

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGIA**

**Prolactina elevada como marcador de actividad en pacientes con Síndrome de
Sjögren Primario en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray**

Área de investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. KAROLA LYSETTE VARAS REYNA

Asesor:

Leiva Goicochea, Juan Eduardo

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8828-900X>

TRUJILLO – PERÚ

2023

I. GENERALIDADES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:

Prolactina elevada como marcador de actividad en pacientes con Síndrome de Sjögren primario en el Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Cáncer y enfermedades no transmisibles.

3. TIPO DE INVESTIGACION:

3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada.

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Explicativa.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda especialidad _ Facultad de Medicina humana

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. Autor: M.C. Karola Lysette Varas Reyna.

5.2. Asesor: Dr. Juan Eduardo Leiva Goicochea.

6. INSTITUCIÓN DONDE SE EJECUTARÁ EL PROYECTO:

Hospital Víctor Lazarte EcheGARAY, Trujillo, Perú.

7. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO: 8 meses:

Fecha de inicio: 01 de octubre del 2022

Fecha de término: 31 de mayo del 2023

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO

Estudio analítico, observacional, transversal, de prevalencias. Se desea probar que pacientes con síndrome de Sjögren primario activo mantienen niveles elevados de prolactina. La muestra será conformada por 81 personas con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario, que pasaron consulta en el área de reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray. A todos ellos se le practicará score de actividad ESSDAI y niveles de prolactina. Se utilizará un diseño analítico, observacional, transversal. Se usará prueba Chi cuadrado para relacionar ESSDAI con niveles de prolactina y el coeficiente de correlación de Spearman para relacionar niveles de prolactina con afectación articular y niveles de linfocitos en sangre.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Sjögren (SS) es una patología del tejido conectivo autoinmune que se caracteriza por afectación e infiltración de toda glándula exocrina, a predominio de la glándula salival, así como lacrimal. Puede afectar de manera sistémica (formas extraglandulares), siendo la afectación articular y pulmonar las formas más frecuentes y peligrosas. Se considera la segunda enfermedad autoinmune en frecuencia, solo por detrás de la artritis reumatoide. el SS es llamado también exocrinopatía autoinmune (1).

La etiología del SS es aún desconocida, pero se postula elementos poligénicos en su patogenia. Al parecer hay una interrelación entre el agente genético, así como ambiental (hormonales, estrés, vitamina y virales), también han sido reportados algunas situaciones de relación entre gemelos homocigotos y es frecuente en personas con SS haya parientes con diversas patologías autoinmunológicas tales como LES, AR, enfermedades tiroideas, Patología Psoriásica y esclerosis múltiple, por tanto, elementos con autoinmunidad y antígenos externos generan esta entidad (2).

El cuadro clínico de un SS se caracteriza por ojo y boca seca (denominado síndrome seco), con tumefacción parotídea, afectación articular (en forma similar a una artritis reumatoide). el SS puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes, entre ellas artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y algunas formas de vasculitis. El pulmón suele afectarse

en forma de neumonitis, a nivel renal compromete la red tubular con mayor frecuencia. Por último, se sabe que pacientes con SS tienen riesgo incrementado de padecer un linfoma no hodgkiniano (3).

Para hacer diagnóstico de un SS se usan los criterios actuales EULAR/ACR 2017, que incluye 5 ítems: biopsia de glándula salival, presencia del anticuerpo antinuclear Anti-Ro, tinción ocular con hallazgos sugerentes usando lámpara de hendidura, test de Schirmer positivo y flujo salival disminuido. Con 4 puntos o más existentes se hace diagnóstico de SS con 90% de sensibilidad y 92% de especificidad, teniendo cuidado en los posibles diagnósticos diferenciales. Los criterios anteriores del año 2002 aún son usados por una gran mayoría de reumatólogos en el mundo, esto debido a que dichos criterios tienen 3 criterios clínicos, criterios que no se tomaron en cuenta en los criterios del 2017 (4).

El tratamiento de un SS depende del tipo de afectación que presenta el paciente. En personas con SS en su forma glandular se suele usar lágrimas artificiales, ciclosporina oftálmica, pilocarpina, cevimeлина, crema de urea hidratante para piel seca y gel de estrógeno o ácido hialurónico para sequedad vaginal. El tratamiento es más agresivo en su forma sistémica. Inmunosupresores como metotrexato, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida o hidroxicloroquina han probado eficacia en el SS. Ante falla a dichos fármacos se puede optar por terapia biológica, siendo rituximab y tocilizumab los agentes más efectivos existentes hasta la actualidad (5, 6).

