UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA BUCAL Y MAXILOFACIAL
ÁREA DE SALUD PÚBLICA DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

"PERFIL DE RECUENTO DE LEUCOCITOS, VHS Y DE ANTICUERPOS FR, ANA Y ENA DE PACIENTES CON PAROTIDITIS CRÓNICA RECURRENTE INFANTIL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS"

Rodrigo Andrés Gutiérrez Díaz

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO-DENTISTA

TUTORA PRINCIPAL

Prof. Dra. Francisca Sofía Donoso Hofer

TUTOR ASOCIADO

Prof. Dr. Marco Antonio Cornejo Ovalle

ASESORA

Prof. Dra. Mabel Aurora Ladino Ramírez

(Servicio de Reumatología Infantil - Hospital San Juan de Dios)

Adscrito a Proyecto PRI-ODO 014/016
Santiago – Chile
2020

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y TRAUMATOLOGÍA BUCAL Y MAXILOFACIAL
ÁREA DE SALUD PÚBLICA DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

"PERFIL DE RECUENTO DE LEUCOCITOS, VHS Y DE ANTICUERPOS FR, ANA Y ENA DE PACIENTES CON PAROTIDITIS CRÓNICA RECURRENTE INFANTIL ATENDIDOS EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS"

Rodrigo Andrés Gutiérrez Díaz

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO-DENTISTA

TUTORA PRINCIPAL

Prof. Dra. Francisca Sofía Donoso Hofer

TUTOR ASOCIADO

Prof. Dr. Marco Antonio Cornejo Ovalle

ASESORA

Prof. Dra. Mabel Aurora Ladino Ramírez

(Servicio de Reumatología Infantil - Hospital San Juan de Dios)

Adscrito a Proyecto PRI-ODO 014/016
Santiago – Chile
2020

“Dedicada a la Javi y al Yeyo, mis hermanos, para que luchen siempre por sus sueños, con respeto y humildad.

Siempre los apoyaré.

Los quiero hasta el infinito”

Agradecimientos

Agradezco a mi familia, por el apoyo constante desde siempre, y el cariño infinito, sobre todo de mis abuelos (Tota, Tina, Tata Gerardo y Tata Pedro). Mención especial a mi mamá, papá, Javi, Benja (mi hermano-primo querido), Nona (la madrina más bacán del mundo) y a mi Tata Pedro, a quienes acudí pidiendo consejos durante distintas etapas del desarrollo de esta investigación.

A mis amigos queridos de la U, en especial a los negros, quienes me conocen y nos apoyamos en las buenas y en las malas. Nuestra amistad es pura y espero que dure para siempre.

A mis cabros de Agrupación Laguneros. Aguante nuestro refugio musical!!!.

A la Dra. Francisca Donoso, por aceptarme para trabajar en su investigación, por creer en mí y por su paciencia desde el 2016.

Al personal de los servicios de cirugía maxilofacial (en especial la Dani) y de otorrinolaringología (en especial Fabiola) del Hospital San Juan de Dios, por su valiosa ayuda para recopilar datos y pacientes para esta investigación.

A la Dra. Mabel Ladino, por su calidez, por recibirme varias veces, aclararme dudas y ayudarme con la discusión.

A la Dra. Andrea Maturana, por aceptarme en la ayudantía de patología desde el 2015, por tanta paciencia y enseñanzas.

A la Dra. Adorno, y Dres. Escobar y Cornejo por sus valiosos comentarios para mejorar este trabajo de investigación.

Finalmente: George, Negra, Juana y Lucy, gracias por existir.

ÍNDICE

1. RESUMEN 8

2. MARCO TEÓRICO 9

2.1 Introducción 9

2.2 Parotiditis crónica recurrente infantil 11

2.2.1 Epidemiología 11

2.2.2 Etiología 11

2.2.3 Características clínicas 12

2.2.4 Exámenes imagenológicos 14

2.2.5 Exámenes de laboratorio 15

2.2.6 Diagnóstico 16

2.2.7 Diagnóstico diferencial 16

2.2.8 Tratamiento 17

2.3 Síndrome de Sjögren infantil 18

2.3.1 Epidemiología 18

2.3.2 Etiología 18

2.3.3 Características clínicas 19

2.3.4 Diagnóstico 19

2.4 Relación entre parotiditis crónica recurrente infantil y síndrome de Sjögren infantil 21

2.5 Razones para conducir la investigación y relevancia clínica 22

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 23

3.1 Hipótesis 23

3.2 Objetivo general 23

3.3 Objetivos específicos 23

4. PACIENTES Y MÉTODOS 24

4.1 Tipo de estudio 24

4.2 Sujetos de estudio 24

4.3 Criterios de inclusión y exclusión para pacientes del grupo casos 24
4.3.1 Criterios de inclusión **24**
4.3.2 Criterios de exclusión **25**
4.4 Criterios de inclusión y exclusión para pacientes del grupo control 25
4.4.1 Criterios de inclusión **25**
4.4.2 Criterios de exclusión **26**
4.5 Obtención y tratamiento de las muestras de laboratorio 26
4.6 Recolección de datos 28
4.7 Aspectos éticos 28
4.8 Variables analizadas y análisis estadístico 29

5. RESULTADOS 31

5.1 Muestra 31
5.2 Caracterización de la muestra de acuerdo con edad y sexo 31
5.3 Resultados de recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA 32

6. DISCUSIÓN 37

6.1 Edad y sexo 37
6.2 Recuento de leucocitos y velocidad de hemosedimentación (VHS) 38
6.3 Factor reumatoideo (FR) 40
6.4 Anticuerpos antinucleares (ANA) 41
6.5 Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA) 42
6.6 Exámenes inmunológicos (FR, ANA y ENA) 42
6.7 Pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren 43
6.8 Rechazo de la hipótesis, limitaciones y perspectivas futuras de la investigación 43
6.9 Implicancias clínicas 44

7. CONCLUSIONES 46

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 47

9. ANEXOS 54

1. RESUMEN

Introducción: La parotiditis crónica recurrente infantil (PCRI) es una patología inflamatoria cuyo tratamiento es conservador y generalmente remite en la pubertad. Existen reportes de pacientes con PCRI que desarrollan síndrome de Sjögren infantil (SSI). El SSI es una patología autoinmune que conlleva riesgo de daño permanente ocular, oral y multisistémico, incluyendo riesgo elevado de linfoma, por ende es importante realizar el diagnóstico diferencial de SSI en los pacientes con PCRI. Los pacientes con SSI presentan comúnmente alteraciones en exámenes de laboratorio: recuento de leucocitos, VHS, y exámenes inmunológicos: FR, ANA y ENA, en ausencia de xerostomía y xeroftalmia. El presente estudio busca investigar la relación entre la PCRI y el SSI mediante el análisis del perfil de exámenes de laboratorio de pacientes con PCRI: recuento de leucocitos, VHS y exámenes inmunológicos.

Material y métodos: Se analizaron retrospectivamente los datos de 71 pacientes con PCRI del Hospital San Juan de Dios (grupo casos), y se compararon con 70 pacientes control del mismo recinto hospitalario, respecto a edad, sexo, recuento de leucocitos, VHS, y exámenes inmunológicos (FR, ANA y ENA), buscando una correlación entre exámenes de laboratorio alterados y el diagnóstico de PCRI, como patología asociada al SSI.

Resultados: La edad promedio de los pacientes del grupo casos fue 12,3 ± 3,1 años y del grupo control fue 7,8 ± 3,4 años. Hubo un 38% y 46% de pacientes del sexo femenino en los grupos casos y control respectivamente. Existió una mayor frecuencia de individuos con exámenes inmunológicos alterados en el grupo casos, diagnosticándose SSI en 2 pacientes y síndrome de Sjögren adulto en 1 paciente.

Conclusiones: Es fundamental la aplicación de exámenes inmunológicos a los pacientes con PCRI, con la finalidad de derivar a reumatología infantil a aquellos casos con resultados alterados, para realizar el diagnóstico diferencial con SSI.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

La saliva cumple un rol fundamental en la fisiología del ser humano, proporcionando lubricación para la masticación, deglución y fonación, otorgando un medio acuoso para la experiencia del sabor, colaborando en la digestión de lípidos y carbohidratos, y además cumpliendo un rol protector contra microorganismos (Ghannam y cols, 2019).

Entre el 92 a 95% de la saliva es producida por las glándulas salivales mayores: parótidas, submandibulares y sublinguales; y el resto por glándulas salivales menores distribuidas a lo largo de la vía aerodigestiva. Las glándulas parótidas son las de mayor tamaño, se ubican entre los músculos masetero y esternocleidomastoideo, se encuentran en relación con importantes estructuras anatómicas: vena retromandibular, arteria carótida externa y nervio facial (Ghannam y cols, 2019), y son las únicas que poseen tejido linfoide en su interior, hecho que les confiere la posibilidad de desarrollar patologías asociadas a dicho origen (Vivino y cols, 2019).

La patología parotídea, exceptuando a la parotiditis viral, es infrecuente en niños (Iro y Zenk, 2014), sin embargo, abarca un amplio espectro de diagnósticos de diversa naturaleza: inflamatoria o infecciosa (sialadenitis), obstructiva (sialolitiasis), asociada a retención salival, y neoplásica benigna o maligna, produciendo diferentes signos y síntomas que deben ser investigados (Kessler, 2018).

Uno de los signos clínicos frecuentes que acompaña a la patología parotídea infantil es el aumento de volumen. En la mayoría de los casos, dicho aumento de volumen tiene una etiología infecciosa, como en la parotiditis viral o bacteriana y presenta una evolución aguda y autolimitada. Menos frecuentemente, el aumento de volumen parotídeo es producido por patologías como la parotiditis crónica recurrente infantil, neumoparotiditis, sialolitiasis o neoplasias localizadas en la glándula parótida. A su vez, un grupo de patologías aún menos frecuentes que producen aumento de volumen de la glándula parótida, está constituido por

enfermedades autoinmunes y granulomatosas: el síndrome de Sjögren infantil y la sarcoidosis respectivamente (de Luca y cols, 2017).

La parotiditis crónica recurrente infantil (PCRI) es una enfermedad inflamatoria que cursa con episodios recurrentes de aumento de volumen parotídeo doloroso, que afectan la calidad de vida de los pacientes y que en casos severos puede producir destrucción progresiva del parénquima glandular (Tucci y cols, 2019). Su etiología se considera multifactorial, aunque aún es poco clara, lo cual impide contar con un tratamiento definitivo (Donoso y cols, 2017).

Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes de la PCRI es el síndrome de Sjögren infantil (SSI) (Tomar y cols, 2014; Donoso y cols, 2017), una enfermedad autoinmune multisistémica que compromete a las glándulas exocrinas salivales y lagrimales, y que conlleva un riesgo potencial de linfoma, daño renal, gástrico, hepático y neurológico (Collado y cols, 2017; Johnson y cols, 2017; Kashiwagi y cols, 2017; Basheer y cols, 2019).

Si bien no existen criterios diagnósticos validados para el SSI (Yokogawa y cols, 2016), se ha visto que la mayoría de los casos debuta con parotiditis recurrente, o aumento de volumen parotídeo, y presenta alteraciones en exámenes de laboratorio: leucopenia, velocidad de hemosedimentación aumentada (VHS), amilasa sérica elevada, hiperinmunoglobulinemia policlonal, y valores positivos de factor reumatoideo (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) y de anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA) (Ladino y cols, 2015; de Luca y cols, 2017). Por ello, aplicar dichos exámenes de laboratorio a pacientes con PCRI permitiría identificar a aquellos pacientes sospechosos de padecer SSI para así derivarlos oportunamente a reumatología infantil.

El presente estudio tiene como objetivo comparar resultados de exámenes de laboratorio (recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA) entre un grupo de pacientes con PCRI y un grupo control de pacientes sin antecedentes de PCRI atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre los años 2008 y 2019. La comparación con un grupo control se realizó con la finalidad de disminuir el sesgo producido por el azar en los resultados positivos de los exámenes de los pacientes con PCRI.

2.2 Parotiditis crónica recurrente infantil

La PCRI es una enfermedad inflamatoria, asociada a sialectasia no obstructiva, que cursa con episodios recurrentes de aumento de volumen parotídeo doloroso, alternados por períodos asintomáticos y que en casos severos puede producir destrucción progresiva del parénquima glandular, con la consecuente disminución en su función. Constituye la segunda causa de aumento de volumen parotídeo después de la parotiditis viral (Tucci y cols, 2019; Wu y cols, 2019).

2.2.1 Epidemiología

La PCRI es una patología reportada a nivel mundial, cuya incidencia es desconocida, por ser probablemente sub diagnosticada (Tucci y cols, 2019) ya que es comúnmente confundida con parotiditis viral (Ericson y cols, 1991; Tomar y cols, 2014). Afecta a niños en un amplio rango etario, desde los 3 meses hasta los 16 años, siendo su inicio más frecuente entre los 3 a 6 años y a los 10 años. Es más común en niños del sexo masculino, y en la mayoría de los casos remite en la pubertad de manera espontánea (Donoso y cols, 2017; Wu y cols, 2019).

2.2.2 Etiología

Su etiología precisa es desconocida (Garavello y cols, 2018; Tucci y cols, 2019; Wu y cols, 2019), sin embargo se acepta que sería diversa, existiendo factores tales como infecciones respiratorias del tracto superior (amigdalitis, faringitis, otitis, sinusitis, etc.), anomalías anatómicas, alteraciones inmunológicas, factores genéticos, alteraciones oclusales y obstrucción del conducto parotídeo (Donoso y cols, 2017).

A partir de lo reportado por varios estudios, y estableciendo conexiones entre ellos y los hallazgos clínicos, imagenológicos y las respuestas a distintos tratamientos, se explicará un modelo etiopatogénico de la PCRI. Inicialmente existiría una situación de deshidratación producida por una infección respiratoria del tracto superior, que produciría una disminución en la producción salival. Al mismo tiempo, esta infección facilitaría la penetración de

microorganismos en la glándula, lo cual generaría una respuesta inflamatoria con infiltración linfocitaria y además, produciría una metaplasia mucosa en los acinos glandulares, lo cual llevaría a la producción de una saliva más mucosa y densa, y con ello a una alteración en la capacidad de drenaje de la glándula. A esto se suma el aspecto blanquecino del lumen del conducto parotídeo reportado en estudios con sialendoscopía, que indicaría una alteración en su función de esfínter. Toda esta situación produciría obstrucción parcial y retención salival (produciendo las sialectasias visibles en la imagenología) lo cual contribuiría al curso de la infección y luego, probablemente por efecto de la presión de la saliva producida, se produciría una dilatación gradual del conducto, hecho que constituye un signo clínico que será descrito más adelante (Ericson y cols, 1991; Nahlieli y cols, 2004; Donoso y cols, 2017; Tucci y cols, 2019).

