



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

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

**“PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES  
EXTRAGLANDULARES EN EL  
SÍNDROME DE  
SJOGRÉN PRIMARIO”**

**PRESENTA**

**DR. ESTUARDO ANZUETO FORTUNY**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN  
REUMATOLOGÍA**

**DR. ROSA ELDA BARBOSA COBOS  
ASESORA DE TESIS**

**DR. GUSTAVO ESTEBAN LUGO ZAMUDIO  
TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA**



**Marzo de 2015**

**México, D. F.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## HOJA DE FIRMAS

---

TITULAR DE ESEÑANZA  
Dr. Carlos Viveros Contreras

---

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

---

ASESORA  
Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS  
HJM2398/14-R

## DEDICATORIA

A mi papá por haberme brindado su apoyo, dedicación y cariño

A mi hermana por su afecto y por consentirme como una segunda madre

A mi mamá quien desde lo más alto del cielo se encuentra orgullosa, y aunque no se encuentre con nosotros siempre estará en nuestros corazones. *“seguirás siendo la luz que ilumina nuestras vidas ahora y siempre”*

A mis abuelos y abuelas por su cariño

A mi Guatemala que desde lejos nunca dejaste de brillar

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios Nuestro Señor y a la Virgen de Guadalupe, por darme la fortaleza para seguir adelante y no decaer

A mis maestros el Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, la Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, la Dra. Lizbeth Becerril Mendoza y la Dra. Anna Sofía Vargas Aviles. Por sus enseñanzas, dedicación y por haberme mostrado el camino para alcanzar la meta de ser un Reumatólogo del Juárez. Su labor noble, es un ejemplo a seguir. Tendrán siempre mi admiración y cariño

A México que por dos años fuiste un segundo hogar

A mis compañeros y amigos, que son mis segundos hermanos

## **CONTENIDO**

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION .....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
JUSTIFICACION.....	25
OBJETIVOS.....	26
METODOLOGIA.....	27
RESULTADOS... ..	30
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34
ANEXOS.....	37

## **I. RESUMEN**

### Prevalencia de manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario

#### **INTRODUCCIÓN:**

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta glándulas exocrinas como las glándulas salivales y lacrimales, provocando una alteración en su funcionamiento. Cursa en un 25% de los casos con manifestaciones extraglandulares, que puede afectar la calidad de vida por el impacto a los diferentes órganos y sistemas.

#### **METODOLOGÍA:**

Se incluyó un total de 16 pacientes que cumplieron con criterios de clasificación de AECG 2002 para SS primario, se utilizó una escala ESSDAI (Índice de Actividad de EULAR para síndrome de Sjögren) para la medir la actividad de la enfermedad, valorando 12 dominios que representan los distintos órganos y sistema que pueden ser afectados. Se calculó medias, desviaciones estándar de los datos demográficos y prevalencia de las manifestaciones extraglandulares.

#### **RESULTADOS:**

El 87.5% (14) representó al sexo femenino y el 12.5% (2) al sexo masculino, con una media de edad general de 51 años. La media de puntaje de la escala ESSDAI fue de 4.19. La prevalencia de las manifestaciones extraglandulares de los distintos órganos afectados fue la siguiente: constitucionales 6.20%, linfadenopatías 12.5%, articulares 56.20%, cutáneos 12.5%, pulmonares 25%, renales 6.20%, hematológicas 6.20%.

#### **CONCLUSIONES:**

Los órganos y sistemas con mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares en pacientes con SS primario son los siguientes: articular, pulmonar, cutáneo y por linfadenopatías. Es importante el conocimiento de las manifestaciones extraglandulares con el objetivo de evitar daño irreversible a órgano blanco mediante una detección temprana y tratamiento oportuno.

## II. INTRODUCCIÓN

### 1-Definición de síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) se define como una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta glándulas exocrinas como las salivales y lacrimales, provocando una alteración en su funcionamiento. Las manifestaciones clínicas características del SS son la queratoconjuntivitis sicca (QCS) y la xerostomía, en conjunto se le denomina complejo *sicca*. El término “queratoconjuntivitis sicca” es derivado del latín y su traducción es sequedad de la córnea y conjuntiva, xerostomía significa boca seca. Se puede presentar aislado (síndrome de Sjögren primario) o en el contexto de otra enfermedad del tejido conectivo, u otro proceso inflamatorio crónico como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, esclerosis sistémica, o granulomatosis con poliangeitis (síndrome de Sjögren secundario).<sup>1,2,3,4</sup>