La actividad de enfermedad del SS (en su forma sistémica) se mide mediante el score ESSDAI. Se compone de 12 ítems (síntomas constitucionales, linfadenopatías, afectación glandular, afectación articular, afectación cutánea, afectación pulmonar, afectación del sistema nervioso central, afectación del sistema nervioso periférico, afectación hematológica y afectación inmunitaria). Cada ítem recibe un puntaje específico (no afectación, afectación leve, moderada o severa). La afectación constitucional y glandular no tienen actividad severa. Se aclara que no todos los ítems tienen igual puntaje, por ejemplo, la afectación severa para compromiso articular puntúa 6, mientras que para compromiso renal vale 15 puntos. El score ESSDAI tiene valores de 0 a 123 puntos y su puntuación es como sigue: remisión: 0 puntos, baja actividad: 1-4 puntos, moderada actividad: 5-13 puntos, severa actividad: 14 a más puntos (7, 8).

Los exámenes auxiliares que tienen utilidad para servir y medir actividad de enfermedad en pacientes con SS son leucopenia, linfopenia, complemento bajo e hipergammagobulinemia. Además, estos parámetros mencionados se relacionan fuertemente con el score ESSDAI, usándose como 2 ítems (afectación hematológica e inmunitaria). Se sabe también que estos marcadores tienen validez para casos de SS primario como secundario. Los anticuerpos usados para diagnóstico de SS (Anti-Ro y Anti-La) no sirven para seguimiento de enfermedad. Actualmente no existe un marcador de laboratorio estandarizado que sirva como marcador de actividad en SS (9, 10).

La prolactina (PRL) es una hormona neuroendocrina polipeptídica de 198 aminoácidos, sintetizada en las células lactotropas hipofisarias (síntesis que también ocurre en testículo, endometrio y algunos miomas), con múltiples funciones: lactogénesis, homeostasis, metabolismo graso, pero se ha visto en los últimos años que tiene propiedades inmunitarias totalmente demostradas. Durante la última década se ha observado una asociación entre niveles elevados de prolactina y algunas enfermedades reumáticas, en algunos casos se informó hiperprolactinemia previa al desarrollo de la enfermedad autoinmune. Otros informes indican que bromocriptina (fármaco que inhibe secreción de prolactina), se utilizó con éxito en el tratamiento de pacientes con lupus, espondiloartropatías o uveítis no infecciosa. En base a dichos datos se observó que prolactina podría desempeñar un papel en la patogénesis de algunas enfermedades autoinmunes (11, 12).

Los pacientes con SS extraglandular son seguidos mediante analítica básica y se les realiza score ESSDAI cuando son hospitalizados por exacerbación de enfermedad. Actualmente existe consenso que el score ESSDAI se prefiere como herramienta de elección para medir actividad de enfermedad, ya que combina 10 ítems clínicos y 2 ítems laboratoriales (13, 14).

A nivel mundial existen pocos trabajos de investigación que intenten relacionar un examen auxiliar con la actividad de enfermedad en un paciente con SS. Además, realizar un score ESSDAI implica evaluación clínica y laboratorial de 12 regiones, lo que demanda tiempo, cuidado y gasto.

En Latinoamérica no se hallaron trabajos sobre prolactina como marcador de actividad de enfermedad en pacientes con SS. Este sería el primer estudio en

nuestro país sobre un intento de estudiar el posible uso de niveles elevados de prolactina como marcador de actividad en el SS primario.

En base a lo planteado anteriormente nos formulamos la pregunta:

Problema:

¿Es la prolactina elevada un marcador de actividad en pacientes con Síndrome de Sjögren primario en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray durante el periodo 2020 a 2022?

3. ANTECEDENTES DE EL PROBLEMA

De Bells A. y colaboradores publicaron uno de los primeros artículos de revisión en donde se remarca la propiedad de la prolactina (PRL) en su papel en procesos autoinmunitarios. PRL se comporta como una molécula capaz de inducir acciones o inhibiciones dirigidas a citocinas, linfocitos T, B y células asesinas naturales, pero además este autor hace hincapié que PRL puede inducir cambios de conducta en una célula dendrítica, de modo que su función de presentar antígenos (extraños o propios) puede variar ante la presencia de PRL (15).