A pesar de que la presencia de microorganismos tendría un rol clave en la patogenia de la PCRI, aparentemente el factor esencial sería la alteración en la capacidad de drenaje de la glándula, puesto que los antibióticos no son efectivos en el tratamiento de la PCRI, al contrario de lo que ocurre con el lavado intraglandular, que tiene resultados favorables (Landaeta y cols, 2003; Donoso y cols, 2017; Tucci y cols, 2019).

2.2.3 Características clínicas

La PCRI se caracteriza por presentar episodios recurrentes de aumento de volumen parotídeo doloroso, eritema local (Figura 1), dificultades en la masticación y usualmente fiebre y malestar general (Donoso y cols, 2017; Tucci y cols, 2019), afectando significativamente la calidad de vida de los pacientes (Tomar y cols, 2014; Garavello y cols, 2018). En general se presentan entre 4 a 5 episodios anuales (Tucci y cols, 2019), existiendo reportes de hasta 30 al año (Donoso y cols, 2017), los cuales son alternados por períodos asintomáticos (Donoso y cols, 2017; Tucci y cols, 2019). La duración de los episodios va de 3 a 7 días, pero puede extenderse hasta 2 semanas (Tucci y cols, 2019). Ocurre más frecuentemente de forma unilateral, aunque también puede suceder de forma bilateral (Donoso y cols, 2017; Tucci y cols, 2019).

Figura 1: Niña de 5 años con aumento de volumen parotídeo derecho en vista anterior (A) y posterolateral (B) (Shacham y cols, 2009).

Al inspeccionar la papila parotídea esta se observa eritematosa y la saliva excretada puede ser escasa, espesa, o mucopurulenta debido a infección secundaria (Figura 2) (Garavello y cols, 2018; Tucci y cols, 2019). Al examinarla con lupas se puede pesquisar dilatación de su lumen y placas amarillentas en la saliva excretada (Donoso y cols, 2017).

Figura 2: Exudado purulento localizado en la salida del conducto parotídeo (Donoso y cols, 2017).

2.2.4 Exámenes imagenológicos

En el estudio imagenológico, ya sea mediante sialografía o ecografía, se visualizan zonas de dilatación quística denominadas sialectasias (imagen de “ciruelo en flor”), además de constricciones y torceduras (Figura 3), y en un 73% de los casos ambas glándulas parótidas presentan imagen alterada, aún en casos de sintomatología unilateral (Donoso y cols, 2017). Actualmente se recomienda el uso de ecografía en una primera instancia por ser un procedimiento más accesible y menos invasivo (Figura 4) (Nation y cols, 2019). En la imagen con sialendoscopía el lumen del conducto parotídeo se aprecia blanquecino, lo cual sería debido a escasez de vasos sanguíneos en comparación a una situación de normalidad (Tucci y cols, 2019).

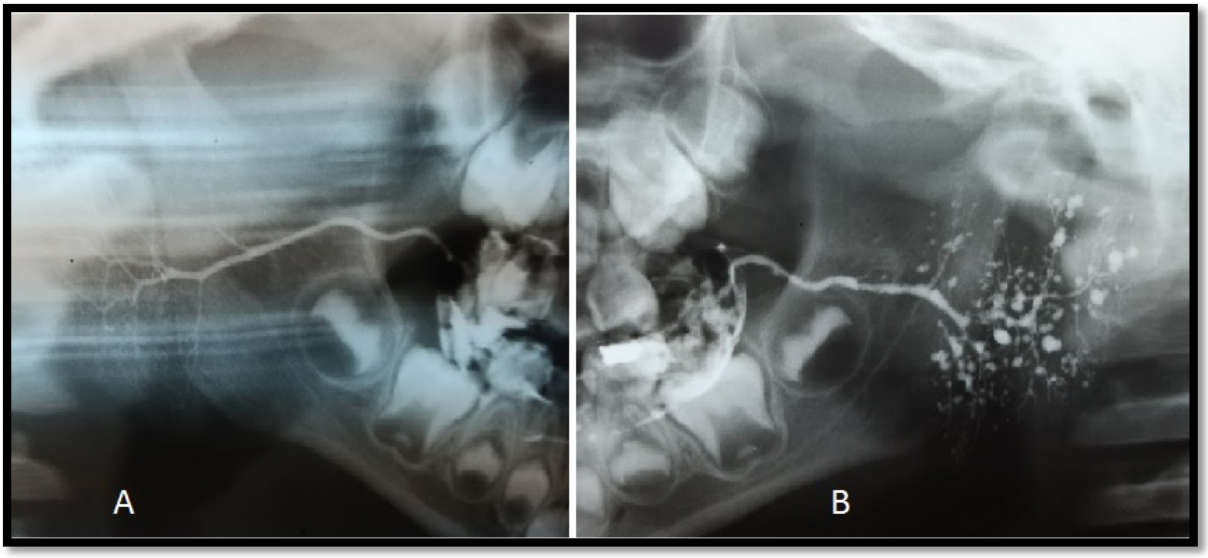

Figura 3: Sialografía de paciente con PCRI. Se observa normalidad del conducto parotídeo del lado derecho (A) mientras que en el lado izquierdo se observa la imagen de “ciruelo en flor” dada por las sialectasias (B) (Donoso y cols, 2017).

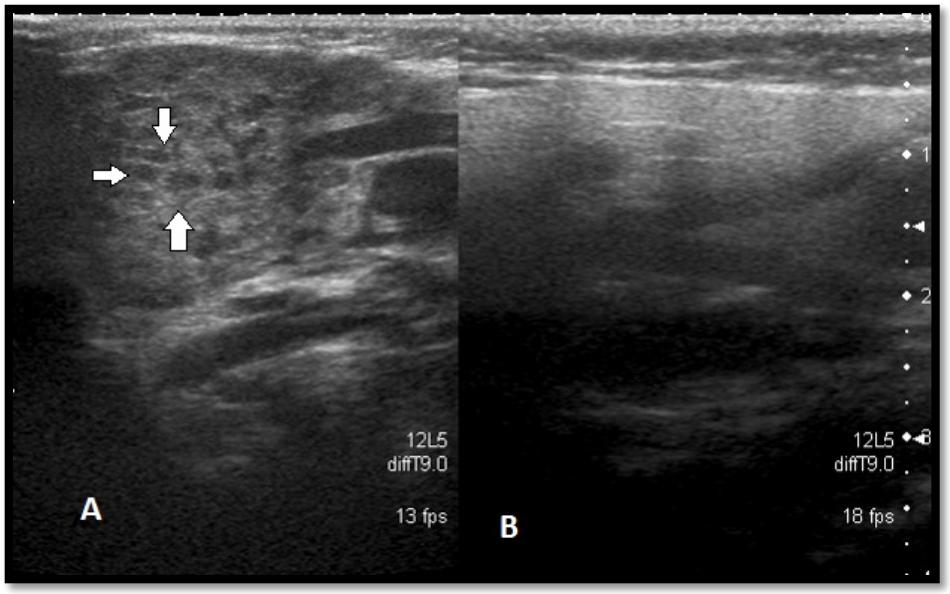

Figura 4: Ecografía parotídea de paciente con proceso agudo de PCRI. Se observan múltiples imágenes nodulares hipoecogénicas en el parénquima (A, flechas). Ecografía del lado sano del mismo paciente (B) (Donoso y cols, 2017).

2.2.5 Exámenes de laboratorio

La literatura científica en cuanto a exámenes de laboratorio en pacientes con PCRI es heterogénea y relativamente escasa. Se han reportado niveles elevados de amilasa sérica (79%), de proteína C reactiva (68%) y leucopenia (27%) (Saarinen y cols, 2013). En relación a exámenes inmunológicos se ha reportado deficiencia de IgA sérica (Capaccio y cols, 2012; Papadopoulou-Alataki y cols, 2015) deficiencia en IgG4 (Papadopoulou-Alataki y cols, 2015) menor recuento de linfocitos TCD4, mayor recuento de linfocitos TCD8 además de IgG e IgA aumentadas en comparación con pacientes sanos sin historia de parotiditis (Wu y cols, 2019). También se han estudiado autoanticuerpos como el factor reumatoideo, reportando frecuencias entre 0-7,7%, anticuerpos antinucleares entre 0%-23% y anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo entre 0-7,7% (Ericson y cols, 1991; Hara y cols, 1992; Leerdam y cols, 2005; Capaccio y cols, 2012; Papadopoulou-Alataki y cols, 2015).

Resultados de trabajos de investigación del año 2018 mostraron que los existe un mayor frecuencia de pacientes con PCRI con exámenes inmunológicos (FR, ANA y ENA) alterados en comparación con un grupo control de pacientes sistémicamente sanos (Bulnes y cols, 2018), mientras que en relación a recuento de leucocitos y VHS no habrían diferencias estadísticamente significativas (Martínez y cols, 2018).

2.2.6 Diagnóstico

No existe consenso en relación a los criterios diagnósticos para PCRI (Canzi y cols, 2013; Garavello y cols, 2018), y por esto es muy probable que exista un subdiagnóstico de la patología (Tomar y cols, 2014; Tucci y cols, 2019). No obstante, el criterio utilizado en la mayoría de los estudios tiene que ver con la pesquisa de signos y síntomas clínicos en donde debe existir la ocurrencia de al menos 2 episodios de parotiditis antes de la pubertad (Papadopoulou-Alataki y cols, 2015; Donoso y cols, 2017; Tucci y cols, 2019) junto con evidencia imagenológica de sialectasia (Capaccio y cols, 2012; Donoso y cols, 2017).

2.2.7 Diagnóstico diferencial

Dado que el aumento de volumen parotídeo es común a diversas patologías, debe realizarse un diagnóstico diferencial minucioso. La parotiditis bacteriana aguda y la parotiditis viral pueden descartarse por no cursar con recurrencias. En la parotiditis asociada a VIH por lo general el aumento de volumen parotídeo es asintomático. La neumoparotiditis es una patología mucho menos frecuente (Potet y cols, 2013; Donoso y cols, 2017), sin embargo, una infección secundaria podría generar recurrencias, debiendo realizarse exámenes imagenológicos para descartarla (Donoso y cols, 2017). Por último, un diagnóstico diferencial muy importante es el síndrome de Sjögren infantil (SSI), el cual constituye un desafío clínico debido a lo inespecífico de los síntomas y resultados de exámenes de laboratorio en sus etapas iniciales. Interesantemente, un alto porcentaje de los casos de SSI cursan con parotiditis recurrente como manifestación inicial (Hara y cols, 1992; Drosos y cols, 1997; Tomar y cols, 2014; Donoso y cols, 2017).

2.2.8 Tratamiento

Si bien no existe consenso sobre el tratamiento ideal, todas las alternativas terapéuticas están orientadas fundamentalmente a aliviar los síntomas, disminuir el número y severidad de las recurrencias y prevenir daño al parénquima glandular (Garavello y cols, 2018; Tucci y cols, 2019). En la mayoría de los casos existe buena respuesta al tratamiento conservador consistente en realizar lavados intraglandulares. Para ello se han descrito soluciones cuya composición varía según los autores: suero fisiológico, corticoesteroides (Nahlieli y cols, 2004), antibióticos (Baurmash, 2004) o bien medio de contraste oleoso (Tucci y cols, 2019) o acuoso (Landaeta y cols, 2003). La solución se introduce vía conducto parotídeo mediante el uso de jeringa (Landaeta y cols, 2003; Tucci y cols, 2019) o bien con sialendoscopio, con la finalidad de producir antisepsia, arrastre físico de detritus y dilatación ductal (Donoso y cols, 2017; Tucci y cols, 2019). Cabe decir que el uso de sialendoscopio es más costoso, requiere anestesia general en los niños más pequeños y no ha demostrado ser más efectivo que el lavado con jeringa (Papadopoulou-Alataki y cols, 2015; Tucci y cols, 2019).

En casos refractarios, con una alta frecuencia de recurrencias y destrucción severa del parénquima glandular, estarían indicados tratamientos más agresivos, como la ligadura del conducto parotídeo, sección del nervio timpánico, del nervio cuerda del tímpano y parotidectomía total (Donoso y cols, 2017; Tucci y cols, 2019).

Aunque la mayoría de los casos se resuelve en la pubertad, en un 10% de los pacientes esto no ocurre así (Tomar y cols, 2014). Una explicación de la no remisión de la PCRI, es el desarrollo de SSI en estos niños (Donoso y cols, 2017; Garavello y cols, 2018), cuya manifestación inicial es parotiditis recurrente en un 60-77% de los casos (Hara y cols, 1992; Drosos y cols, 1997; Yokogawa y cols; 2016).

2.3 Síndrome de Sjögren infantil

El SSI es una enfermedad autoinmune que afecta fundamentalmente a las glándulas salivales y lagrimales (Ladino y cols, 2015; Means y cols, 2017), que puede comprometer múltiples sistemas, y deteriora la calidad de vida de los pacientes (Yokogawa y cols, 2016).

El SSI puede ser primario o secundario, en este último caso se encuentra asociado a otra enfermedad autoinmune, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica o enfermedad mixta del tejido conectivo (Ladino y cols, 2015).

2.3.1 Epidemiología

El SSI es infrecuente, existiendo 253 casos reportados a nivel mundial entre 1981 y 2017 (Means y cols, 2017), sin embargo, se sospecha que sea subdiagnosticado dado que sus características clínicas varían considerablemente en comparación con su presentación en adultos (Hara y cols, 1992; Yokogawa y cols, 2016; Donoso y cols, 2017; de Luca y cols, 2017). Se presenta en niños de 9,7 años en promedio, con preferencia por el sexo femenino al igual que el síndrome de Sjögren en adultos, y se ha estimado que transcurren 2,7 años en promedio desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico (Nikitakis y cols; 2003; Yokogawa y cols, 2016; Means y cols, 2017).

2.3.2 Etiología

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune provocada por linfocitos B y T autorreactivos que producen autoanticuerpos y citotoxicidad directa respectivamente, que puede afectar a cualquier sistema del organismo, situación que hace especialmente relevante su diagnóstico precoz. Los mecanismos por los que se producen las diversas características clínicas del SS son: disfunción de las glándulas exocrinas, infiltración linfocitaria de órganos, desregulación inmunológica, otras enfermedades autoinmunes asociadas y otras comorbilidades como la fibromialgia (Vivino y cols, 2019).