### 2-Historia del síndrome de Sjögren

La primera aproximación al síndrome de Sjögren (SS) se atribuye a Johann Mickulicz en 1888, él describió el caso de un varón con tumefacción de glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares relacionadas con infiltrados de células pequeñas, conformando una entidad que portó su nombre, hasta que en reportes posteriores se demostró que la enfermedad de Mikulicz no se consideraba una entidad patológica, sino una combinación de condiciones que incluían leucemia, linfoma y tuberculosis. Posteriormente, en 1925 Henri Gougerot, dermatólogo francés, describió tres casos de atrofia de la glándula salival, con sequedad de ojos, boca y vagina, relacionando la enfermedad de la glándula salival con xeroftalmia y xerostomía. El concepto moderno del SS fue definido en 1933, cuando el oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren, describió la queratoconjuntivitis sicca, que la identificó como sequedad extrema en los ojos, en una serie de casos de 19 pacientes de sexo femenino quienes cursaban con artritis reumatoide.<sup>1,5,8</sup>



### **3-Epidemiología de síndrome de Sjögren**

El SS es la segunda causa más común de enfermedad autoinmune reumática, con una prevalencia oscilando entre 0.1 y 4.8% y una incidencia de 5/100,000 habitantes. Afecta principalmente mujeres en edad media, predominantemente postmenopáusicas con una relación mujer: hombre de 20:1, con un pico de presentación en la quinta y sexta décadas de vida.<sup>1,4,5</sup>

### **4-Patogenia del síndrome de Sjögren**

Aunque la etiología del SS es desconocida, se describe una susceptibilidad a esta enfermedad cuando interactúan factores genéticos, ambientales y hormonales.<sup>4</sup>

Con respecto a los factores genéticos, En una familia pueden presentarse 2 o más integrantes con SS, hasta un 30% de los familiares de los pacientes con esta patología presentan enfermedades autoinmunes. En personas con ascendencia europea pueden identificarse asociaciones de HLA como DRB1\*0301(DR3), DRB1\*1501 (DR2), DQA1\*0103, DQA1\*0501, DQB1\*0201 y DQB1\*060.<sup>1, 4, 5, 6</sup>

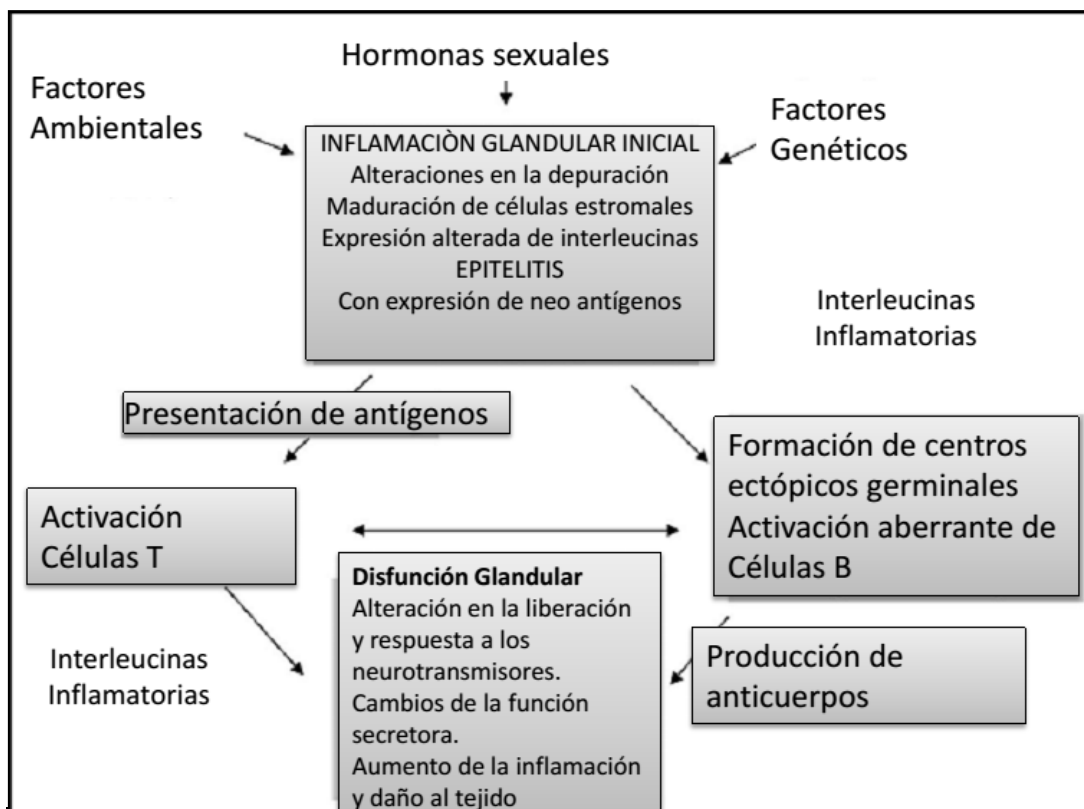
Se ha postulado que factores ambientales, como agentes infecciosos, entre los cuales se mencionan virus del Epstein Barr, citomegalovirus, así como virus coxsackie (sepas A13 y B4), están involucrados como detonantes del SS. La alteración en la depuración en las células del el epitelio de la glándula salival da lugar a la persistencia de los virus y a sialoadenitis linfocítica crónica con la formación de centros germinales.<sup>9,10</sup>