Leal Araujo A. y colaboradores presentaron un trabajo donde experimentaron sobre el efecto de niveles elevados de PRL en fibras de colágeno de las glándulas salivales de ratones de laboratorio. Se trabajó con 40 ratones hembra no gestantes. A ellas se les administró 200 mg diarios de metoclopramida (fármaco antagonista dopaminérgico y serotoninérgico que eleva niveles de PRL) para luego extirpar las glándulas salivales a la semana 20 de tratamiento. Los resultados arrojaron que hubo atrofia de conductos salivales en más del 90% de la muestra, con infiltración linfocitaria en los ratones de más edad. El autor concluye que niveles elevados y sostenidos de PRL daña anatómicamente las glándulas exocrinas y lo relaciona con una posible patogenia en el síndrome seco del ser humano (16).

Baldini C. y colaboradores ejecutaron un trabajo experimental aleatorizado doble ciego donde intentaron comprobar la aparición de prolactina elevada en la saliva de personas con diagnóstico de SS. Se enrolaron 115 pacientes con SS primario y actividad presente. Hubo 2 grupos: personas con SS y controles sanos. A todos ellos se le estudió molecularmente la composición de su saliva. Los resultados arrojaron que los sujetos con SS tuvieron niveles elevados de

PRL con relación a los controles sanos. Además, la concentración de PRL era más alta en los pacientes con SS y actividad presente (17).

Ramos Casals M. y colaboradores realizaron un estudio de cohortes prospectivo en 921 pacientes españoles con SS. Le meta fue comparar el score ESSDAI como prueba de seguimiento con respecto a pruebas de laboratorio tradicionales como Factor Reumatoide, ANA, hipergammaglobulinemia y niveles descendidos de complemento. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: grupo de SS con seguimiento de score ESSDAI y grupo de SS con seguimiento de pruebas laboratoriales. Se siguió el estudio en 12 meses. Al final de dicho periodo se pudo constatar que hubo similitud comparativa entre score ESSDAI con la asociación hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia. Los autores concluyen que el score ESSDAI es el mejor parámetro clínico y laboratorial en pacientes con SS, siendo los niveles de inmunoglobulina G y complemento opciones razonables (18).

Steinfeld S. y coparticipes difundieron un estudio de caso y control sobre niveles elevados de prolactina en pacientes con SS (n=30) e individuos sanos (n=15). Se cuantificó niveles de catepsina B (molécula precursora de PRL) en sangre y en saliva en todos los sujetos ingresados la estudio. El estudio se prolongó hasta las 24 semanas. Los resultados fueron claros: 28 de los 30 pacientes con SS tenían niveles supraelevados de catepsina B, mientras que todos los pacientes del grupo control obtuvieron niveles normales de catepsina B. los autores señalan que hacen falta más estudios para determinar la validez de los resultados hallados (19).

Allen S. y colaboradores desarrollaron un estudio de cohortes prospectivo para determinar correlación entre niveles de PRL y ANA en pacientes mujeres con SS primario. Se evaluaron 80 mujeres con SS primario y se compararon los niveles de ANA y PRL con 84 mujeres sanas. Se usó score ESSDAI para seguimiento de enfermedad activa. Los resultados arrojaron que los niveles de PRL estuvieron elevados más significativamente que ANA en el grupo de SS primario con respecto al grupo de mujeres sanas. Los autores mencionan que PRL es un marcador infraestimado para diagnóstico y seguimiento de SS primario (20).

El miedany Y. y cooperadores difundieron un estudio analítico observacional-transversal de prevalencias sobre niveles de prolactina en pacientes con S

primario. Para esto seleccionaron 44 personas con SS primario y 44 controles. Los resultados arrojaron que más del 99% de personas con SS primario tuvieron hiperprolactinemia (valores > 20 ng/mL), siendo su relación estadísticamente significativa con relación al grupo de individuos sanos. Los autores concluyen que los niveles elevados de PRL no es parte de un subgrupo de pacientes con SS sino una manifestación de actividad de enfermedad (21).

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Actualmente no hay un marcador de actividad aceptado a nivel internacional que se use en forma habitual como criterio de actividad en pacientes con SS primario. Nuestro trabajo opta por demostrar que la PRL es un marcador de actividad válido y de forma dar a conocer este dato y usarlo de manera rutinaria en nuestro servicio, ahorrando tiempo y recursos que requiere el score ESSDAI (score usado para medir actividad en pacientes con SS primario).