2.3.3 Características clínicas

Mientras que en el SS en adultos los síntomas principales son la xerostomía y xeroftalmia (Vivino y cols, 2019), en el SSI esto no es así. En al menos un 60% de los casos, la primera manifestación clínica del SSI y el motivo de consulta más frecuente es la parotiditis recurrente (Drosos y cols; 1997; Ladino y cols, 2015; Yokogawa y cols; 2016; de Luca y cols, 2017). Si bien los pacientes con SSI pueden presentar xerostomía y xeroftalmia, esto generalmente ocurre en un estadio más avanzado de la patología, cuando ya existe un daño irreversible de las glándulas a causa de la inflamación crónica (Bartunkova y cols, 1999; de Luca y cols, 2017). No obstante, mediciones objetivas de la producción lagrimal y salival pueden mostrar alteraciones antes del desarrollo de los síntomas (disminución en la producción de lágrimas e hiposialia) (Yokogawa y cols, 2016).

Los pacientes con SSI pueden desarrollar un compromiso multisistémico, incluyendo complicaciones renales (acidosis tubular renal, insuficiencia renal terminal) (Bogdanovic y cols, 2012; Johnson y cols, 2017) neurológicas (meningitis aséptica recurrente, neuropatía sensorial) (Basheer y cols, 2019; Kumon y cols, 2000), lesiones gástricas y hepáticas (Kashiwagi y cols, 2017) y linfoma (Yokogawa y cols, 2016; Collado y cols, 2017). Esto hace especialmente importante generar un diagnóstico precoz, con la finalidad de eventualmente alterar el curso de la enfermedad (Yokogawa y cols, 2016).

2.3.4 Diagnóstico

No existe consenso para el diagnóstico del SSI. Los criterios diagnósticos para SS en adultos aplicados en niños tienen una sensibilidad inaceptablemente baja (de Luca y cols, 2017). En 1999 se publicó una propuesta de criterios diagnósticos que logró una sensibilidad de 76% (Bartunkova y cols, 1999), valor que se considera insuficiente puesto que en general los criterios diagnósticos para una patología dada deben tener una sensibilidad de al menos un 80% (Houghton y cols, 2005). Por esta razón, el *gold standard* para el diagnóstico del SSI es la opinión experta de un especialista en reumatología infantil (Houghton y cols, 2005).

Sin embargo, al no existir otros criterios con mayor sensibilidad, son los que se utilizan en la mayoría de las publicaciones científicas (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos para SSI (Bartunkova y cols, 1999)

(a) **Síntomas clínicos**
Orales: parotiditis recurrente o aumento de volumen parotideo. Oculares: queratoconjuntivitis *sicca* sin etiología infecciosa o alérgica obvia, o conjuntivitis recurrente. Otras mucosas afectadas: vaginitis recurrente. Sistémicos: fiebre de etiología desconocida, artralgia no inflamatoria, parálisis hipopotasémica, dolor abdominal.
(b) **Alteraciones en exámenes inmunológicos** (al menos una)
Presencia de FR. Valor alto de ANA (patrón moteado). Presencia de ENA: anti-Ro (SSA) o anti-La (SSB).
(c) **Otras alteraciones en exámenes de laboratorio y otros**
Bioquímica: amilasa sérica elevada (parotídea y/o pancreática). Hematológica: leucopenia, aumento en velocidad de hemosedimentación. Inmunológica: hiperinmunoglobulinemia policlonal. Nefrológica: acidosis tubular renal (incapacidad de acidificación espontánea o provocada de la orina). Histológica: infiltración linfocitaria en glándula salival o en otros órganos (ej.: biopsia de hígado). Documentación objetiva de sequedad ocular (test de Rosa de Bengala o de Schirmer). Documentación objetiva de compromiso de la glándula parótida (sialografía).
(d) **Exclusión de otras enfermedades autoinmunes**

2.4 Relación entre parotiditis crónica recurrente infantil y síndrome de Sjögren infantil

Los criterios diagnósticos de Bartunkova establecen 4 categorías, dentro de la primera, respecto a "síntomas clínicos" se encuentra la parotiditis recurrente, o aumento de volumen parotídeo, conceptos que describen características clínicas de la PCRI, pero cuya identificación por parte de otros profesionales de la salud posiblemente se ha visto dificultada por la falta de consenso sobre su denominación ("*Juvenile recurrent parotitis*", "*Chronic recurrent parotitis*", "*Recurrent parotitis of childhood*") y diagnóstico (Tucci y cols, 2019);(Vinagre y cols, 2003);(Leerdam y cols, 2005). Las siguientes categorías hacen referencia fundamentalmente a exámenes de laboratorio, además de otros test diagnósticos, y la última se refiere a la exclusión de otras enfermedades autoinmunes. Es decir, un paciente que presente PCRI, exámenes de laboratorio alterados y que no presente diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune, es altamente sospechoso de padecer SSI.

En efecto, varios autores coinciden en que se debe sospechar del SSI en pacientes con PCRI (Houghton y cols, 2005; Tomar y cols, 2014; de Luca y cols, 2017) por este motivo se hace necesario contar con métodos objetivos, de fácil acceso y poco invasivos que contribuyan a realizar el diagnóstico diferencial en los pacientes con PCRI, como los exámenes de laboratorio de recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA, que forman parte de los criterios diagnósticos de Bartunkova, los cuales pueden obtenerse a través de una muestra de sangre venosa periférica y se encuentran disponibles en la mayoría de los hospitales y clínicas de nuestro país.

A pesar de lo anterior, la solicitud de exámenes de laboratorio es un procedimiento infrecuente en pacientes con PCRI (Tucci y cols, 2019), por lo que existen escasos registros publicados en la literatura científica (Ericson y cols, 1991; Hara y cols, 1992; Leerdam y cols, 2005; Capaccio y cols, 2012; Papadopoulou-Alataki y cols, 2015). Es posible que exista un desconocimiento generalizado sobre la importancia de sospechar del SSI en los pacientes con PCRI, puesto que varios de los artículos científicos, incluso algunos de grandes series de pacientes con PCRI (n=850) (Katz y cols, 2009) ni siquiera mencionan al SSI, al contrario de lo que ocurre con las publicaciones científicas sobre SSI, donde muchas mencionan de alguna

manera a la parotiditis recurrente (Drosos y cols, 1997; Nikitakis y cols, 2003; Houghton y cols, 2005; Civilibal y cols; 2007; Yokogawa y cols; 2016; Means y cols, 2017).

2.5 Razones para conducir la investigación y relevancia clínica

En trabajos de investigación adscritos al PRI-ODO “Parotiditis crónica recurrente infantil y síndrome de Sjögren en pacientes pediátricos del Hospital San Juan de Dios” se han descrito ciertos parámetros de laboratorio que podrían verse alterados en pacientes con PCRI que además presenten SSI: recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA, los que posteriormente fueron comparados con un grupo control de pacientes sin historia de PCRI con el objetivo de minimizar el sesgo producido por el azar en los resultados positivos de los exámenes aplicados a los pacientes con PCRI. Estos trabajos tuvieron como limitación un número reducido de pacientes control (Martínez y cols, 2018; Bulnes y cols, 2018), lo que impidió correlacionar las variables entre el grupo casos y control con un mayor peso estadístico.

En la presente investigación se busca determinar si existe una correlación entre exámenes de laboratorio alterados en un grupo de pacientes diagnosticados con PCRI y un grupo de pacientes sin antecedentes de PCRI, con el objetivo de contribuir a la evidencia disponible en relación con los test diagnósticos para SSI, y así favorecer una derivación oportuna a reumatología infantil de los pacientes con PCRI y sospecha de SSI (de Luca y cols, 2017).

Esto tiene especial relevancia para el odontólogo ya que tanto la PCRI como el SSI son patologías localizadas en el territorio maxilofacial, son relativamente frecuentes en niños, pueden producir consecuencias graves en los pacientes afectados, tanto locales como sistémicas, comprometiendo significativamente su calidad de vida, y sin embargo, es muy probable que sean subdiagnosticadas (Yokogawa y cols, 2016; Garavello y cols, 2018; Vivino y cols; 2019).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La frecuencia de individuos con leucopenia, aumento en VHS y exámenes inmunológicos alterados (FR, ANA y ENA) es mayor en el grupo de pacientes con parotiditis crónica recurrente infantil que en el grupo control.

3.2 Objetivo general

Comparar resultados en exámenes de laboratorio de recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA entre un grupo de pacientes con parotiditis crónica recurrente infantil y un grupo control de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre los años 2008 y 2019.

3.3 Objetivos específicos

1. Describir al grupo de pacientes con diagnóstico de parotiditis crónica recurrente infantil y al grupo control en términos de edad y sexo.

2. Describir valores de recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA en pacientes diagnosticados con parotiditis crónica recurrente infantil y pacientes control.

3. Comparar frecuencia de individuos con leucopenia y VHS aumentada entre pacientes con diagnóstico de parotiditis crónica recurrente infantil y pacientes control.

4. Comparar frecuencia de individuos con alteraciones en exámenes inmunológicos para el diagnóstico de síndrome de Sjögren infantil (FR, ANA y ENA), entre pacientes con diagnóstico de parotiditis crónica recurrente infantil y pacientes control.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional longitudinal ambispectivo y analítico comparando pacientes con diagnóstico de parotiditis crónica recurrente infantil (grupo casos) con un grupo control en base a exámenes de laboratorio: recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA.

4.2 Sujetos de estudio

La técnica de muestreo fue no probabilística por conveniencia.

El grupo casos fue constituido por todos los pacientes con diagnóstico de PCRI concurrentes al Hospital San Juan de Dios atendidos en el servicio de cirugía maxilofacial entre enero del 2008 y septiembre del 2016 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

El grupo control se constituyó por pacientes sin antecedentes de PCRI, concurrentes al Hospital San Juan de Dios atendidos en los servicios de cirugía maxilofacial y otorrinolaringología entre enero del 2017 y octubre del 2019, que cumplieron con los criterios de inclusión.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión para pacientes del grupo casos

4.3.1 Criterios de inclusión

a) Pacientes con diagnóstico de parotiditis crónica recurrente infantil, definido como paciente con historia de al menos 2 episodios de aumento de volumen doloroso en la misma glándula parótida, antes de los 16 años, con una duración del episodio agudo

de 2 a 10 días y evidencia imagenológica de sialectasia (Capaccio y cols 2012; Landaeta y cols, 2003).

b) Pacientes de 2 a 16 años, de sexo masculino o femenino.

c) Pacientes que contaban con hemograma, VHS y exámenes inmunológicos: FR, ANA y ENA.

d) Pacientes cursando tratamiento y control de su patología en el servicio de cirugía maxilofacial del Hospital San Juan de Dios entre enero del 2008 y septiembre del 2016.

e) Quienes aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado (y asentimiento si correspondía).

4.3.2 Criterios de exclusión

a) Pacientes que presentaban alguna o más de las siguientes patologías: patologías reumatológicas diferentes de síndrome de Sjögren infantil, patologías que produjeran inmunodepresión, o neoplasias cuyo tratamiento fuera quimio o radioterapia en territorio maxilofacial.

b) Pacientes embarazadas al momento de la toma de muestra de sangre.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión para pacientes del grupo control

4.4.1 Criterios de inclusión

a) Pacientes de 2 a 16 años, de sexo masculino o femenino.

b) Pacientes que debían ser sometidos a toma de muestra de sangre periférica para evaluación preanestésica y prequirúrgica de cirugía electiva efectuada por equipo de

cirugía maxilofacial o de otorrinolaringología del Hospital San Juan de Dios, entre enero del 2017 y octubre del 2019.

c) Pacientes que junto a sus padres aceptaron que la muestra de sangre fuera sometida a hemograma, VHS y análisis de FR, ANA y ENA.

d) Quienes aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado (y asentimiento si correspondía).

4.4.2 Criterios de exclusión

a) Pacientes que presentaban alguna o más de las siguientes patologías: parotiditis crónica recurrente infantil, patologías reumatológicas, patologías que produjeran inmunodepresión, o neoplasias cuyo tratamiento fuera quimio o radioterapia en territorio maxilofacial.

b) Pacientes embarazadas al momento de la toma de muestra de sangre.

4.5 Obtención y tratamiento de las muestras de laboratorio

A los participantes del estudio se les realizó una toma de muestra de 3 ml de sangre venosa periférica de la fosa cubital, mediante el método de tubo al vacío. Luego, las muestras fueron sometidas a estudio mediante hemograma, VHS y exámenes inmunológicos (FR, ANA y ENA).

En específico, para FR se utilizó el método de aglutinación por látex, considerando normal un resultado de 0 a 20 Ul/ml y valor positivo por sobre los 20 UI/ml.

En el caso de ANA se utilizó ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o inmunofluorescencia indirecta (IFI). Para ELISA se consideró normal un valor de 0 a 20 UI y positivo mayor o igual a 20 UI. En el caso de IFI, se consideró normal la ausencia de ANA, y positivo la presencia de ANA en una dilución desde 1:40.

Para determinar ENA, se realizó ELISA siendo normal un valor de 0 a 20 UI y positivo por sobre 20 UI.

Tanto la obtención de las muestras como las técnicas anteriormente mencionadas fueron realizadas por personal del laboratorio clínico del Hospital San Juan de Dios, y los parámetros utilizados para determinar normalidad o alteración en los resultados son los usados actualmente por el mismo recinto hospitalario, los cuales se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de corte utilizados para clasificar los resultados de los exámenes de laboratorio

Examen	**Valor disminuido**	**Rango de normalidad**	**Valor aumentado (VHS) o positivo (FR, ANA, ENA)**
Recuento de leucocitos	<4500 cel/mm^3 (leucopenia)	4500-13500 cel/mm^3	>13500 cel/mm^3 (leucocitosis)
VHS ≤ 5 años de edad	-	0-15 mm/hr	>15 mm/hr
VHS > 5 años de edad	-	0-20 mm/hr	>20 mm/hr
FR	-	0-20 UI/ml	>20 UI/ml
ANA por ELISA	-	0-20 UI	>20 UI
ANA por IFI	-	Ausencia	Presencia
ENA	-	0-20 UI	>20 UI

VHS: velocidad de hemosedimentación; FR: factor reumatoideo; ANA: anticuerpos antinucleares; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; IFI: inmunofluorescencia indirecta; ENA: anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo; cel: células; mm: milímetros; hr: hora; UI: unidades internacionales.