Las características patológicas en SS, son el infiltrado crónico en las glándulas exocrinas, principalmente constituido por células T y B activadas. Este daño mediado por inmunocomponentes, es favorecido por citocinas proinflamatorias de los linfocitos T cooperadores.<sup>4,7,11</sup>

Las células epiteliales de las glándulas salivales de los pacientes con SS también presentan alteraciones en la adhesión de células y en su forma. La presentación histopatológica característica del SS es sialoadenitis crónica periductal, en estadios tempranos de la enfermedad, pueden encontrarse agregados focales de linfocitos en los lóbulos glandulares. Inicialmente, estos linfocitos infiltran el pequeño espacio alrededor de los ductos interlobulares e intralobulares, de manera subsecuente esto determina la involución atrófica del acino. El infiltrado linfocítico, se disemina de la posición periductal hacia el parénquima con el resultado final de un infiltrado linfocítico difuso y la pérdida de arquitectura del tejido.<sup>11</sup>

En resumen, un estímulo gatillo (factores ambientales) favorece alteraciones en la depuración de presentación de antígenos y/o neoantígenos a consecuencia de antecedentes genéticos y hormonales. Interacciones subsecuentes entre células epiteliales glandulares activadas, células T y B, inducen y promueven autoinmunidad tanto local como sistémica (Figura 1).<sup>9</sup>

**Figura 1: Patogenia del Síndrome de Sjögren Primario.<sup>9</sup>**



## 5-Interleucinas en síndrome de Sjögren

Las interleucinas (IL) son potentes reguladores de la inmunidad innata y adaptativa, desempeñan un papel central en controlar la dirección, amplitud y duración de la respuesta inflamatoria. La aberración en su expresión puede favorecer deficiencias inmunitarias, alergia o autoinmunidad. La mayoría de las IL tienen un efecto proinflamatorio o antiinflamatorio, pero algunas tienen ambas funciones dependiendo del ambiente.<sup>20,21</sup> Son importantes en la activación de leucocitos y la quimiotaxis. Las interacciones entre IL y sus receptores promueven infiltración selectiva local de células específicas en zonas de inflamación.<sup>2,311</sup>

En el SS las IL favorecen el desarrollo de la enfermedad en varias formas (figura 2), representan un papel central en la iniciación o perpetuación de la inflamación en las glándulas secretoras, el imbalance entre las IL proinflamatorias y las no inflamatorias resulta en daño acumulativo en las glándulas, favoreciendo la disminución en la función secretora. La infiltración glandular de linfocitos es el hallazgo más característico del SS.<sup>2,3</sup>

**Tabla1: Efecto de las interleucinas en el síndrome de Sjögren <sup>2</sup>**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Inflamación. Iniciación y progresión del daño inflamatorio en órganos secretores.</li><li>• Efecto directo en las células que producen saliva y lágrimas resultando en alteración en la secreción.</li><li>• Estimulación crónica de células B y T favoreciendo la formación de linfomas.</li><li>• Complicaciones sistémicas</li></ul>
---

Las IL pueden ser medidas en suero, lágrima y saliva y se expresan en pg/mL a través de método ELISA (ensayo inmunoabsorbente enzimático).

## 1.1 Interleucinas proinflamatorias

Las interleucinas proinflamatorias involucradas en el SS son interferones, IL-12, IL-18, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, y Factor de activación de células B (BAFF), así como IL-17, IL-23.<sup>2,3</sup>

### 1.1.1 Interferones

Fueron las primeras IL descubiertas, juegan un papel central en la patogénesis del SS, principalmente en la respuesta de la inmunidad innata contra los virus. Activan las células T y macrófagos, afectan el cambio de células B, realzan la presentación de antígenos y la regulación de las moléculas de adhesión celular, lo cual conlleva a una activación inmunológica para la respuesta en contra de patógenos.<sup>2,3</sup>

Son expresadas de forma aberrante en los pacientes con SS, muchas otras IL y factores de transcripción sobre expresados son inducibles por Interferon.<sup>2,3</sup>

- Interferon  $\alpha$ :

Bajos niveles de Interferon  $\alpha$  están presentes en una variedad de células y en la circulación sanguínea, donde altos títulos son rápidamente producidos en la presencia de señales de peligro como lo son las infecciones virales. En las biopsias de glándulas salivales de pacientes con SS se detecta en títulos elevados en los acinos y células endoteliales, pero es principalmente secretado por células plasmocíticas dendríticas, que son encontradas en las glándulas salivales de estos pacientes.<sup>2,3</sup>