Los receptores directos de la este estudio serán el personal médico del servicio de reumatología pues los hallazgos encontrados les permitirán diseñar estrategias de prevención secundaria más efectivas en personas con SS primario a fin de conseguir mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la morbilidad y por ende el costo sanitario asociado.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general: Demostrar que prolactina elevada es un marcador de actividad en personas con Síndrome de Sjögren primario.

5.2. Objetivos específicos:

- Demostrar que prolactina elevada es un marcador de actividad en personas con Síndrome de Sjögren primario con relación a afectación articular.
- Demostrar que prolactina es un marcador de actividad en personas con Síndrome de Sjögren con relación a niveles de linfocitos.

6. MARCO TEÓRICO

El mantenimiento de una comunicación bidireccional coordinada entre el sistema neuroendocrino e inmune es necesario para lograr y mantener el

equilibrio inmunitario de las citocinas inflamatorias, en particular IL-1 β , TNF α , IL-6 e IL-13 (los cuales son liberados en sitios de procesos inmunes), activando al eje hipotálamo - hipófisis - eje suprarrenal. Los corticoides amortiguan la respuesta inflamatoria al inhibir la producción de citocinas. Las citoquinas proinflamatorias también pueden inducir la liberación de prolactina (sintetizada en hipófisis), teniendo su propia tarea particular: puede contrarrestar otras hormonas inmunosupresoras (como los glucocorticoides). En conclusión: la producción de citoquinas también está asociada con una liberación paracrina de prolactina (22).

Se han implicado varios componentes del sistema endocrino en el desarrollo y la expresión clínica de un SS primario (esto se da cuando se evidencia baja actividad del eje hipotalámico-pituitaria-adrenales (debido a un trastorno pituitario y/o trastorno de la glándula suprarrenal). Hay anticuerpos anti 21-hidroxilasa (OH) en la sangre de más o menos la quinta parte de las personas diagnosticados de SS primario, asociado a una activación de células B y disfunción suprarrenal. Como efecto de la baja función suprarrenal hay reducción de los valores de andrógenos, especialmente dehidroepiandrosterona (DHEAS), las células epiteliales tipo glandular sufren muerte celular debido a la reducción de las hormonas sexuales, esto desencadena que la remodelación del tejido glandular salival sea defectuosa. En la ausencia de un acto compensatorio, la situación menopáusica puede conllevar a un estado de muerte celular desencadenando un expuesto inmune aberrante (23).

Toda glándula exocrina, es integrada por células epiteliales ductales como también células acinares, ambas tienen actividad secretora. Estas células presentan alteraciones en personas con SS primario y se ha propuesto a las células epiteliales glandulares como elementos fundamentales para desencadenar una reacción autoinmune al exponer un fenotipo activado pues expresan elevados niveles de HLA-DR, moléculas coestimuladoras, moléculas de adhesión, receptores de respuesta innata como receptores tipo Toll y factor activador de células B (BAFF) (24).

Las células epiteliales acinaren así mismo manifiestan autoantígenos procedentes del citoplasma representando una ruta a través de la cual son específicos al sistema inmune. La constitución celular de los infiltrados en las

glándulas exocrinas está supeditada de la gravedad de la lesión histopatológica: los linfocitos T CD4+ prevalecen en lesiones tempranas leves y los linfocitos B son los preponderantes en procesos avanzados de la enfermedad. En toda esta génesis está implicado PRL, que genera más infiltración y atrofia glandular por una mala señalización de citocinas (25).

7. HIPÓTESIS

La prolactina elevada es un marcador de actividad en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