4.6 Recolección de datos

Los datos relevantes para el estudio (edad, sexo, resultados de exámenes de laboratorio y diagnóstico) fueron obtenidos desde los registros clínicos de los pacientes y luego traspasados a una planilla Excel, donde se anonimizaron y codificaron.

4.7 Aspectos éticos

Este trabajo de investigación se enmarca en el proyecto PRI-ODO “Parotiditis crónica recurrente infantil y síndrome de Sjögren en pacientes pediátricos del Hospital San Juan de Dios”, el cual fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Los pacientes invitados a participar del estudio fueron sometidos a exámenes de sangre, por protocolo diagnóstico en el caso de los pacientes del grupo casos, y por protocolo prequirúrgico en el caso de los pacientes del grupo control. El análisis de laboratorio realizado para esta investigación no tuvo costo adicional para los pacientes y en ningún caso se realizó extracción de una muestra de sangre adicional.

Los consentimientos y asentimientos informados estaban redactados en un lenguaje entendible tanto por los pacientes como por sus padres. En los casos en que este no fue entendido, se explicó de distintas formas hasta lograr comprensión.

Aquellos pacientes que tuvieron exámenes de laboratorio inmunológico alterados fueron orientados y derivados al servicio de reumatología infantil del Hospital San Juan de Dios, donde fueron evaluados. Posteriormente fueron contactados para saber sobre su estado.

Los pacientes que rechazaron participar de la investigación continuaron su atención de forma normal en el recinto hospitalario.

La identidad de los pacientes fue resguardada para asegurar el anonimato y confidencialidad de los datos, utilizando un código. Ejemplos: GC01 o PCRI02.

4.8 Variables analizadas y análisis estadístico

Con la finalidad de describir a los grupos casos y control, se utilizaron las siguientes variables en la investigación: edad, sexo, recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA, ENA y exámenes inmunológicos.

Al respecto, se realizó un análisis estadístico en el cual se describió la edad (variable cuantitativa) mediante estadísticos de tendencia central (promedio y mediana) y de dispersión (desviación estándar y percentiles 25 y 75).

Para la descripción del recuento de leucocitos, sus valores fueron categorizados como leucopenia, recuento normal y leucocitosis. Para el caso de la VHS, sus valores fueron categorizados como normales o alterados, y dichos datos, al igual que la variable sexo (variables cualitativas), fueron presentados en forma de frecuencia absoluta y relativa para los grupos casos y control.

Los valores de los exámenes de laboratorio inmunológico de FR, ANA y ENA se describieron en forma categorizada como normales o alterados (variables cualitativas) según los parámetros establecidos y se describieron sus frecuencias absolutas y relativas para los grupos casos y control.

Además, los exámenes de FR, ANA y ENA se agruparon en una sola variable denominada “exámenes inmunológicos”, la cual se describió en forma categorizada como normal o alterada, considerando como valor positivo el hecho de presentar alterado al menos uno de los exámenes (FR, ANA o ENA). Se presentaron las frecuencias absolutas y relativas de exámenes alterados entre los grupos casos y control.

Con el fin de comparar las variables de exámenes de laboratorio, su asociación fue establecida mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher. Para todas las pruebas se adoptó un nivel de confianza del 95%, considerando estadísticamente significativos los valores $p<0,05$. En el proceso de análisis estadístico se utilizó el software OpenEpi. En la tabla 3 se resumen las variables y los estadísticos usados en la investigación (Tabla 3).

Tabla 3. Variables utilizadas en la investigación

Variables	**Tipo**	**Estadísticos descriptivos**	**Test de asociación usado**
Edad	Cuantitativa	Media, desviación estándar, mediana, percentiles 25 y 75	-
Sexo	Cualitativa	Media, desviación estándar	χ^2
Recuento de leucocitos	Cualitativa (categórica)	Frecuencia absoluta y relativa	Prueba exacta de Fisher
VHS	Cualitativa (categórica)	Frecuencia absoluta y relativa	χ^2
FR	Cualitativa (categórica)	Frecuencia absoluta y relativa	Prueba exacta de Fisher
ANA	Cualitativa (categórica)	Frecuencia absoluta y relativa	χ^2
ENA	Cualitativa (categórica)	Frecuencia absoluta y relativa	Prueba exacta de Fisher
Exámenes inmunológicos	Cualitativa (categórica)	Frecuencia absoluta y relativa	χ^2

VHS: velocidad de hemosedimentación; FR: factor reumatoideo; ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo; χ^2: Chi cuadrado de Pearson.

5. RESULTADOS

5.1 Muestra

El estudio consideró un total de 155 sujetos, 77 pacientes del grupo casos y de 78 pacientes del grupo control. Del grupo casos, 6 pacientes fueron excluidos por no contar con alguno o más de los exámenes de laboratorio pertinentes a la investigación. Del grupo control, 8 pacientes fueron excluidos por no realizarse los exámenes de laboratorio hasta la fecha en que finalizó la investigación o bien por no contar con alguno o más de los exámenes de laboratorio pertinentes a la investigación. La muestra quedó entonces constituida por 71 pacientes en el grupo casos y 70 pacientes en el grupo control.

Los grupos casos y control serán descritos a continuación en relación con edad, sexo, recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA.

5.2 Caracterización de la muestra de acuerdo con edad y sexo

Se describe la muestra en términos de edad (Tabla 4), sexo (Tabla 5) y relación entre edad y sexo (Tabla 6) de los pacientes de los grupos casos y control.

Tabla 4. Edad de los pacientes de la muestra (años)

Grupo	Promedio	DE	Mediana	P25	P75
Casos	12,3	± 3,1	13	11	14,5
Control	7,8	± 3,4	8	6	10

DE: Desviación estándar; P: percentil. Valores aproximados a la décima.

Existen diferencias en promedio, mediana y percentiles 25 y 75 de los grupos, siendo mayor para el grupo casos que para el grupo control.

Tabla 5. Sexo de los pacientes

	Casos		Control		
Sexo	**n**	**%**	**n**	**%**	**p-valor (χ^2)**
Femenino	27	38	32	46	
Masculino	44	62	38	54	0,18
Total	71	100	70	100	

n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa, aproximada a la unidad; p: valor de probabilidad, aproximado a la centésima; χ^2: Test Chi cuadrado de Pearson con 1 grado de libertad.

Existe una mayor frecuencia de individuos del sexo masculino en ambos grupos, sin embargo, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 6. Edad según sexo

	Casos		Control	
Sexo	**Promedio**	**DE**	**Promedio**	**DE**
Femenino	12,6	± 3,7	8,1	± 3,5
Masculino	12,1	± 2,6	7,6	± 3,3

DE: Desviación estándar. Valores aproximados a la décima.

Los individuos del sexo femenino tuvieron una edad promedio mayor que los del sexo masculino, en ambos grupos, y la diferencia entre dichos promedios fue menor a 1 año.

5.3 Resultados de recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA

Las tablas presentadas a continuación muestran las frecuencias absolutas y relativas de individuos de los grupos casos y control, según sus resultados en los exámenes de laboratorio: recuento de leucocitos (Tabla 7), VHS (Tabla 8), FR (Tabla 9), ANA (Tabla 10) y ENA (Tabla 11), siendo estos últimos tres exámenes agrupados en la variable “exámenes inmunológicos” (Tabla 12).

Tabla 7. Recuento de leucocitos

Grupo	Leucopenia n (%)	Recuento normal n (%)	Leucocitosis n (%)	Total	p-valor (EF)
Casos	3 (4,2%)	67 (94,4%)	1 (1,4%)	71	
Control	1 (1,4%)	66 (94,3%)	3 (4,3%)	70	0,32
Total	**4**	**133**	**4**	**141**	

n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa, aproximada a la décima; Valores porcentuales aproximados a la décima; p: valor de probabilidad, aproximado a la centésima; EF: Prueba exacta de Fisher con 1 grado de libertad entre frecuencia de individuos con y sin leucopenia (recuento normal + leucocitosis).

El grupo casos presentó mayor frecuencia de individuos con leucopenia y el grupo control mayor frecuencia de individuos con leucocitosis, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas entre la frecuencia de individuos con y sin leucopenia de ambos grupos.

Tabla 8. Valores de velocidad de hemosedimentación (VHS)

Grupo	Aumentado n (%)	Normal n (%)	Total	p-valor (χ^2)
Casos	3 (4%)	68 (96%)	71	
Control	10 (14%)	60 (86%)	70	0,02*
Total	**13**	**128**	**141**	

*n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa, aproximada a la unidad; p: valor de probabilidad, aproximado a la centésima; χ^2: Test Chi cuadrado de Pearson con 1 grado de libertad. *p<0,05.*

Existe una mayor frecuencia de individuos con VHS aumentado en el grupo control que en el grupo casos, en forma estadísticamente significativa de acuerdo con la prueba de Chi cuadrado.

Tabla 9. Valores de factor reumatoideo (FR)

Grupo	**Positivo n (%)**	**Negativo n (%)**	**Total**	**p-valor (EF)**
Casos	2 (3%)	69 (97%)	71	
Control	0 (0%)	70 (100%)	70	0,25
Total	**2**	**139**	**141**	

n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa, aproximada a la unidad; p: valor de probabilidad, aproximado a la centésima; EF: Prueba exacta de Fisher con 1 grado de libertad.

Existen individuos con valores positivos para FR en el grupo casos, mientras que en el grupo control no hubo ninguno, no obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 10. Valores de anticuerpos antinucleares (ANA)

Grupo	**Positivo n (%)**	**Negativo n (%)**	**Total**	**p-valor (χ^2)**
Casos	8 (11%)	63 (89%)	71	
Control	3 (4%)	67 (96%)	70	0,06
Total	**11**	**130**	**141**	

n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa, aproximada a la unidad; p: valor de probabilidad, aproximado a la centésima; χ^2: Test Chi cuadrado de Pearson con 1 grado de libertad.

Existe una mayor frecuencia de individuos con ANA positivo en el grupo casos que en el grupo control, sin embargo, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de individuos con ANA positivo entre ambos grupos.

Tabla 11. Valores de anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA)

Grupo	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Total	p-valor (EF)
Casos	2 (3%)	69 (97%)	71	
Control	3 (4%)	67 (96%)	70	0,49
Total	**5**	**136**	**141**	

n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa, aproximada a la unidad; p: valor de probabilidad. EF: Prueba exacta de Fisher con 1 grado de libertad.

Existe una mayor frecuencia de individuos con ENA positivo en el grupo control que en el grupo casos, sin diferencias estadísticamente significativas. De los pacientes con ENA positivo, 1 del grupo casos y 1 del grupo control presentaron valores positivos para anti-Ro. Ningún paciente presentó valores positivos de anti-La.

Tabla 12. Exámenes inmunológicos (FR, ANA y ENA)

Grupo	Alterados n (%)	Normales n (%)	Total	p-valor (χ^2)
Casos	10 (14%)	61 (86%)	71	
Control	5 (7%)	65 (93%)	70	0,09
Total	**15**	**126**	**141**	

n: frecuencia absoluta; %: frecuencia relativa, aproximada a la unidad; p: valor de probabilidad, aproximado a la centésima. χ^2: Test Chi cuadrado de Pearson con 1 grado de libertad.

La frecuencia de individuos con exámenes inmunológicos alterados, es decir, con resultados positivos en los exámenes de FR, ANA o ENA, es mayor en el grupo casos que en el grupo control, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Catorce pacientes con exámenes inmunológicos alterados fueron derivados al servicio de reumatología infantil del Hospital San Juan de Dios (fue imposible volver a contactar a uno

de los pacientes del grupo control). Cuatro pacientes del grupo control con exámenes inmunológicos alterados están actualmente estudio, hasta enero del 2020 no se ha descartado ni confirmado compromiso autoinmune en ninguno de ellos. De los 10 pacientes del grupo casos con exámenes inmunológicos alterados, 2 fueron diagnosticados con síndrome de Sjögren infantil y uno con síndrome de Sjögren adulto, puesto que al momento del diagnóstico tenía más de 16 años. El perfil de exámenes de laboratorio de estos 3 pacientes se detalla a continuación (Tabla 13).

Tabla 13. Exámenes de laboratorio de pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren

Paciente	**Edad al tomarse exámenes**	**Sexo**	**Recuento de leucocitos**	**VHS**	**FR**	**ANA**	**ENA**
PCRI32	11	F	Normal	Normal	-	+	-
PCRI70*	16	M	Normal	Normal	+	+	+
PCRI71	4	F	Normal	Normal	-	+	-

PCRI##: código utilizado para anonimizar a los pacientes del grupo casos.

**: paciente diagnosticado >16 años; "+": valor positivo; "-": valor negativo;*

Ningún paciente diagnosticado con síndrome de Sjögren tuvo alteraciones en recuento de leucocitos ni en VHS. Dos pacientes tuvieron valores positivos solamente para ANA y el tercero tuvo valores positivos para los 3 exámenes inmunológicos (FR, ANA y ENA).

6. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue comparar resultados en exámenes de laboratorio de recuento de leucocitos, VHS, FR, ANA y ENA entre un grupo de pacientes con parotiditis crónica recurrente infantil y un grupo control de pacientes atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre los años 2008 y 2019.

De 77 pacientes con PCRI, 71 cumplieron con los criterios de inclusión, y de 78 pacientes candidatos a participar en el grupo control, 70 cumplieron con los criterios de inclusión. La muestra quedó entonces constituida por 141 pacientes, de los cuales 71 correspondieron al grupo casos y 70 al grupo control.

6.1 Edad y sexo

Las diferencias de los grupos casos y control en cuanto a edad y sexo, no representarían un problema al establecer comparaciones entre ellos, según los parámetros de laboratorio evaluados en el estudio.

Respecto al recuento de leucocitos, si bien se ha reportado que se producen diferencias en relación a edad y sexo en donde el recuento de leucocitos es significativamente mayor en menores de 6 años y mayor en personas de sexo femenino entre 12-24 años, dichas variaciones no sobrepasan los rangos de normalidad establecidos para el examen (McGrath y cols, 1982).

Respecto a la VHS, existen diferencias producidas por edad y sexo, determinando distintos valores de normalidad en los niños pasados los 12 años, y la necesidad de realizar un ajuste matemático en el caso de adolescentes en la pubertad (Long y Vodzak, 2012), sin embargo, esto no habría afectado la categorización de los valores de esta investigación, puesto que el laboratorio del Hospital San Juan de Dios ya establece diferencias en el rango de normalidad para el examen.

