rosas J, et al. SJOGREN-SER: registro nacional de pacientes con síndrome de Sjögren primario de la Sociedad Española de Reumatología, objetivos y metodología. Reumatol clin 2016;12:184-189.

9. James S Wolffsohn, Reiko Arita, Robin Chalmers, Ali Djalilian, Murat Dogru, Kathy Dumbleton, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017 Jul;15(3):539-574.
10. Martínez-Ceballos MA, Aguilera N, Cajamarca J, Kenny Carolina Garzón-González KC, Alzate-Granados JP, Rojas-Villarraga A. Técnica de recolección del flujo salival no estimulado en el diagnóstico de pacientes con síndrome de Sjögren: unificando conceptos. Una revisión sistemática de la literatura. *Rev Colomb Reumatol* 2020;27(S 2):90–101.
11. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1161-1168.
12. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363:1368.
13. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, et al. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1537-40.
14. Leone MC, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The clinical spectrum of primary Sjögren's syndrome: beyond exocrine glands. *Reumatismo* 2017;69:93-100.
15. Ramos-Casals M, Brito Zeron P, Solans R, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatology* 2014;53:321-331
16. Brito-Zeron P, Theander E, Baldini C, et al. Early diagnosis of SSP, EULAR task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:137-56
17. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:284-293.

18. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Prac Res Clin Rheum* 2016;30:189-220.
19. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2016;42:419-434.
20. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, et al. Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov;14(11):1019-22.
21. Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes and regulatory mechanisms. *J Autoimmunity* 2014;51:67-74.
22. Ghaith Noaiseh, Alan N. Baer. Toward better outcomes in Sjogren's syndrome: The promise of a stratified medicine approach. *Best Practice and Research clinical Rheumatology* 2020;34:101475.
23. Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011;31:1-8.
24. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39:15-26.
25. Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Res* 2014;2014:647507.
26. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(5):296-304.
27. Retamozo S, Gheitasi H, Quartuccio L, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: analysis of 515 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(8):1443-51.

28. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Mar;55(3):450-60.
29. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):348-55.
30. Veli Yazisiz, Mesut Göçer, Funda Erbasan, İsmail Uçar, Bengisu Aslan, Şuayp Oygen, Edip Gökalep Gök, Mustafa Ender Terzioğlu. Survival analysis of patients with Sjögren's syndrome in Turkey: a tertiary hospital-based study. *Clin Rheumatol* 2020;39(1):233-241.
31. Alessia Alunno, Maria Comasia Leone, Elena Bartoloni, Roberto Gerli, Francesco Carubbi. Novel insights on lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's Syndrome. *Panminerva Med* 2020 Dec 4. doi: 10.23736/S0031-0808.20.04079-3. Online ahead of print.
32. Baldini C, Pepe P, Luciano N, Ferro F, Talarico R, Grossi S, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2012;39:804–8.
33. Chiu YH, Chung CH, Lin KT, Lin CS, Chen JH, Chen HC, et al. Predictable biomarkers of developing lymphoma in patients with Sjögren's syndrome: a nationwide population based cohort study. *Oncotarget* 2017;8(30):50098
34. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren Syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1151-56.
35. Solans-Laqué R, Lopez-Hernandez A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell- Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:415–23.
36. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni Bocci E, Carubbi F, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjogren's syndrome and evaluation of the lymphoma

risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun.* 2014;51:75–80.

37. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk of lymphoma development in Sjögren syndrome. An easy tool for clinical use. *Medicine* 2016;95:25

38. Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz Fernandez S, Pego JM, Rui Figueroa I, Andreu JL, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2015;35:17-26.

39. Agata Sebastian, Marta Madej, Maciej Sebastian, Aleksandra Butrym, Patryk Woytala, Agnieszka Hałoń, Piotr Wiland. Prevalence and clinical presentation of lymphoproliferative disorder in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology International* (2020) 40:399–404

40. S Retamozo, P Brito-Zeron, M Ramos-Casals. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus* (2019) 28, 923–936

41. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):859-66.

42. Andreas V. Goules, Athanasios G. Tzioufas. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmunity Reviews* 18;2019:137-143

43. Efstathia K. Kapsogeorgou, Michael Voulgarelis, Athanasios G. Tzioufas. Predictive markers of lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: From clinical data to molecular stratification. *Journal of Autoimmunity* 104 (2019) 102316

44. Gaetane Nocturne, Elena Pontarini, Michele Bombardieri, Xavier Mariette. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology(Oxford)*2019Mar5;kez052.

45. Konstantinos Melissaropoulos, Dimitrios Bogdanos, Theodoros Dimitroulas, Lazaros Sakkas, George D Kitas, Dimitrios Daoussis. Primary Sjögren's Syndrome and Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18(5):447-454.