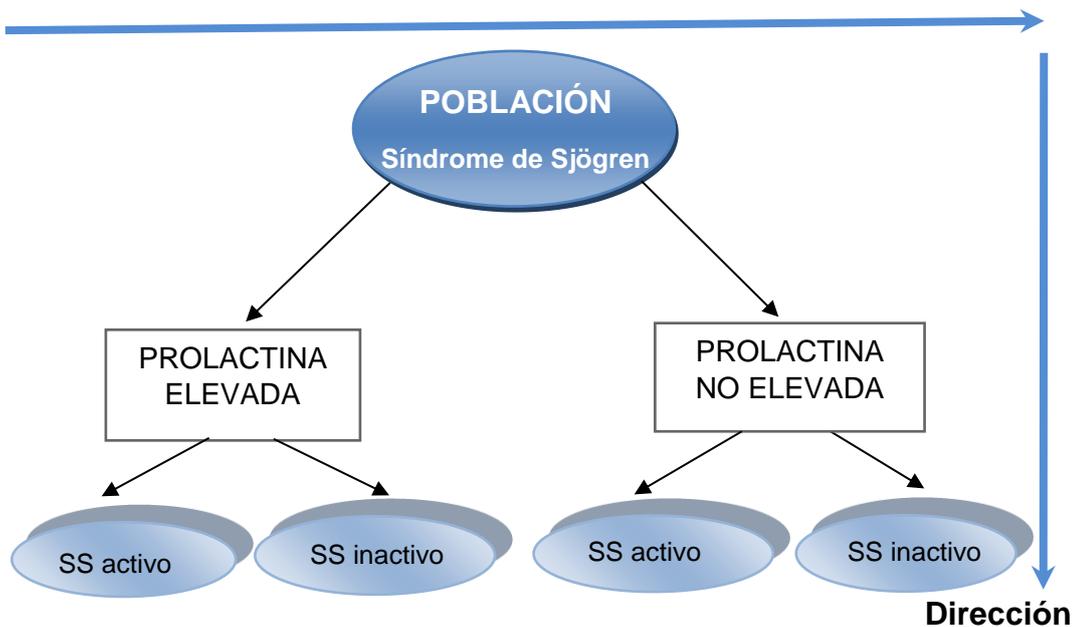
8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio

Diseño del estudio: observacional, transversal, de prevalencias.

Esquema del diseño:

Tiempo



b. Población, muestra y muestreo

- Población: Pacientes con diagnóstico definitivo de Síndrome de Sjögren primario, tratados en el área de Reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, durante el periodo 2020 a 2022 (75 pacientes).

- **Muestra:** Se empleo la fórmula para calcular la muestra para una investigación transversal de prevalencias en un muestra finita o población conocida:

$$n = \frac{N * Z_{1-\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{1-\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

n = número total de pacientes para el estudio.

N = 478 (número de pacientes con síndrome de Sjögren primario en el hospital de referencia)

Z_{1-α/2} = 1.96 (valor normal con 5% de error tipo I)

p = 0.068 (prevalencia de actividad de enfermedad en pacientes con SS) (26)

q = 0.932 (complemento de la prevalencia)

d = 0.05 (validez del estudio)

Sustituyendo valores: n = 81 pacientes con Síndrome de Sjögren primario

- **Muestreo:** la muestra será escogida mediante técnica de muestreo aleatorio simple para estudios observacionales.

- **Criterios de selección:**

1. Criterios de inclusión: personas con edades entre 18-75 años con diagnóstico definitivo de Síndrome de Sjögren primario según los criterios EULAR/ACR 2017, atendidos en el área de Reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray - Trujillo, Perú.
2. Criterios de exclusión:
 - Pacientes que usan fármacos que elevan niveles de PRL: verapamilo, ranitidina, anticonceptivos orales, fenitoína, inhibidores de proteasa, benzodiazepinas, clorpromazina, risperidona, antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, domperidona, metildopa, morfina.
 - Pacientes gestantes.
 - Pacientes con enfermedad renal crónica.
 - Pacientes con hipotiroidismo.
 - Pacientes con hiperprolactinemia no filiada.

- Pacientes que no deseen ser parte del estudio.

c. Definición operacional de variables:

- Síndrome de Sjögren primario: Enfermedad sistémica autoinmune de causa desconocida que afecta glándulas exocrinas debido a infiltración linfocitaria (2).
- Prolactina: Hormona polipeptídica sintetizada en hipófisis con función metabólica, inmune y reproductiva (12).

Operacionalización de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	ÍNDICES
DEPENDIENTE Grado de actividad de síndrome de Sjögren primario	Cualitativa	Nominal	Score ESSDAI 0 puntos 1 o más puntos	Enfermedad activa Enfermedad en remisión
INDEPENDIENTE Prolactina	Cualitativa	Ordinal	0-20 ng/mL > 20 ng/mL	Valor normal Valor elevado
INTERVINIENTES				
Afectación articular	Cualitativa	Nominal	Dolor articular con o sin sinovitis	Si No
Niveles de linfocitos en sangre	Cualitativa	Ordinal	≥ 1.000 u/fl < 1.000 u/fl	Valor normal Linfopenia

d. Procedimientos y técnicas

- La muestra estará formada por 250 pacientes con SS primario; a todos los pacientes se les informará del estudio mediante un consentimiento informado (anexo 3).