De forma similar, las diferencias en edad y sexo no afectarían la comparación de los grupos en cuanto a FR y ANA. Si bien la sensibilidad y especificidad de estos exámenes es diferente al comparar población infantil y adulta, la literatura científica consultada no menciona diferencias al comparar niños de distintas edades, como es el caso de la presente investigación (Campos, 2013).

Respecto a ENA no se encontró evidencia al respecto, por lo cual no podemos afirmar ni tampoco negar que las diferencias en edad y sexo de los grupos casos y control puedan tener algún efecto sobre los resultados del estudio en relación con ENA.

Considerando lo expuesto, no se verían afectadas las conclusiones del estudio por las diferencias en edad y sexo de los pacientes de los grupos casos y control, según la evidencia científica encontrada.

A continuación se procederá a justificar la evaluación de los exámenes de laboratorio y luego discutir las diferencias en los resultados entre los grupos casos y control.

6.2 Recuento de leucocitos y velocidad de hemosedimentación (VHS)

El recuento de leucocitos y la VHS son exámenes inespecíficos (Long y Vodzak, 2012; Siemons y cols, 2014; Kabat y cols, 2017), no obstante, un estudio reportó que el 80% de 50 pacientes con SSI presentaban leucopenia o VHS aumentada (Houghton y cols, 2005). Por esta razón, se justifica que la leucopenia y la VHS aumentada sean los criterios hematológicos postulados por Bartunkova para el diagnóstico de SSI (Tabla 1) (Bartunkova y cols, 1999). Por su parte la leucopenia ha sido reportada frecuentemente en pacientes con SSI (Ostuni y cols, 1996; Houghton y cols, 2005) e incluso se ha propuesto que sería la manifestación extraglandular más frecuente del SSI (Flaitz, 2001).

En el presente estudio existió una mayor frecuencia de individuos con leucopenia en el grupo con PCRI (4,2%), sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas

(Tabla 7). Hasta nuestro conocimiento, no existen reportes en la literatura que relacionen a la PCRI con leucopenia.

Por otra parte, solo 1 paciente (1,4%) del grupo casos presentó leucocitosis (Tabla 7), lo cual es similar a lo reportado por Ericson y Capaccio, quienes no encontraron alteraciones en el recuento de leucocitos (Ericson y cols, 1991; Capaccio y cols, 2012), pero diferente a lo reportado por el estudio de Saarinen, donde se menciona una frecuencia de leucocitosis de 27% en pacientes con PCRI (Saarinen y cols, 2013). No obstante, cabe mencionar que en el estudio de Saarinen se tomaron los exámenes durante los episodios de recurrencia de la PCRI (Saarinen y cols, 2013), lo cual podría explicar las diferencias. Este hecho sugiere que estandarizar el momento de la toma de los exámenes podría ser beneficioso para discriminar entre los resultados de exámenes durante las recurrencias y durante los períodos asintomáticos.

En el grupo control hubo 4 pacientes con recuento de leucocitos alterado: 3 con leucocitosis (Tabla 7), lo cual podría explicarse porque presentaban hiperplasia amigdalina y cursaban con episodios recurrentes de amigdalitis, y 1 con leucopenia en cuyo registro clínico no había información que pudiera justificar dicha alteración (resultados no presentados).

El síndrome de Sjögren se caracteriza por una infiltración linfocitaria en los órganos involucrados e hiperactividad policlonal de las células B. Esto se ve reflejado en anormalidades humorales como aumento en la VHS (Vivino y cols, 2019).

En esta investigación, la frecuencia de individuos con VHS aumentada fue significativamente mayor en el grupo control (Tabla 8), lo cual puede explicarse por los diagnósticos preoperatorios que presentaban estos pacientes, que en 7 casos fue de hiperplasia adenoamigdalina o hiperplasia amigdalina, y en el resto de los casos granuloma periférico de células gigantes y otitis media crónica, patologías que cursan con un componente inflamatorio importante y por ende pueden producir aumento en la VHS (El-Nashar y cols, 2015; Vasconcelos y cols, 2013; Higgins y cols, 2018).

En el grupo casos se evidenciaron solamente 3 casos con VHS aumentada (Tabla 8), lo cual concuerda con lo reportado por en la literatura sobre la baja o nula frecuencia de VHS aumentado en pacientes con PCRI (Ericson y cols, 1991; Leerdam y cols, 2005; Capaccio y cols, 2012).

En los siguientes párrafos, se discutirán los resultados de los exámenes inmunológicos: FR, ANA y ENA por separado y de forma agrupada, así como también el perfil de exámenes de los pacientes diagnosticados con SSI.

6.3 Factor reumatoideo (FR)

El FR es uno de los exámenes de laboratorio inmunológico presente en los criterios diagnósticos para SSI de Bartunkova. Esto se justifica porque se ha reportado una prevalencia de 61-73% de pacientes con SSI con valores positivos de FR (Nikitakis y cols, 2003; Yokogawa y cols, 2016).

En la presente investigación hubo 2 pacientes (3%) con valores positivos de FR en el grupo casos y ninguno en el grupo control (Tabla 9). Este resultado contrasta a los reportes de Ericson y cols. y Capaccio y cols., en los cuales ninguno de sus pacientes con PCRI tuvo valores positivos para FR (Ericson y cols, 1991; Capaccio y cols, 2012), no obstante, es similar al reportado por Hara y cols., en el cual 3 de 59 pacientes (5%) tuvieron valores positivos para FR, y menor, en forma relativa, al reportado por Leerdam y cols., donde 1 de 13 (7,7%) pacientes tuvo valores positivos para FR (Hara y cols, 1992; Leerdam y cols, 2005).

De los pacientes con FR positivo del presente estudio, 1 de ellos presentó FR positivo de forma aislada y no presentaba compromiso autoinmune de acuerdo a la evaluación realizada por el servicio de reumatología infantil de Hospital San Juan de Dios. La alteración en su examen puede explicarse porque es posible encontrar valores positivos de FR en personas sanas o bien con infecciones virales (Ingegnoli y cols, 2013).

6.4 Anticuerpos antinucleares (ANA)

La literatura científica evidencia que un 73-96% de pacientes con SSI presentan valores positivos para ANA (Nikitakis y cols, 2003; Yokogawa y cols, 2016), esto justifica que el hallazgo de valores altos de ANA forme parte de los criterios de Bartunkova para el diagnóstico de SSI (Bartunkova y cols, 1999).

En el presente estudio, la frecuencia de individuos con valores positivos en el grupo casos (11%) fue mayor que en el grupo control (4%) (Tabla 10). Este resultado del grupo casos es menor al 23% reportado por Leerdam y cols. y al 20% reportado por Hara y cols., y mayor al de los estudios de Ericson y cols., Capaccio y cols. y Papadopoulou-Alataki y cols., quienes no encontraron valores alterados en sus reportes de 20, 14 y 23 pacientes respectivamente. Esto podría explicarse por diferencias en la forma de diagnosticar la PCRI, ya que no existe consenso, y solo Hara menciona explícitamente cómo éste fue realizado. También es posible que haya variado la técnica de laboratorio usada para determinar los valores de ANA, ya que tanto Ericson como Hara utilizaron inmunofluorescencia indirecta, mientras que ni Capaccio ni Papadopoulou-Alataki lo mencionan en sus estudios (Ericson y cols, 1991; Hara y cols, 1992; Leerdam y cols, 2005; Capaccio y cols, 2012; Papadopoulou-Alataki y cols, 2015).

Por su parte, 3 pacientes (4%) del grupo control tuvieron valores positivos para ANA (Tabla 10), lo cual se puede explicar porque es un examen con baja especificidad (Malleson y cols, 2010) y se ha descrito que hasta un 5% de los pacientes sanos podría tener valores positivos de ANA (Craig y cols, 1999). También se ha sugerido que debiera solicitarse el examen de ANA siempre y cuando exista un cuadro clínico que lo justifique y no en forma de tamizaje, puesto que el examen alterado por sí solo no tendría valor diagnóstico (Malleson y cols, 2010);(Grygiel-Gorniak y cols, 2018).

6.5 Anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (ENA)

La detección de ENA forma parte de los criterios de Bartunkova para el diagnóstico de SSI, dado que valores positivos para anti-Ro o anti-La (ENA) están presentes en un 72-85% de los pacientes con SSI (Nikitakis y cols, 2003; Yokogawa y cols, 2016).

En este trabajo de investigación, 2 pacientes del grupo casos (3%) tuvieron valores positivos para ENA (Tabla 11). Esta frecuencia es menor al 7,7% reportado por Leerdam y cols., y al 5% reportado por Hara y cols., y mayor a la de los estudios de Capaccio y cols. y Papadopoulou-Alataki y cols., donde ninguno de los pacientes tuvo valores positivos para anti-Ro y anti-La (ENA) (Hara y cols, 1992; Leerdam y cols, 2005; Capaccio y cols, 2012; Papadopoulou-Alataki y cols, 2015).

Para nuestra sorpresa, existió una mayor frecuencia de individuos con valores positivos para ENA en el grupo control (4%) (Tabla 11), sin embargo este resultado debe interpretarse con cautela puesto que de los 3 individuos con ENA positivo, solo 1 presentó ANA positivo en forma concomitante, lo cual es muy infrecuente, dado que los ENA corresponden a un subgrupo de anticuerpos de ANA (Phan y cols, 2002).

6.6 Exámenes inmunológicos (FR, ANA y ENA)

En total, la frecuencia de individuos con exámenes inmunológicos alterados (FR o ANA o ENA) fue el doble en el grupo casos (14%) respecto al grupo control (Tabla 12). Este resultado es menor al 20% reportado por Hara y cols., quienes evaluaron los mismos exámenes en pacientes con PCRI (Hara y cols, 1992). Los pacientes con exámenes inmunológicos alterados fueron derivados para evaluación al servicio de reumatología infantil del Hospital San Juan de Dios.

6.7 Pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren

Del grupo casos, 2 pacientes fueron diagnosticados con SSI y 1 con SS adulto (ya que al momento del diagnóstico su edad mayor a 16 años) lo cual corresponde al 4% de estos. Este valor es muy similar al 5% (3/59) de casos diagnosticados con SSI del estudio de Hara y cols. (Hara y cols, 1992). Ambas pacientes diagnosticadas con SSI pertenecían al sexo femenino y el paciente diagnosticado con SS en edad adulta era del sexo masculino (Tabla 13). Esto es similar a lo reportado en la literatura, que evidencia que el SSI es más frecuente en el sexo femenino (Nikitakis y cols; 2003; Yokogawa y cols, 2016; Means y cols, 2017).

Respecto a los exámenes de laboratorio, ninguno presentó leucopenia ni aumento en VHS (Tabla 13), por lo tanto no cumplieron con los criterios hematológicos propuestos para el diagnóstico de SSI (Bartunkova y cols, 1999). Todos tuvieron valores positivos para ANA, y en este punto es importante mencionar que si bien el criterio diagnóstico de Bartunkova exige valores altos de ANA (Bartunkova y cols, 1999), una de las pacientes presentó un valor positivo apenas por sobre el rango normal (23 UI en tamizaje de ANA con ELISA; valor normal: 0-20 UI). De los pacientes con ANA positivo, 2 presentaron exclusivamente valores positivos para ANA y el tercero presentó valores positivos para FR, ANA y ENA (Tabla 13). Esto es diferente a lo reportado por Hara y cols., puesto que la totalidad de sus pacientes presentaron valores positivos para FR, ANA y ENA. Esto se explica porque al igual que la presentación clínica, el perfil de exámenes de laboratorio de pacientes con SSI es heterogéneo (Houghton y cols, 2005). Se requeriría una muestra más grande de pacientes con SSI para obtener mayores conclusiones respecto a su perfil de exámenes de laboratorio.

6.8 Rechazo de la hipótesis, limitaciones y perspectivas futuras de la investigación

A la luz de los resultados obtenidos, se rechaza la hipótesis de la investigación, puesto que la frecuencia de individuos con leucopenia, aumento en VHS y exámenes inmunológicos alterados (FR, ANA y ENA) no fue mayor, en forma estadísticamente significativa, en el grupo casos que en el grupo control.

Posiblemente influyó en el rechazo de la hipótesis el momento de la toma de exámenes de los pacientes del grupo casos, lo cual sería una limitante de la presente investigación, puesto que se ha reportado que los valores de los exámenes de laboratorio pueden variar durante los episodios de recurrencia de la PCRI. Estudios futuros podrían estandarizar y protocolizar el momento de la toma de muestras con la finalidad de estudiar estas diferencias (Saarinen y cols, 2013; de Luca y cols, 2017).

Para aumentar la probabilidad de obtener resultados estadísticamente significativos, podría considerarse aumentar el tamaño muestral mediante el desarrollo de una investigación multicéntrica.

Por otra parte, el hecho de realizar la comparación de los casos con un grupo control que incluía casos con patologías inflamatorias o infecciosas (que correspondían a la indicación quirúrgica) aumentó la probabilidad de presentar alteraciones en exámenes de laboratorio. De todas formas, cabe destacar que sería muy complejo someter a venopunción a pacientes sanos sin una justificación ética considerable.

6.9 Implicancias clínicas

Si bien el número de pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren es acotado, esta investigación tiene importantes implicancias clínicas, ya que confirma que se debe sospechar de esta patología autoinmune en los pacientes con PCRI. De este modo, se justifica la solicitud de exámenes de laboratorio inmunológico a este grupo de pacientes y la derivación a reumatología infantil de aquellos casos con resultados alterados, con la finalidad de realizar un estudio clínico acabado para la pesquisa de SSI, puesto que los exámenes inmunológicos pueden resultar alterados en pacientes sin enfermedades autoinmunes, con infecciones o incluso en pacientes sanos. Lo anterior ha sido reportado en la literatura científica (Malleson y cols, 2010; Ingegnoli y cols, 2013) y confirmado con pacientes del grupo control de este trabajo de investigación.

Finalmente, es importante mencionar que la investigación y el manejo clínico con respecto a la PCRI y el SSI, se verían beneficiados positivamente si se estandarizaran los criterios diagnósticos para PCRI, y si se diera a conocer en mayor medida la relación existente entre esta patología y el SSI, sobre todo a los profesionales de la salud que tratan la PCRI: odontólogos, patólogos orales, cirujanos maxilofaciales y otorrinolaringólogos.