46. Valim V, Gerdt E, Jonsson R, et al. Atherosclerosis in Sjögren's syndrome: evidence, possible mechanisms and knowledge gaps. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(1):133-42.
47. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus*. 2010;19(8):941-8.
48. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med*. 2015;278(2):185-92.
49. W.C. Yong, A. Sanguankee, S. Upala. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (Suppl. 112): S190-S197.
50. Aurélie Beltai, Thomas Barnetche, Claire Daien, Cedric Lukas, Cécile Gaujoux-Viala, Bernard Combe, Jacques Morel. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care & Research* 72, 2020, pp 131–139.
51. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Pérez de Lis M, Díaz Lagares C, Bove A, Soto Mj, et al. Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2010;37:585-90.
52. Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Trevisani VFM. Salivary gland ultrasonography as a predictor of clinical activity in Sjogren's syndrome. *PLoS ONE* 2017;12(8):e0182287.
53. Guillaume Coiffier, Amélie Martel, Jean-David Albert, Alain Lescoat, Aurore Bleuzen, Aleth Perdriger, Michel De Bandt, François Maillot. Ultrasonographic damages of major salivary glands are associated with cryoglobulinemic vasculitis and lymphoma in primary Sjogren's syndrome: are the ultrasonographic features of the salivary glands new prognostic markers in Sjogren's syndrome? *Ann Rheum Dis* 2019;0:1–2.
54. N. Inanc, Y. Şahinkaya, G. Mumcu, F. Türe Özdemir, A. Paksoy, Z. Ertürk, H. Direskeneli, G.A. Bruyn. Evaluation of salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome: does it reflect clinical activity and outcome of the disease?. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 118): S140-S145.

55. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and Patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2016;75:382-89.
56. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* 2015;1:e000022.
57. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger X, et al. Severe Health Related Quality of Life Impairment in active primary Sjögren's syndrome and patient reported outcomes: data from a large therapeutic trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:528-35.
58. Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardieri S, Covelli M, et al. Sjogren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjogren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:2223e31.
59. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):9-16.
60. Manuel Ramos- Casals, Pilar Brito- Zerón, Stefano Bombardieri, Hendrika Bootsma, Salvatore De Vita, Thomas Dörner, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2019;0:1–16.
61. Charalampos Skarlisa, Nikolaos Marketosa, Clio Mavragani. Biologics in Sjogren's síndrome. *Pharmacological Research* 147 (2019) 104389.
62. José Luis Andréu Sánchez, Mónica Fernández Castrob, Petra Díaz del Campo Fontechac, Héctor Corominas, Francisco Javier Narváez García, José Rosas

Gómez de Salazarf, et al. Recomendaciones SER sobre la utilización de fármacos biológicos en el síndrome de Sjögren primario. Reumatol Clin. 2019;15(6):315–326.

ANEXO 1 *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)*

(Descargado de <http://ard.bmj.com/> on October 20, 2017 y traducido al español)

Dominio	Nivel de actividad y descripción	Exclusiones
Síndrome constitucional	No=0 (ausencia de síntomas) Bajo=3 (fiebre: 37.5-38. 5º/sudoración nocturna y/o pérdida de peso involuntaria: 5-10% del peso corporal) Moderado=6 (fiebre severa >38.5º/sudoración nocturna y/o pérdida de peso involuntaria: >10% del peso corporal)	causa infecciosa y pérdida de peso voluntaria
Linfadenopatía	No=0 (ausencia de los datos de los siguientes niveles) Bajo=4 (≥ 1 cm en cualquier cadena ganglionar o ≥ 2 cm en la región inguinal) Moderado=8 (≥ 2 cm en cualquier cadena ganglionar o ≥ 3 cm en la región inguinal, y/o esplenomegalia (palpable en la exploración u objetivada en imagen) Alto=12 (enfermedad proliferativa maligna de célula B)*	causa infecciosa
Afectación glandular/ parotiditis	No=0 (Ausencia de inflamación) Bajo=3 (Pequeña inflamación glandular: aumento de la parótida ≤3 cm, o inflamación limitada de glándulas submandibulares o lagrimales) Moderado= 4 (Gran inflamación glandular: aumento de la parótida >3 cm, o importante inflamación de las glándulas submandibulares o lagrimales)	causa infecciosa y los cálculos
Articular	No=0 (ausencia de afectación articular activa en la actualidad) Bajo=2 (artralgias en manos, carpos, codos, pies, acompañadas de rigidez matutina de >30 minutos) Moderado=4 (de 1 a 5 articulaciones con sinovitis (en un conteo total de 28 articulaciones)) Alto=6 (sinovitis en ≥6 articulaciones [en conteo de 28 articulaciones])	osteoartritis
Afectación Cutánea	No=0 (ausencia de afectación cutánea activa en la actualidad) Bajo=3(eritema multiforme) Moderado=6 (vasculitis cutánea limitada, incluida la vasculitis urticariforme, o púrpura limitada a pies y tobillos, lupus cutáneo subagudo/eritema anular) Alto=9 (vasculitis cutánea difusa, incluida la vasculitis urticariforme, o púrpura difusa, o úlceras por vasculitis)	características estables relacionadas con el daño