- A todos los pacientes se le llenará una hoja de recolección de información (anexo 1). Además, a todos los pacientes se les practicará score ESSDAI (anexo 2) para evaluar actividad de enfermedad.
- Se formarán 2 grupos en base al resultado del score ESSDAI: grupo de pacientes con ESSDAI de 0 puntos (remisión de enfermedad) y grupo de pacientes con ESSDAI de 1 a más puntos (actividad de enfermedad).
- Una vez realizado score ESSDAI se pasará a tomar medición de prolactina en todos los pacientes. Los valores de prolactina se informarán como valor normal o valor elevado.
- Al cabo de la medición de PRL se analizará relación entre score ESSDAI y valores séricos de PRL.
- Se usará la prueba Chi cuadrado para relacionar score ESSDAI con niveles de PRL en pacientes con SS primario. Los datos serán mostrados en tablas y gráficas.
- Se hará un pedido por escrito al Comité de ética del hospital (anexo 4).

e. Plan de análisis y datos

El análisis estadístico estará siendo ejecutado a través del programa IBM SPSS statistics 26.

Estadística Descriptiva: Los datos serán obtenidos por distribución de frecuencias de las variables cualitativas.

Estadística Analítica

Se usará la prueba Chi Cuadrado (X^2); las asociaciones serán consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio: Se realizará el cálculo de la razón de prevalencias de la prolactina elevada respecto al síndrome de Sjögren activado, así como el cálculo del intervalo de confianza al 95%.

- f. Aspectos éticos:** Se pedirá los permisos institucionales a la comisión de investigación y ética local del hospital Víctor Lazarte Echegaray (anexo 4).

9. PRESUPUESTO

NATURALEZA DEL GASTO	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO (SOLES)	PRECIO TOTAL (SOLES)
BIENES				
1.4.4.002.	Papeles Bond A4 80 g	02 paquetes estándar	10	20
1.4.4.002.	Lapicero	10	01	10
1.4.4.002.	Corrector	03	05	15
1.4.4.002.	Resaltador	03	05	15
1.4.4.002	Memorias USB 64 gigas SONY	01	50	50
1.4.4.002	Archivador	02	10	20
1.4.4.002	Grapa	01 cajas	10	10
1.4.4.002.	Perforadores	01	05	05
SERVICIOS				
1.5.3.003.	Movilidad	200	01	200
1.5.6.014.	Empastado	10	10	100
1.5.6.004.	Fotocopia	200	0.10	20
1.5.6.023.	Asesoría por Estadístico	01	500	500
TOTAL				S/. 965.00

10. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	TIEMPO (EN MESES)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Planificación del proyecto	x							
2	Recolección de datos		x	x	x	x			
3	Procesamiento de datos						x		

4	Análisis de datos	Investigadores y estadístico							x	
5	Elaboración del informe final	Investigadores y asesor								x

11. BIBLIOGRAFIA

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Primary Sjogren Syndrome. *BMJ* 2012; 344: e3821. Doi 10.14.51/key/stat.8940122
2. Birlik M, Akar S, Gurler O et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int. J Clin. Pract.* 2016; 63: 954 61.
3. Nocturne G, Mariette X. Sjögren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2015; 168: 317–27.
4. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ et al. Sjogren's disease activity index EULAR: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1103 9.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev. Rheumatol* 2016; 8: 399–411
6. Valim V, Trevisani VFM, Pasoto SG, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev. Bras Reumatol* 2015; 55: 446–57.
7. Seror, R., Bowman, SJ, Brito-Zeron, P., Theander, E., Bootsma, H., Tzioufas, A., Ravaud, P. Sjogren's disease activity index EULAR (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* (2015), 1 (1), e000022 - e000022. doi: 10.1136 / rmdopen-2014-000022
8. Ioannidis J, Vassiliou V, Moutsopoulos H. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2012; 46: 741 7.
9. Jonsson R, Bolstad AI, Brokstad KA et al. Sjogren's syndrome — a plethora of clinical and immunological phenotypes with a complex genetic background. *Ann N Y Acad Sci* 2017; 1108: 433 47.
10. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2014; 164: 1275 84.
11. Kawai T, Katoh K, Tani K. Hyperprolactinemia precedes development of autoimmune disease. Review article. *J Rheumatol* 2010; 23: 1483–4. doi: 10.567 / key.0000T
12. Neidhart M. Elevated serum prolactin or elevated prolactin / cortisol Relationship are associated with autoimmune processes in systemic lupus