7. CONCLUSIONES

Hubo diferencias en el promedio de edad y en la distribución por sexo de los pacientes de los grupos casos y control, las que no deberían afectar las comparaciones según los parámetros estudiados.

Los pacientes del grupo control presentaron una mayor frecuencia de individuos con VHS aumentada, lo cual confirma que este examen es inespecífico.

El grupo casos presentó mayor frecuencia de individuos con leucopenia y exámenes inmunológicos alterados (FR, ANA y ENA), sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas.

Tres pacientes del grupo casos, que presentaban exámenes inmunológicos alterados, fueron diagnosticados con síndrome de Sjögren (2 de tipo infantil y 1 en edad adulta) en el servicio de reumatología infantil del Hospital San Juan de Dios, donde reciben tratamiento especializado y control.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bartůnková J, Sediva A, Vencovský J, Tesar V. (1999). Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 17:381-386.

Basheer A, Khan EA, Hashmi T, Khan RA, Ahmad A. (2019). Recurrent aseptic meningitis: A rare clinical presentation of Sjogren's syndrome. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 69:1547-1549.

Baurmash HD. (2004). Chronic recurrent parotitis: a closer look at its origin, diagnosis, and management. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 62:1010-1018.

Bogdanović R, Basta-Jovanović G, Putnik J, Stajić N, Paripović A. (2013). Renal involvement in primary Sjogren syndrome of childhood: case report and literature review. *Modern Rheumatology*. 23:182-189.

Bulnes M, Donoso F, Cornejo M. (2018). Comparación entre pacientes con parotiditis crónica recurrente infantil y pacientes pediátricos sanos sistémicamente en base exámenes de factor reumatoideo y tamizaje de ANA y ENA, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre los años 2008 y 2017. Santiago, 2018.

Campos SR. (2013). Pruebas de laboratorio en reumatología pediátrica. *Anales de Pediatría Continuada*. 11:162-166.

Canzi P, Occhini A, Pagella F, Marchal F, Benazzo M. (2013). Sialendoscopy in juvenile recurrent parotitis: a review of the literature. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 33:367-373.

Capaccio P, Sigismund PE, Luca N, Marchisio P, Pignataro L. (2012). Modern management of juvenile recurrent parotitis. *The Journal of Laryngology and Otology.* 126:1254-1260.

Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, Kurugoglu S, Erdamar S, Bagci O, Arisoy N. (2007). A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature. *Clinical Pediatrics*. 46:738-742.

Collado P, Kelada A, Cámara M, Zeft A, Flagg, A. (2018). Extranodal marginal zone B cell lymphoma: An unexpected complication in children with Sjögren's syndrome. *Reumatologia Clinica*. 14:227-229.

Craig WY, Ledue TB, Johnson AM, Ritchie RF. (1999). The distribution of antinuclear antibody titers in" normal" children and adults. *The Journal of Rheumatology*. 26:914-919.

De Luca R, Colella G, D'Amato S, Tartaro G. (2017). Juvenile Recurrent Parotitis: Could be a Primary Pediatric Sjogren Syndrome. *SM Otolaryngology*. 1:1013-1017.

Donoso F, Gutiérrez R, Ortiz R, Osorio G, Landaeta M. (2017). Parotiditis crónica recurrente infantil: una revisión actualizada de la literatura. *Revista Chilena de Pediatría*. 88:677-685.

Drosos AA, Tsiakou EK, Tsifetaki N, Politi EN, Siamopoulou-Mavridou A. (1997). Subgroups of primary Sjögren's syndrome. Sjögren's syndrome in male and paediatric Greek patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 56:333-335.

El-Nashar MM, Oraby MA, El Hamed OAA. (2015). Echocardiographic Evaluation of Cardiac Functions in Children with Chronic Adenotonsillar Hypertrophy. *Journal of Pediatrics and Neonatal Care*. 2:7-13.

Ericson S, Zetterlund B, Öhman J. (1991). Recurrent parotitis and sialectasis in childhood: clinical, radiologic, immunologic, bacteriologic, and histologic study. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 100:527-535.

Flaitz CM. (2001). Parotitis as the initial sign of juvenile Sjogren's syndrome. *Pediatric Dentistry*. 23:140-142.

Garavello W, Redaelli M, Galluzzi F, Pignataro L. (2018). Juvenile recurrent parotitis: a systematic review of treatment studies. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*.112:151-157.

Ghannam MG, Singh P. (2019). Anatomy, Head and Neck, Salivary Glands. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538325/ (acceso 21/11/2019)

Grygiel-Górniak B, Rogacka N, Puszczewicz M. (2018). Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases–diagnostic and clinical implications. *Reumatologia*. 56:243-248.

Hara T, Nagata M, Mizuno Y, Ura Y, Matsuo M, Ueda K. (1992). Recurrent parotid swelling in children: clinical features useful for differential diagnosis of Sjögren's syndrome. *Acta Paediatrica.* 81:547-549.

Higgins TS. (2018). Otitis media with effusion workup. https://emedicine.medscape.com/article/858990-workup (acceso 20/11/2019)

Houghton K, Malleson P, Cabral D, Petty R, Tucker L. (2005). Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?. *The Journal of Rheumatology*. 32:2225-2232.

Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. (2013). Rheumatoid factors: clinical applications. *Disease Markers*. 35:727-734.

Iro H, Zenk J. (2014). Salivary gland diseases in children. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 13:1-30.

Johnson S, Hulton SA, Brundler MA, Moss C, Huissoon A, Taylor CM. (2007). End-stage renal failure in adolescence with Sjögren's syndrome autoantibodies SSA and SSB. *Pediatric Nephrology*. 22:1793-1797

Kabat GC, Kim MY, Manson JE, Lessin L, Lin J, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE. (2017). White blood cell count and total and cause-specific mortality in the Women's Health Initiative. *American Journal of Epidemiology*. 186:63-72.

Kashiwagi Y, Hatsushika T, Tsutsumi N, Go S, Nishimata S, Kawashima H. (2017). Gastrointestinal and liver lesions in primary childhood Sjögren syndrome. *Clinical Rheumatology*. 36:1433-1435.

Katz P. (2012). Treatment of juvenile recurrent parotitis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 42:1087-1091.

Kessler AT, Bhatt AA. (2018). Review of the Major and Minor Salivary Glands, Part 1: Anatomy, Infectious, and Inflammatory Processes. *Journal of Clinical Imaging Science*. 8:47-54.

Kumon K, Satake A, Mizumoto M, Kobayashi I, Ishikawa N. (2000). A case of sensory neuropathy associated with childhood Sjögren syndrome. *European Journal of Pediatrics*. 159:630.

Ladino M, Gasitulli A, Campos X. (2015). Síndrome de Sjögren: Caso clínico. *Revista Chilena de Pediatría*. 86:47-51.

Landaeta M, Giglio MS, Ulloa MT, Martínez MJ, Pinto ME. (2003). Clinical, microbiological aetiology and therapeutic aspects in infantile chronic recurrent parotitis (PCRI). *Revista Chilena de Pediatría*. 74:269-276.

Leerdam, CM, Martin HCO, Isaacs D. (2005). Recurrent parotitis of childhood. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 41:631-634.

Long SS, Vodzak J. (2018). Laboratory manifestations of infectious diseases. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. *Elsevier*. 1447-1459.

Malleson PN, Mackinnon MJ, Sailer-Hoeck M, Spencer CH. (2010). Review for the generalist: The antinuclear antibody test in children-When to use it and what to do with a positive titer. *Pediatric Rheumatology*. 8:27-32.

Martínez J, Donoso F, Cornejo M. (2018). Comparación del recuento de leucocitos y velocidad de sedimentación entre pacientes con parotiditis crónica recurrente infantil y pacientes infantes y adolescentes sistémicamente sanos, atendidos en el Hospital San Juan de Dios entre los años 2008 y 2017. Santiago, 2018.

McGrath CR, Hitchcock DC, van Assendelft OW. (1982). Total white blood cell counts for persons ages 1-74 years with differential leukocyte counts for adults ages 25-74 years: United States, 1971-75. *Vital and Health Statistics. Series 11, Data from the National Health Survey*. 220:1-44.

Means C, Aldape MA, King E. (2017). Pediatric primary Sjögren syndrome presenting with bilateral ranulas: A case report and systematic review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 101:11-19.

Nahlieli O, Shacham R, Shlesinger M, Eliav E. (2004). Juvenile recurrent parotitis: a new method of diagnosis and treatment. *Pediatrics.* 114:9-12.

Nation J, Panuganti B, Manteghi A, Pransky S. (2019). Pediatric Sialendoscopy for Recurrent Salivary Gland Swelling: Workup, Findings, and Outcomes. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 128:338-344.

Nikitakis NG, Rivera H, Lariccia C, Papadimitriou JC, Sauk JJ. (2003). Primary Sjögren syndrome in childhood: report of a case and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 96:42-47.

Ostuni, PA, Ianniello A, Sfriso P, Mazzola G, Andretta M, Gambari PF. (1996). Juvenile onset of primary Sjögren's syndrome: report of 10 cases. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 14:689-693.

Papadopoulou-Alataki E, Chatziavramidis A, Vampertzi O, Alataki S, Konstantinidis I. (2015). Evaluation and management of juvenile recurrent parotitis in children from northern Greece. *Hippokratia*. 19:356-359.

Phan TG, Wong RC, Adelstein S. (2002). Autoantibodies to extractable nuclear antigens: making detection and interpretation more meaningful. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 94:95-97.

Saarinen R, Kolho KL, Davidkin I, Pitkäranta A. (2013). The clinical picture of juvenile parotitis in a prospective setup. *Acta Paediatrica*. 102:177-181.

Shacham R, Droma EB, London D, Bar T, Nahlieli O. (2009). Long-term experience with endoscopic diagnosis and treatment of juvenile recurrent parotitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 67:162-167.

Siemons L, ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA. (2014). How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 15:368-374.

Tomar RPS, Vasudevan R, Kumar M, Gupta DK. (2014). Juvenile recurrent parotitis. *Medical Journal, Armed Forces India*. 70:83-84.

Tucci FM, Roma R, Bianchi A, De Vincentiis GC, Bianchi PM. (2019). Juvenile recurrent parotitis: diagnostic and therapeutic effectiveness of sialography. Retrospective study on 110 children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. (En prensa).

Vasconcelos, R. G., Vasconcelos, M. G., & Queiroz, L. M. G. (2013). Peripheral and central giant cell lesions: etiology, origin of giant cells, diagnosis and treatment. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 49:446-452.

Vinagre C, Martínez MJ, Avendaño LF, Landaeta M, Pinto ME. (2003). Virology of infantile chronic recurrent parotitis in Santiago de Chile. *Journal of Medical Virology*. 70:459-462.

Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, Chiorini JA (2019). Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical Immunology.* 203:81-121.

Wu S, Shi H, Cao N, Ye L, Yu C, Zheng, L. (2018). The correlation of immunologic derangement and juvenile recurrent parotitis: an investigation of the laboratory immunological observation. *Acta Oto-laryngologica*. 138:1112-1116.

Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. (2016). Features of childhood Sjögren's syndrome in comparison to adult Sjögren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 34:343-351.

9. ANEXOS

9.1 Aprobación de aspectos científicos del proyecto

FACULTAD
ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Santiago, enero 22 de 2016
DIFO Nº 0006/2016
Mat.: Revisión proyecto PRI-ODO

Señora
Dra. Francisca Donoso
Departamento de Cirugía
Presente

Estimada doctora Donoso:

Informo a usted que los aspectos científicos de su proyecto PRI-ODO "**PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**" han sido aprobados por el Comité Revisor DIFO. Sin embargo, el proyecto solo podrá iniciarse y ejecutarse una vez se asigne el código del Proyecto, para lo cual se deberán recepcionar en esta Dirección los certificados de aprobación de Comité de Bioseguridad de Campus Norte y Comité de Ética.

Sin otro particular, le saluda atentamente,

Dra. ANDREA PAULA-LIMA
Directora de Investigación(s)

UNIVERSIDAD DE CHILE
DIRECCION DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

APL-cfc

9.2 Acta de aprobación de protocolo de investigación

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA | COMITÉ ÉTICO CIENTIFICO

Ed-22 de noviembre 2016

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

INFORME 2016/18

PROTOCOLO DE ESTUDIO N°2016/26

1. **Acta de Aprobación de Proyecto, titulado: "PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS".**

2. **Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:**

Dr. Eduardo Fernández Presidente CEC	**Srta. Paulina Navarrete** Secretaria CEC	**Dr. Rodrigo Cabello** Miembro permanente CEC
Dr. Mauricio Baeza Miembro permanente CEC	**Sr. Roberto La Rosa** Miembro permanente CEC	**Dr. Paola Llanos** Miembro Alterno CEC

3. **Fecha de Aprobación: 24-10-2016**
4. **Titulo completo del proyecto:** "PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS".
5. **Investigador responsable:** Dra. Francisca Donoso
6. **Institución Patrocinante:** Facultad de Odontología – Universidad de Chile
7. **Documentación Revisada:**
   - Consentimiento Informado (CI) aprobado por CEC, con timbre y fecha de edición correspondiente, debidamente fechado y firmado por todos los involucrados.

8.- Fundamentación de la aprobación

Este proyecto es aprobado luego que se realizarán las modificaciones en relación a los siguientes aspectos éticos:

- Se cambia el formato del asentimiento informado, adaptando el lenguaje para ser comprendido por los niños a los que está dirigido.
- Se agrega el RUT del participante y se cambia la palabra apoderado por padre, madre o tutor legal.

Ed-22 de noviembre 2016

- En la sección de Costos económicos (página 24) se explica que los exámenes son parte del protocolo de estudio de todos los pacientes con parotiditis y que el copago del examen es de acuerdo al tramo Fonasa que tengan, independiente si van a participar o no en el proyecto de investigación.
- Se agrega la sección EXAMENES ALTERADOS en el consentimiento y asentimiento informado en donde se explica que se hace con los pacientes que tienen alteraciones en sus exámenes de sangre.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, ha aprobado el Protocolo del estudio titulado "PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS".

".

Dr. Eduardo Fernández G.
Presidente CEC

UNIVERSIDAD DE CHILE
COMITÉ DE ÉTICA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

C/c.: Investigador Principal y Secretaria C.E.C.