Dominio	Nivel de actividad y descripción	Exclusiones
Afectación Pulmonar	No=0 (ausencia de afectación pulmonar activa en la actualidad) Bajo=5 (tos persistente o afectación bronquial sin datos radiológicos o evidencia de enfermedad intersticial pulmonar en radiografía simple o tomografía computarizada de alta resolución [TACAR] sin disnea y con pruebas de función respiratoria [PFR] normales) Moderado=10 (afectación pulmonar moderadamente activa: enfermedad intersticial demostrada en el TACAR con disnea con el ejercicio [NHYA II, New York Heart Association] o alteración de las PFR: $70\% > \text{DLCO} \geq 40\%$ o $80\% > \text{FVC} \geq 60\%$). DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada. Alto=15 (afectación pulmonar severa activa: enfermedad intersticial demostrada en el TACAR con disnea con el ejercicio [NHYA III-IV] o alteración de las PFR: $\text{DLCO} < 40\%$ o $\text{FVC} < 60\%$)	no relacionado con otras patologías: tabaco, etc
Afectación Renal	No=0 (ausencia de afectación renal activa en la actualidad con proteinuria < 0.5 g/d, sin hematuria, ni leucocituria, ni acidosis, o proteinuria debido a daño renal estable) Bajo=5 (evidencia de leve actividad renal, limitada a acidosis tubular sin fallo renal o afectación glomerular con proteinuria (0.5-1 g/d) y sin hematuria o fallo renal (Filtrado renal glomerular (GFR) ≥ 60 ml/min) Moderado=10 (evidencia de moderada actividad renal, como acidosis tubular con fallo renal (GFR < 60 ml/min) o afectación glomerular con proteinuria entre 1 a 1.5 g/d y sin hematuria o fallo renal (GFR ≥ 60 ml/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis (GN) extramembranosa o importante infiltrado linfocitario intersticial) Alto=15 (evidencia de severa actividad renal, como afectación glomerular con proteinuria > 1.5 g/d o hematuria o fallo renal (GFR ≥ 60 ml/min) o evidencia histológica de GN proliferativa o crioglobulinemia relacionada con la afectación renal)	características estables relacionadas con el daño y afectación renal no relacionada con la enfermedad. Si se ha realizado biopsia, puntuar la actividad basado primero en las características histológicas

Dominio	Nivel de actividad y descripción	Exclusiones
Afectación Muscular	No=0 (ausencia de afectación muscular activa en la actualidad) Bajo=6 (miositis con actividad leve, demostrada por electromiograma [EMG] o biopsia, sin debilidad y CK creatinkinasa normal o levemente elevada: $N < CK < 2N$) Moderado=12 (miositis con actividad moderada, demostrada por EMG o biopsia, con debilidad [con un déficit máximo de 4/5], o elevación de la CK: $N < CK < 4N$) Alto=18 (miositis con actividad severa, demostrado por EMG o biopsia, con debilidad (con un déficit máximo de $\leq 3/5$), o elevación de la CK: $> 4N$)	en ausencia de otras causas: corticoterapia, etc
Afectación Sistema Nervioso Periférico (SNP)	No=0 (ausencia de afectación activa del SNP en la actualidad) Bajo=5 (afectación activa leve del SNP, como polineuropatía axonal puramente sensorial objetivada en estudios de conducción nerviosa o la neuralgia del trigémino) Moderado=10 (afectación activa moderada del SNP objetivada por estudios de conducción nerviosa, como neuropatía axonal sensitivo-motora con un déficit motor máximo de 4/5, neuropatía axonal sensorial pura con la presencia de vasculitis crioglobulinémica, ganglionopatía con síntomas restringidos a una leve-moderada ataxia, polineuropatía desmielinizante inflamatoria con afectación funcional leve (máximo déficit motor de 4/5 o ataxia leve). O afectación de nervio craneal de origen periférico (excepto la neuralgia del trigémino) Alto=15 (afectación activa severa del SNP objetivada por estudios de conducción nerviosa, como neuropatía axonal sensitivo-motora con un déficit motor $\leq 3/5$, afectación de nervio periférico debido a vasculitis (mononeuritis múltiple, etc), ganglionopatía con síntomas de ataxia severa, polineuropatía desmielinizante inflamatoria con afectación funcional severa (déficit motor $\leq 3/5$ o ataxia severa)	excepto la afectación no relacionada con esta enfermedad