- erythematosus and other connective tissue diseases. *J Rheumatol* 2012; 23: 476–81. doi: 10.2012 / rheumatology / 1243000
13. Goules AV, Skopouli FN. Prognostic factors and survival. In: Ramos-Casals M, Stone JH, Moutsopoulos HM, eds *Sjogren syndrome: diagnosis and therapeutics*. London: Springer, 2015: 129–48.
 14. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus group. *Ann Rheum Dis* 2012; 61: 554–8.
 15. De Bellis, A., Bizzarro, A., Pivonello, R., Lombardi, G. and Bellastella. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* (2005), 8 (1), 25–30. doi: 10.1007 / s11102-005-5082-5
 16. Ariadne Stavare Leal Araujo, Manuel de Jesús Simoes, Carina Verna, Ricardo Santos Simoes, José María Soares Junior, Edmund Chada et al. Influence of hyperprolactinemia on collagen fibers in the lacrimal gland of female mice *CLINICS* 2015; 70 (9): 632–637 DOI: 10.6061/clinic/2015 (09) 07
 17. Chiara Baldini, Laura Giusti, Federica Ciregia, Ylenia Da Valle, Camillo Giacomelli et al. Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes Baldini et al. *Arthritis Research & Therapy* 2011, 13: R194 <http://arthritisresearch.com/content/13/6/R194>
 18. Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., Solans, R., Camps, M.-T., Casanovas, A., Sopena, B. Systemic compromise in primary Sjogren's syndrome evaluated by activity index of EULAR-SS disease: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatology* (2013), 53 (2), 321–331. doi: 10.1093 / rheumatology / ket349
 19. Serge Steinfeld, Arielle Maho, Carole Chaboteaux, Philippe Daelemans, Roland Pochet. Prolactin regulates cathepsin B and D expression in the minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *LABORATORY INVESTIGATION* (2010). 0023-6837 / 00 / 8011-1711 \$ 03.00 / 0 vol. 80, no. 11, p. 1711
 20. SH Allen, GC Sharp, G Wang, C Conley et al. Niveles de prolactina y perfiles de anticuerpos antinucleares en mujeres evaluadas para enfermedad del tejido conectivo. *Lupus* (2006). 5, 30–37. doi: 10.6612 / clinics.key. T000

21. El Miedany, YM, Ahmed, I., Moustafa, H. and El Baddini, M. Hyperprolactinemia in Sjogren's syndrome: a subset of patients or a manifestation of the disease? *Articulation of the spine* (2004), 71 (3), 203–208. doi: 10.1016 / s1297-319x (03) 00151-9
22. Gagnerault MC, Touraine P, Savino W, Kelly PA, Dardenne M. Expression of prolactin receptors in murine lymphoid cells in normal and autoimmune situations. *J Immunol* 2010; 150: 5673–81. Doi: 10.456/key.medicine.234j0
23. Gutiérrez MA, Anaya JM, Scopelitis E, Citera G, Silveira LH, Espinoza LR. Hyperprolactinemia in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014; 53: 425–8. doi 10.567 / seamed. OT90891
24. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zeron P et al. Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterization of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 30: 686.92.
25. Haga H, Jonsson R. The influence of age on disease manifestations and serological characteristics in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2013; 28: 227 232.
26. Dumusc A. Comparison of ESSDAI and ClinESSDAI in potential optimisation of trial outcomes in primary Sjögren's syndrome: examination of data from the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry. *Swiss Med Wkly.* 2018;148: w14588.