9.3 Consentimiento informado grupo casos

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROYECTO: **PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

Investigador principal:	**Francisca Donoso Hofer** **Profesor Asistente Universidad de Chile**
Sede del estudio:	**Servicio de Cirugía Máxilofacial, Hospital San Juan de Dios.**
Dirección:	**Av. Portales 3239, Santiago.**
Patrocinador:	**Facultad de Odontología, Universidad de chile.** **Hospital san juan de dios**

UNIVERSIDAD DE CHILE COMITÉ DE ETICA FACULTAD DE ODONTOLOGIA

INVITACION A PARTICIPAR: Lo estamos invitando a participar en el proyecto de investigación **PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS** debido a que para nosotros es muy importante el estudio de la posible relación entre la Parotiditis recurrente infantil (PCRI) y el Síndrome de Sjögren. Antes de participar, es necesario que usted, como padre/madre o tutor legal del participante, sea informado acerca de este estudio y resuelva todas las dudas que usted y su familia tengan al respecto. Ese proceso se conoce como CONSENTIMIENTO INFORMADO, el cual será llevado a cabo por el investigador responsable, los co-autores o los alumnos Tesistas de esta investigación. Una vez que haya comprendido la Investigación y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme este formulario.

OBJETIVO DE LA INVESTIGACION: Esta investigación tiene como objetivo determinar si existe una relación entre la Parotiditis recurrente Infantil y el Síndrome de Sjögren que es una enfermedad que afecta principalmente a las articulaciones del cuerpo. Se ha visto que algunos pacientes con parotiditis crónica infantil pudiesen tener Síndrome de Sjögren, pero es necesario hacer más estudios para comprobarlo. Esta enfermedad se puede diagnosticar con exámenes de sangre. El diagnostico precoz permite iniciar cuanto antes un tratamiento.

TIPO DE PROCEDIMIENTO: El participante no será sometido a ningún procedimiento extra, ya que todo es parte de la atención que el Servicio de Cirugía Maxilofacial debe otorgarle. El participante debe acudir al laboratorio donde se le sacará una muestra de sangre de una vena que está en el brazo. Posteriormente, la muestra de sangre es sometida a diversas pruebas para evaluar si existe Síndrome de Sjögren.

RIESGOS: El participante podrá presentar los riesgos propios de un procedimiento de toma de muestra de sangre como dolor al momento de la punción, moretón en la zona de punción, sin embargo, estas son consecuencias transitorias y se resuelven en un par de días.

COMPLICACIONES: El participante podría presentar complicaciones derivadas del proceso de toma de muestra de sangre como dolor en el sitio de punción, equimosis o hematoma en el sitio de punción. Sin embargo, estas complicaciones se resuelven de manera rápida y son transitorias.

COSTOS ECONOMICOS: Los procedimientos que se realizaran en este estudio son los mismos que se realizan como parte del protocolo de atención de TODOS los pacientes del Hospital con parotiditis crónica recurrente, y el costo está asociado a la previsión de salud que cada paciente tenga (FONASA). Participar en este estudio NO SIGINIFICA UN COSTO ECONOMICO EXTRA PARA USTED.

REMUNERACION: Ni el apoderado ni el participante recibirán pago alguno por participar en este estudio.

BENEFICIO DE LA INVESTIGACION: Acepte o no acepte ser parte del estudio, el paciente tendrá el beneficio de poder someterse al exámenes de sangre para saber si es que la Parotiditis crónica recurrente infantil es una manifestación de un síndrome llamado Síndrome de Sjögren que consiste en alteración de las articulaciones (dificultad para realizar movimientos, dolor al caminar, por ejemplo), alteración en la lubricación de los ojos (sensación de arena en los ojos, querato conjuntivitis) y alteración en la secreción de saliva (boca seca, parotiditis crónica, etc). Si usted acepta, los datos recabados del examen del paciente podrán ser utilizados para aumentar el conocimiento existente sobre la parotiditis crónica recurrente y el Síndrome de Sjögren, contribuyendo al tratamiento de otros pacientes.

EXAMENES ALTERADOS: En el caso de que cualquiera de los exámenes de sangre solicitados esté alterados, el participante será derivado al servicio de Reumatología pediátrica del Hospital para ser evaluado y para realizarse más exámenes. En caso de que el participante presente alguna enfermedad como Síndrome de Sjögren u otra enfermedad reumatológica o autoinmune será tratado en el servicio que corresponda dentro del Hospital.

PERMANENCIA EN EL ESTUDIO: La participación del paciente en el estudio es VOLUNTARIA, y se podrá retirarse de él, cuando usted lo estime conveniente, sin tener que dar ninguna explicación. Si usted quiere retirarse del estudio, puede seguir atendiéndose en el servicio de Cirugía Máxilofacial del Hospital San Juan de Dios sin ningún problema.

CONFIDENCIALIDAD: Toda la información derivada de su participación en este estudio, será manejada con **estricta confidencialidad**. Solamente el investigador responsable y los investigadores alternos (Francisca Donoso, María de los Ángeles Fernández y Mirtha Landaeta) tendrá acceso a la ficha de ingreso. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación no revelará el nombre o el RUT del paciente ya que se trabajará con un código asignado, ejemplo: Paciente 033-2013.

USOS POTENCIALES DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN: Los resultados de esta investigación podrán ser utilizados en tesis de pregrado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile para permitir la titulación de nuevos odontólogos. También podrían ser utilizados en publicaciones científicas de revistas especializadas a modo de contribuir con el conocimiento que se tiene sobre la parotiditis crónica recurrente y el Síndrome de Sjögren. Finalmente, pueden ser utilizados dentro del Hospital para generar protocolos de atención de los pacientes que presentan parotiditis crónica recurrente.

INFORMACION ADICIONAL: Existe una garantía de acceso a toda información nueva que sea relevante y que sea derivada de esta investigación. Si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de que su hijo (a) continúe en el estudio, usted será informado oportunamente.

DERECHOS DEL PARTICIPANTE: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. En caso de cualquier duda puede acudir personalmente al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital San Juan de Dios de Lunes a Viernes de 8.30 – 12.00 hrs o comunicarse el teléfono (2) 5741935 o al mail **frandonoso@u.uchile.cl** para gestionar una reunión con Francisca Donoso Hofer.

OTROS DERECHOS DEL PARTICIPANTE: En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con Comité de Ética científico de la Facultad de Odontología – Universidad de Chile, al correo electrónico: **cec.fouch@odontologia.uchile.cl**

CONCLUSIÓN: Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto **PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

NOMBRE DEL PARTICIPANTE: _____

RUT DEL PARTICIPANTE: _____- _____

NOMBRE MADRE, PADRE O TUTOR LEGAL: _____
RUT: _____- _____ FECHA: ____/_____/201__

FIRMA: _____

RELACION CON EL PARTICIPANTE: _____

Sección a llenar por el profesional que imparte el Consentimiento informado.

He explicado al Sr(a)_____ la naturaleza de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que conozco la normativa vigente proporcionada por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, para la realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

_____ Fecha: ____/_____/201___

FIRMA PROFESIONAL QUE IMPARTE CI

NOMBRE: _____ _____

RUT: _____ -- _____

UNIVERSIDAD DE CHILE
COMITÉ DE ETICA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

9.4 Asentimiento informado grupo casos

DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS DE 6 – 16 AÑOS

TÍTULO DEL PROYECTO: **PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

Investigador principal:	**Francisca Donoso Hofer** **Profesor Asistente Universidad de Chile**
Sede del estudio:	**Servicio de Cirugía Máxilofacial, Hospital San Juan de Dios.**
Dirección:	**Av. Portales 3239, Santiago.**
Patrocinador:	**Facultad de Odontología, Universidad de chile.** **Hospital san juan de dios**

UNIVERSIDAD DE CHILE * FACULTAD DE ODONTOLOGIA * COMITÉ DE ETICA

Hola mi nombre es Francisca Donoso Hofer y trabajo en el servicio de Cirugía Máxilo facial del Hospital San Juan de Dios y en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Actualmente en el hospital estamos realizando un estudio para conocer acerca de dos enfermedades que pueden afectar una glándula llamada parótida que produce parte de la saliva que hay en tu boca. Estas enfermedades son la Parotiditis Crónica Recurrente infantil y el Síndrome de Sjögren, y para ello queremos pedirte que nos ayudes. Como tú ya tienes parotiditis crónica recurrente juvenil, queremos saber si además tienes otra enfermedad que se llama Síndrome de Sjögren, ya que si la tienes, podemos atenderte a tiempo y darte el tratamiento que necesitas.

Puedes elegir si participar o no. Si no quieres participar, no importa, puedes seguir atendiéndote en el hospital igual que siempre. Hemos discutido esta investigación con tus padres/apoderado y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres/apoderado también tienen que aceptarlo.

Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo. Los encargados de darte la información en relación al estudio y a pedirte que firmes son los autores o los Tesistas de este trabajo.

OBJETIVO DE LA INVESTIGACION: Queremos saber si los pacientes que tienen parotiditis crónica recurrente infantil (como tu), también tienen otra enfermedad que se llama Síndrome de Sjögren que hace que tengas menos saliva en la boca y que te duelan algunas partes de tu cuerpo al jugar como las rodillas o los dedos de las manos. Para saber si tienes esta enfermedad, tienes que hacerte un examen de sangre que después se debe analizar. Esto lo hacemos para poder detectar la enfermedad a tiempo y poder comenzar el tratamiento lo antes posible.

PARTICIPANTES: Queremos que niños como tú, que tienen parotiditis crónica recurrente, que se atienden en el Hospital San Juan de Dios participen en este estudio

TIPO DE PROCEDIMIENTO: Lo que necesitamos es que te tomes un examen de sangre en el laboratorio del hospital. No es un examen doloroso, solo te sacan un poquito de sangre del brazo y esa sangre después la estudian. De todas maneras, hay que hacerte el examen, porque eres paciente del hospital y es parte del tratamiento. Si decides participar en el estudio, los resultados de tus exámenes se pueden utilizar para saber más del síndrome de Sjögren y de la parotiditis.

RIESGOS Y COMPLICACIONES: No es un procedimiento arriesgado, pero si, puede doler un poco, te puede salir un moretón y tal vez te moleste el brazo un par de días después, pero es algo que se pasa.

COSTOS ECONOMICOS: Los procedimientos que se realizaran en este estudio son los mismos que se realizan como parte del protocolo de atención de TODOS los pacientes del Hospital con parotiditis crónica recurrente, y el costo está asociado a la previsión de salud que cada paciente tenga (FONASA). Participar en este estudio NO SIGINIFICA UN COSTO ECONOMICO EXTRA PARA TI O TU FAMILIA.

REMUNERACION: Por participar en el estudio no te vamos a dar dinero o juguetes.

BENEFICIO DE LA INVESTIGACION: Acepte o no acepte ser parte del estudio, vas a poder saber si tienes síndrome de Sjögren u otra enfermedad a las articulaciones y de la saliva. Si aceptas participar en el estudio, los datos de tus exámenes podrán ser utilizados para aumentar el conocimiento existente sobre la parotiditis crónica recurrente y el Síndrome de Sjögren, ayudando a otros pacientes.

EXAMENES ALTERADOS: En el caso de que cualquiera de los exámenes de sangre solicitados esté alterados, te vamos a mandar inmediatamente al Doctor reumatólogo infantil para que te examine y te de él tratamiento que corresponde.

COMITÉ DE ETICA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA

PERMANENCIA EN EL ESTUDIO: Tu participación en el estudio es voluntaria, eso quiere decir que puedes salirte del estudio cuando tu o tus papás/apoderado quiera. Si te retiras del estudio, puedes seguir atendiéndose en el servicio de Cirugía Máxilofacial del Hospital San Juan de Dios sin ningún problema.

CONFIDENCIALIDAD: Tu nombre ni nada relacionado con tu identidad va a aparecer en el estudio. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación no revelará el nombre o el RUT del participante ya que se trabajará con un código asignado, ejemplo: Paciente 033-2013.

USOS POTENCIALES DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN: Los resultados de esta investigación podrán ser utilizados en tesis de pregrado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile para permitir la titulación de nuevos odontólogos. También podrían ser utilizados en publicaciones científicas de revistas especializadas a modo de contribuir con el conocimiento que se tiene sobre la parotiditis crónica recurrente y el Síndrome de Sjögren. Finalmente, pueden ser utilizados dentro del Hospital para generar protocolos de atención de los pacientes que presentan parotiditis crónica recurrente.

INFORMACION ADICIONAL Y DERECHOS DEL PARTICIPANTE: Tú y tu familia recibirán una copia íntegra y escrita de este documento firmado. En caso de cualquier duda puede acudir personalmente al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital San Juan de Dios de Lunes a Viernes de 8.30 – 12.00 hrs o comunicarse el teléfono (2) 5741935 o al mail **frandonoso@u.uchile.cl** .En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con Comité de Ética científico de la Facultad de Odontología – Universidad de Chile, al correo electrónico: **cec.fouch@odontologia.uchile.cl**

CONCLUSIÓN: Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi asentimiento para participar en el proyecto **PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una **( )** en el cuadrito de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, no pongas ninguna **( )**, ni escribas tu nombre.

☐ Sí quiero participar

Nombre: _____

Sección a llenar por el profesional que imparte el Consentimiento informado.

He explicado al Sr(a)_____ la naturaleza de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que conozco la normativa vigente proporcionada por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, para la realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

_____ Fecha: ____/_____/201__

FIRMA PROFESIONAL QUE IMPARTE CI

NOMBRE: _____ _____

RUT: _____ -- _____

UNIVERSIDAD DE CHILE * COMITÉ DE ETICA * FACULTAD DE ODONTOLOGIA

9.5 Consentimiento informado grupo control

Fecha Edición: ___/___/___

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL PROYECTO: **PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

Investigador principal:	**Francisca Donoso Hofer** **Profesor Asistente Universidad de Chile**
Sede del estudio:	**Servicio de Cirugía Máxilofacial, Hospital San Juan de Dios.**
Dirección:	**Av. Portales 3239, Santiago.**
Patrocinador:	**Facultad de Odontología, Universidad de chile.** **Hospital san juan de dios**

INVITACION A PARTICIPAR: Lo estamos invitando a participar en el proyecto de investigación que se está realizando en el hospital, este estudio se llama **"PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS"**, el cual estudia una enfermedad que afecta a la glándula parótida, encargada de producir gran parte de la saliva que hay en nuestra boca y como esta se relaciona a un síndrome que se asocia al mal funcionamiento de todas las glándulas que hay en nuestro cuerpo (salivales, lagrimales, etc). Para lograr desarrollar la investigación es necesario comparar datos de pacientes con enfermedad en las glándulas y pacientes sanos.