Dominio	Nivel de actividad y descripción	Exclusiones
Afectación Sistema Nervioso Central (SNC)	No=0 (ausencia de afectación del SNC activa en la actualidad) Moderado=10 (afectación activa moderada del SNC, como afectación de un nervio craneal de origen central, neuritis óptica, esclerosis múltiple-like con síntomas únicamente sensitivos o cognitivos) Alto=15 (afectación activa severa del SNC, como vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, infartos, mielitis transversa, meningitis linfocítica, esclerosis múltiple-like con déficit motor)	excepto la afectación no relacionada con esta enfermedad
Afectación Hematológica	No=0 (ausencia de citopenia autoinmune) Bajo=2 (citopenia de origen autoinmune con neutropenia [1000<neutrófilos<1500/mm³], y/o anemia [10<hemoglobina<12 g/dl] y/o trombocitopenia [100,000<plaquetas<150,000/mm³] o linfopenia [500<linfocitos<1000/mm³]) Moderado=4 (citopenia de origen autoinmune con neutropenia [500<neutrófilos<1000/mm³], y/o anemia [8<hemoglobina<10 g/dl] y/o trombocitopenia [50,000<plaquetas<100,000/mm³] o linfopenia [≤500/mm³]) Alto=6 (citopenia de origen autoinmune con neutropenia [<500/mm³], y/o anemia [<8 g/dl] y/o trombocitopenia [<50,000/mm³])	excluida la deficiencia vitamínica, ferropenia y toxicidad farmacológica
Afectación Biológica	No=0 (ausencia de las siguientes características biológicas) Bajo=1 (Componente clonal y/o hipocloplementemia (C4 o C3 o CH50 bajos) y/o hipergammaglobulinemia o elevación de Ig G (entre 16 y 20 g/L) Moderado=2 (Presencia de crioglobulineamia y/o hipergamma-globulinemia o elevación de Ig G >20 g/L, y/o hipogammaglobulinemia reciente o reciente disminución de Ig G (<5 g/L)	

*Definido como linfoma indolente no tratados o tratados recientemente o mieloma (o cuyo tratamiento haya terminado en los 6 últimos meses). No calificar linfomas pasados o tratados o mieloma en completa remisión)

ANEXO 2: Índice de Daño Sjögren's Syndrome Disease Damage Index (SSDDI)

(Descargado de <http://ard.bmj.com/> on October 20, 2017 y traducido al español)

Item	Subitem	Definición	Puntuación
Daño oral/salival	Disminución del flujo salival	Cuantificación de saliva no estimulada <1,5 ml/15 min por método estandarizado	1
	Pérdida de dientes	Completa o casi completa	1
Daño ocular	Disminución del flujo lagrimal	Test de Schirmer <5 mm en 5 minutos, por método estandarizado	1
	Anomalías estructurales	Úlceras corneales, cataratas, blefaritis crónica	1
Daño neurológico	Afectación del SNC	Afectación estable del SNC de larga duración	2
	Neuropatía periférica	Afectación estable periférica o del sistema autonómico de larga duración	1
Daño pleuropulmonar Cualquiera de:	Fibrosis pleural	Confirmado por imagen	2
	Fibrosis intersticial	Confirmado por imagen	
	Daño funcional significativo irreversible	Confirmado por espirometría	
Daño renal Cualquiera de:	Aumento del nivel de creatinina	Alteraciones estables de larga duración o disminución del GFR	2
	Acidosis tubular	Ph urinario >6 y bicarbonato sérico <15 mmol/l en 2 tests consecutivos	
	Nefrocalcinosis	Confirmada por imagen	
Enfermedad linfoproliferativa Cualquiera de:	Linfoma de células B	Clínica e histológicamente confirmado	5
	Mieloma múltiple	Clínica e histológicamente confirmado	
	Macroglobulinemia de Waldenstrom	Clínica e histológicamente confirmado	

ANEXO 3: *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI®)*

(Descargado de <http://ard.bmj.com/> on October 20, 2017 y traducido al español)

1) Cómo han sido de intensos los **SÍNTOMAS DE SEQUEDAD** estas últimas dos semanas?

Nada de sequedad	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Máxima sequedad imaginable
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

2) Cómo de grave ha sido la sensación de **FATIGA** estas últimas dos semanas?

Nada de fatiga	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Máxima fatiga imaginable
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

3) Cómo de grave ha sido su **DOLOR** (dolor en articulaciones o músculos en piernas y brazos) estas últimas dos semanas?

Nada de dolor	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Máximo dolor imaginable
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	