12. ANEXO

ANEXO 1

FICHA DE RECOPIACIÓN DE DATOS

“PROLACTINA ELEVADA COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD EN PACIENTES
CON SÍNDROME DE SJOGREN PRIMARIO EN HOSPITAL PERUANO”

DATOS GENERALES	
NOMBRE:	
EDAD:	SEXO:
TIEMPO DE ENFERMEDAD DE SS PRIMARIO:	
CUADRO CLÍNICO ACTUAL:	
TRATAMIENTO ACTUAL:	
DATOS DEL ESTUDIO	
SCORE ESSDAI:	
NIVEL DE PROLACTINA:	
¿TIENE AFECTACIÓN ARTICULAR?	SI NO
¿CUANTAS ARTICULACIONES DOLOROSAS Y/O INFLAMADAS TIENE?	
NÚMERO ABSOLUTO DE LINFOCITOS:	

ANEXO 2

SCORE ESSDAI PARA EVALUAR ACTIVIDAD DE ENFERMEDAD EN SS PRIMARIO

AFECTACIÓN	ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
Síntomas constitucionales	Remisión	Ausencia de síntomas	0
	Leve	Fiebre hasta 38.5	3
	Moderado	Fiebre mayor de 38.5	6
Linfadenopatía	Remisión	Ausencia de ganglios	0
	Leve	Ganglios < 1 cm > 2 cm	4
	Moderado	Ganglios > 2 cm o esplenomegalia	8
	Severo	Presencia de un desorden linfoproliferativo	12
Glandular	Remisión	Ausencia de afectación	0
	Leve	Crecimiento menor a 3 cm	2
	Moderado	Crecimiento mayor a 3 cm	4
Articular	Remisión	Ausencia de enfermedad	0
	Leve	Artralgias	2
	Moderado	1-5 articulaciones inflamadas	4
	Severo	6 a más articulaciones inflamadas	6
Cutáneo	Remisión	Ausencia de afectación	0
	Leve	Eritema multiforme	3
	Moderado	Vasculitis limitada a la piel	6
	Severo	Vasculitis cutánea difusa	9
Pulmonar	Remisión	Ausencia de actividad	0
	Leve	Afectación bronquial	5
	Moderado	Afectación intersticial con FVC > 60%	10
	Severo	Afectación intersticial < 60%	15
Renal	Remisión	Ausencia de afectación	0
	Leve	Proteinuria < 500mg	5
	Moderado	Proteinuria 0.5 -1 g	10
	Severo	Proteinuria > 1 g	15

Muscular	Remisión	Ausencia de afectación	0
	Leve	CPK elevada 2 veces su VN	6
	Moderado	CPK elevada 3 veces sus VN	12
	Severo	CPK elevada 4 veces su VN	18
Sistema nervioso periférico	Remisión	Ausencia de afectación	0
	Leve	Polineuropatía axonal sensorial	5
	Moderado	Polineuropatía axonal sensitivo motora	10
	Severo	Polineuropatía desmielinizante	15
Sistema nervioso central	Remisión	Ausencia de afectación	0
	Moderado	Afectación de pares craneales	10
	Severo	Vasculitis del SNC	15
hematológico	Remisión	Ausencia de afectación	0
	Leve	Trombocitopenia 150.000-100.000	2
	Moderado	Trombocitopenia 100.000-50.000	4
	Severo	Trombocitopenia < 50.000	6
Inmunitario	Remisión	Ausencia de afectación	0
	Leve	Hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia	1
	Moderado	crioglobulinemia	2

0 PUNTOS: REMISIÓN	PUNTAJE DE \geq 1: ACTIVIDAD
---------------------------	--

ANEXOS 3

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____
con DNI _____ he tenido una reunión con la Dra. Karola Varas Reyna.
He sido diagnosticada de Síndrome de Sjögren primario, también me han informado
con respecto al trabajo de investigación que lleva por título: "Prolactina elevada como
marcador de actividad en pacientes con síndrome de Sjögren primario" que se
realizará en el Hospital Lazarte de Trujillo.

También he sido informado (a) de la prueba de prolactina que se me realizará.

Dando el consentimiento respectivo para ser parte de este trabajo de investigación.

Firma

Fecha: _____

ANEXOS 4

**SOLICITO: Autorización para aprobación y
ejecución de proyecto de tesis**

Sr.

Presidente del Comité de Ética e Investigación del Hospital Víctor Lazarte E.

Presente.-

Yo, **Karola Varas Reyna**, me presento ante Usted para exponerle lo siguiente:

Que debido a que es necesario realizar mi proyecto de investigación titulado: **“PROLACTINA ELEVADA COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJOGREN PRIMARIO EN UN HOSPITAL PERUANO”**, solicito a su despacho de Ética e Investigación otorgar la autorización para poder ejecutar dicho trabajo en este hospital.

Es justicia que espero alcanzar.

Trujillo, octubre del 2022