En su caso se le invita a participar del estudio como **PACIENTE SANO** y es muy necesario que como padre/madre o tutor legal del participante, sea informado de este estudio y resuelva todas las dudas que usted y su familia tengan al respecto.

Ese proceso se conoce como CONSENTIMIENTO INFORMADO, el cual será llevado a cabo por el investigador responsable, los co-autores o los alumnos Tesistas de esta investigación. Una vez que haya comprendido la Investigación y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme este formulario.

OBJETIVO DE LA INVESTIGACION: Esta investigación tiene como objetivo determinar si existe una relación entre la Parotiditis recurrente Infantil, la que consiste en una inflamación de las glándulas salivales llamadas parótidas, y el Síndrome de Sjögren que es una enfermedad que afecta principalmente a las articulaciones del cuerpo. Se ha visto que algunos pacientes con parotiditis crónica infantil pudiesen tener Síndrome de Sjögren, pero es necesario hacer más estudios para comprobarlo. Esta enfermedad se puede diagnosticar con exámenes de sangre. El diagnostico precoz permite iniciar cuanto antes un tratamiento.

TIPO DE PROCEDIMIENTO: El participante no será sometido a ningún procedimiento extra, ya que todo es parte del protocolo de atención que el Hospital San Juan de Dios debe otorgarle para prepararlo para su cirugía electiva. El participante debe acudir al laboratorio donde se le sacará una muestra de sangre de una vena que está en el brazo. Posteriormente, la muestra de sangre es sometida a diversas pruebas que son necesarias para la evaluación pre – quirúrgica del paciente y una parte de esa sangre se utilizará para hacer las pruebas específicas para el síndrome de Sjögren como VHS, ENA y ANA screening y Factor reumatoideo.

RIESGOS: El participante podrá presentar los riesgos propios de un procedimiento de toma de muestra de sangre como dolor al momento de la punción, moretón en la zona de punción, sin embargo, estas son consecuencias transitorias y se resuelven en un par de días.

COMPLICACIONES: El participante podría presentar complicaciones derivadas del proceso de toma de muestra de sangre como dolor en el sitio de punción, equimosis o hematoma en el sitio de punción. Sin embargo, estas complicaciones se resuelven de manera rápida y son transitorias.

COSTOS ECONOMICOS: Los procedimientos que se realizarán en este estudio son los mismos que se realizan como parte del protocolo de atención de TODOS los pacientes del Hospital que vayan a recibir un tratamiento quirúrgico, y el costo está asociado a la previsión de salud que cada paciente tenga (FONASA). Participar en este estudio NO SIGINIFICA UN COSTO ECONOMICO EXTRA PARA USTED.

REMUNERACION: Ni el apoderado ni el participante recibirán pago alguno por participar en este estudio.

BENEFICIO DE LA INVESTIGACION: Acepte o no acepte ser parte del estudio, el paciente tendrá el beneficio de poder someterse al tratamiento que este necesitara dependiendo de su condición. Si usted acepta, los datos recabados del examen del paciente podrán ser utilizados para aumentar el conocimiento existente sobre la parotiditis crónica recurrente y el Síndrome de Sjögren, contribuyendo al tratamiento de otros pacientes.

EXAMENES ALTERADOS: En el caso de que cualquiera de los exámenes de sangre solicitados para el estudio estén alterados, el participante será derivado al servicio de Reumatología pediátrica del Hospital para ser evaluado y para realizarse más exámenes. En caso de que el participante presente alguna enfermedad como Síndrome de Sjögren u otra enfermedad reumatológica o autoinmune será tratado en el servicio que corresponda dentro del Hospital.

PERMANENCIA EN EL ESTUDIO: La participación del paciente en el estudio es VOLUNTARIA, y se podrá retirar de él, cuando usted lo estime conveniente, sin tener que dar ninguna explicación. Si usted quiere retirarse del estudio, puede seguir atendiéndose en el Hospital San Juan de Dios sin ningún problema.

CONFIDENCIALIDAD: Toda la información derivada de su participación en este estudio, será manejada con **estricta confidencialidad**. Solamente el investigador responsable y los investigadores alternos (Francisca Donoso, María de los Ángeles Fernández y Mirtha Landaeta) tendrá acceso a la ficha de ingreso. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación no revelará el nombre o el RUT del paciente ya que se trabajará con un código asignado, ejemplo: Paciente 033-2013.

USOS POTENCIALES DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN: Los resultados de esta investigación podrán ser utilizados en tesis de pregrado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile para permitir la titulación de nuevos odontólogos. También podrían ser utilizados en publicaciones científicas de revistas especializadas a modo de contribuir con el conocimiento que se tiene sobre la parotiditis crónica recurrente y el Síndrome de Sjögren. Finalmente, pueden ser utilizados dentro del Hospital para generar protocolos de atención de los pacientes que presentan parotiditis crónica recurrente.

INFORMACION ADICIONAL: Existe una garantía de acceso a toda información nueva que sea relevante y que sea derivada de esta investigación. Si durante el desarrollo de este estudio surgen nuevos conocimientos o complicaciones que puedan afectar su voluntad de que su hijo (a) continúe en el estudio, usted será informado oportunamente.

DERECHOS DEL PARTICIPANTE: Usted recibirá una copia íntegra y escrita de este documento firmado. En caso de cualquier duda puede acudir personalmente al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital San Juan de Dios de Lunes a Viernes de 8.30 – 12.00 hrs o comunicarse el teléfono (2) 5741935 o al mail **frandonoso@u.uchile.cl** para gestionar una reunión con Francisca Donoso Hofer.

OTROS DERECHOS DEL PARTICIPANTE: En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con Comité de Ética científico de la Facultad de Odontología – Universidad de Chile, al correo electrónico: **cec.fouch@odontologia.uchile.cl**

CONCLUSIÓN: Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi consentimiento para participar en el proyecto **PAROTIDITIS CRÓNICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

NOMBRE DEL PARTICIPANTE: _____

RUT DEL PARTICIPANTE: _____- ____

NOMBRE MADRE, PADRE O TUTOR LEGAL: _____

RUT: _____- ____ FECHA: ____/_____/201__

FIRMA: _____

RELACION CON EL PARTICIPANTE:
_____

Sección a llenar por el profesional que imparte el Consentimiento informado.

He explicado al Sr(a)_____ la naturaleza de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que conozco la normativa vigente proporcionada por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, para la realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

_____ Fecha: ____/_____/201__
FIRMA PROFESIONAL QUE IMPARTE CI

NOMBRE: _____

RUT: _____--_____

9.6 Asentimiento informado grupo control

Fecha Edición: ___/___/___

DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS DE 6 – 16 AÑOS

TÍTULO DEL PROYECTO: **PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

Investigador principal:	**Francisca Donoso Hofer** **Profesor Asistente Universidad de Chile**
Sede del estudio:	**Servicio de Cirugía Máxilofacial, Hospital San Juan de Dios.**
Dirección:	**Av. Portales 3239, Santiago.**
Patrocinador:	**Facultad de Odontología, Universidad de chile.** **Hospital san juan de dios**

Hola mi nombre es Francisca Donoso Hofer y trabajo en el servicio de Cirugía Máxilo facial del Hospital San Juan de Dios y en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Actualmente en el hospital estamos realizando un estudio para conocer acerca de dos enfermedades que pueden afectar una glándula llamada parótida que produce parte de la saliva que hay en tu boca. Estas enfermedades son la Parotiditis Crónica Recurrente infantil y el Síndrome de Sjögren, y para ello queremos pedirte que nos ayudes. Tú en estos momentos estas sano y puedes ayudarnos a seguir obteniendo información de estas enfermedades, permitiendo que otros niños que si tienen estas enfermedades reciban un mejor tratamiento

Puedes elegir si participar o no. Si no quieres participar, no importa, puedes seguir atendiéndote en el hospital igual que siempre. Hemos discutido esta investigación con tus padres/apoderado y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres/apoderado también tienen que aceptarlo.

Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente. Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo. Los encargados de darte la información en relación al estudio y a pedirte que firmes son los autores o los Tesistas de este trabajo.

OBJETIVO DE LA INVESTIGACION: Queremos saber si los pacientes que tienen parotiditis crónica recurrente infantil, también tienen otra enfermedad que se llama Síndrome de Sjögren que hace que tengas menos saliva en la boca y que te duelan algunas partes de tu cuerpo al jugar, como las rodillas o los dedos de las manos. Para saber si es que se tiene esta enfermedad, tienes que hacerte un examen de sangre que después se debe analizar. Esto lo hacemos para poder detectar la enfermedad a tiempo y poder comenzar el tratamiento lo antes posible.

PARTICIPANTES: Queremos que niños sanos que se tienen que operar en el Hospital como tú, participen en este estudio

TIPO DE PROCEDIMIENTO: Lo que necesitamos es que te tomes un examen de sangre en el laboratorio del hospital. No es un examen doloroso, solo te sacan un poquito de sangre del brazo y esa sangre después la estudian. De todas maneras, hay que hacerte el examen, porque eres paciente del hospital y es parte del tratamiento. Si decides participar en el estudio, los resultados de tus exámenes se pueden utilizar para saber más del síndrome de Sjögren y de la parotiditis.

RIESGOS Y COMPLICACIONES: No es un procedimiento arriesgado, pero si, puede doler un poco, te puede salir un moretón y tal vez te moleste el brazo un par de días después, pero es algo que se pasa.

COSTOS ECONOMICOS: Los procedimientos que se realizaran en este estudio son los mismos que se realizan como parte del protocolo de atención de TODOS los pacientes del Hospital que necesiten operarse, y el costo está asociado a la previsión de salud que cada paciente tenga (FONASA). Participar en este estudio NO SIGINIFICA UN COSTO ECONOMICO EXTRA PARA TI O TU FAMILIA.

REMUNERACION: Por participar en el estudio no te vamos a dar dinero o juguetes.

BENEFICIO DE LA INVESTIGACIÓN: Acepte o no acepte ser parte del estudio, vas a poder saber si estas en condiciones de recibir la cirugía que necesitas. Si aceptas participar en el estudio, los datos de tus exámenes podrán ser utilizados para aumentar el conocimiento existente sobre la parotiditis crónica recurrente y el Síndrome de Sjögren, ayudando a otros pacientes.

EXAMENES ALTERADOS: En el caso de que cualquiera de los exámenes de sangre solicitados esté alterados, te vamos a mandar inmediatamente al Doctor reumatólogo infantil para que te examine y te de él tratamiento que corresponde.

PERMANENCIA EN EL ESTUDIO: Tu participación en el estudio es voluntaria, eso quiere decir que puedes salirte del estudio cuando tu o tus papás/apoderado quiera. Si te retiras del estudio, puedes seguir atendiéndose en el Hospital San Juan de Dios sin ningún problema.

CONFIDENCIALIDAD: Tu nombre ni nada relacionado con tu identidad va a aparecer en el estudio. Cualquier publicación o comunicación científica de los resultados de la investigación no revelará el nombre o el RUT del participante ya que se trabajará con un código asignado, ejemplo: Paciente 033-2013.

USOS POTENCIALES DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN: Los resultados de esta investigación podrán ser utilizados en tesis de pregrado de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile para permitir la titulación de nuevos odontólogos. También podrían ser utilizados en publicaciones científicas de revistas especializadas a modo de contribuir con el conocimiento que se tiene sobre la parotiditis crónica recurrente y el Síndrome de Sjögren. Finalmente, pueden ser utilizados dentro del Hospital para generar protocolos de atención de los pacientes que presentan parotiditis crónica recurrente.

INFORMACION ADICIONAL Y DERECHOS DEL PARTICIPANTE: Tú y tu familia recibirán una copia íntegra y escrita de este documento firmado. En caso de cualquier duda puede acudir personalmente al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital San Juan de Dios de Lunes a Viernes de 8.30 – 12.00 hrs o comunicarse el teléfono (2) 5741935 o al mail **frandonoso@u.uchile.cl** .En caso de duda sobre sus derechos debe comunicarse con Comité de Ética científico de la Facultad de Odontología – Universidad de Chile, al correo electrónico: **cec.fouch@odontologia.uchile.cl**

CONCLUSIÓN: Después de haber recibido y comprendido la información de este documento y de haber podido aclarar todas mis dudas, otorgo mi asentimiento para participar en el proyecto **PAROTIDITIS CRONICA RECURRENTE INFANTIL Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE SJOGREN EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el cuadrito de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, no pongas ninguna (✓), ni escribas tu nombre.

☐ Sí quiero participar

Nombre: _____

Sección a llenar por el profesional que imparte el Consentimiento informado.

He explicado al Sr(a)_____ la naturaleza de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que conozco la normativa vigente proporcionada por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, para la realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

_____ Fecha: ____/_____/201__

FIRMA PROFESIONAL QUE IMPARTE CI

NOMBRE: _____

RUT: _____--_____

9.7 Autorización de extensión de plazo de entrega de informe final del proyecto

FACULTAD ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN - DIFO

Santiago, 11 de junio de 2019

Mat.: Autoriza Extensión Plazo Proyecto PRI-ODO: 16/014.

Doctora
Francisca Donoso H.
Departamento de Cirugía y TBMF.
Investigador Responsable
Proyecto PRI-ODO 16/014
Presente

Estimada Dra. Donoso:

Informo a usted que está autorizada por esta Dirección su solicitud de Extensión de Plazo de Entrega de Informe Final de su Proyecto PRI-ODO, titulado: "*Parotiditis Crónica Recurrente Infantil y su Relación con el Síndrome de Sjögren en Pacientes Pediátricos del Hospital San Juan de Dios*", Código DIFO: 16/014.

En sustento de lo anterior, el plazo de término del mencionado proyecto será el 30 de junio de 2020, sin excepción.

Agradeciendo desde ya su atención, se despide cordialmente,

UNIVERSIDAD DE CHILE ★ DIRECCION DE INVESTIGACIÓN ★ FACULTAD DE ODONTOLOGIA

DR. ALFREDO MOLINA BERRÍOS
Director (S) de Investigación
Facultad de Odontología
Universidad de Chile

AMB/rcm.

DIFO: investigacion@odontologia.uchile.cl - Teléfono: 229781845

Sergio Livingstone Pohlhammer 943, Independencia, Santiago, Chile / www.odontologia.uchile.cl / Contacto Facultad: (56-2) 2978 1715 / Contacto Clínica: (56-2) 2978 5040 - (56-2)