- Interferon  $\gamma$ :

Es la IL principalmente involucrada en la respuesta Th1, designada para limpiar patógenos intracelulares. Sin embargo una sobreexpresión de IFN  $\gamma$  y una exagerada respuesta Th1 están involucradas en muchas enfermedades autoinmunes. La secreción de IFN  $\gamma$  crea un ambiente proinflamatorio en la glándula salival. En el SS es altamente expresada en individuos con síntomas sicca, que no presentan signos histológicos de inflamación en la glándula. Además de mantener una respuesta

inflamatoria con el reclutamiento de células T y B, interferon  $\gamma$  y también tiene un efecto directo en las funciones secretoras de la glándula.<sup>2,3</sup>

#### 1.1.2 Interleucina 12 y 18

Están relacionadas muy cercanamente a IFN  $\gamma$ , funcionan de manera sinérgica para conducir a la respuesta Th1. Ambas secretadas por monocitos y macrófagos, favorecen la secreción de IFN  $\gamma$ . En el SS se encuentran sobre expresadas. IL-12 es primordialmente observada en células infiltrantes, mientras que IL-8 es detectada en las células acinares, células ductales y macrófagos de las glándulas salivares, de pacientes con SS, pero no en sujetos sanos.<sup>2,3,20,21</sup> La IL -18 también es capaz de inducir la expresión de interleucinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL - 1 $\beta$ .<sup>2,3,12,13</sup>

#### 1.1.3 Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$

El Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) es producido por monocitos, células T CD4+ y células epiteliales. Niveles elevados de TNF $\alpha$ , células productoras de TNF $\alpha$  y sus receptores, TNFR – p55 Y TNFR – p75, han sido encontrados en sangre periférica y en infiltrados linfocíticos en glándulas salivales de pacientes con SS.<sup>2,3</sup>

#### 1.1.4 Interleucina 1 $\beta$

Activa el endotelio vascular y los linfocitos. En conjunto con el TNF $\alpha$  es considerada una IL clave en la inflamación crónica, aunque poco es conocido su papel en SS. En algunos estudios donde se realizaron tinciones inmunohistoquímicas a las biopsias de glándulas salivales de pacientes con SS se evidenció la expresión de IL-1 $\beta$ , en comparación a las biopsias de pacientes sanos, donde no había la presencia de IL-1 $\beta$ .<sup>2,3,13</sup>

#### 1.1.5 Interleucina 6

La IL-6 es importante para el crecimiento y diferenciación de células B. Induce la producción de anticuerpos autoreactivos infiltrando células B y tiene un papel

en la diferenciación terminal de inmunoglobulinas produciendo células B plasmáticas. La IL-6 tiene un rol en la estimulación y el reclutamiento de células T, ya que promueve la transición de células T nativas a células T citotóxicas. Es altamente expresada en el suero y en linfocitos periféricos circulantes, sus niveles altos se correlacionan con la infiltración en la glándula.<sup>2,3,14</sup>

#### 1.1.6 Interleucina 17

La IL-17 es producida por el subconjunto de células T, conocidas como linfocitos T cooperadores tipo 17 (Th-17), ha sido estudiada como una conexión posible entre la inflamación y la disrupción de la barrera corneal y conjuntival, lo que conlleva a una disminución en la cicatrización de heridas en la superficie ocular, favoreciendo la erosión epitelial. Estos cambios se deben a una reacción autoinmune que se presenta en el SS y se asocia también a padecimientos como ojo seco, así como escleritis y uveítis.<sup>1,12,15,16,17,19,20</sup> La IL - 17 media efectos poderosos en las células estromales resultando en la producción de interleucinas inflamatorias (TNF $\alpha$ ) que conlleva al reclutamiento de leucocitos, especialmente neutrófilos, y en menor extensión monocitos en la zona de activación del linfocito T, creando así un vínculo entre la inmunidad innata y adaptativa.<sup>1,11</sup> Esta IL puede encontrarse muy elevada en el plasma y en glándulas salivales de pacientes con SS no tratado.<sup>2,16,17,18,19,30</sup>

La IL-17 tiene la habilidad de inducir la producción de mediadores de la inflamación, particularmente óxido nítrico.<sup>7</sup>

Esta IL puede ser medida en la lágrima así como en el suero, en algunos estudios se han realizado métodos ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA). Sus niveles pueden oscilar entre  $37 \pm 46.7$  pg/mL, en contraste con sujetos sanos suele ser de 0 pg/mL<sup>22,23</sup>

#### 1.1.7 Interleucina 21

Promueve la proliferación células B, resultando en la diferenciación a células plasmáticas, que producen inmunoglobulinas, especialmente IgG. También se encuentra involucrada en la diferenciación de células T cooperadoras 17 (Th17), facilitando a la expansión de estas células a través de IL - 23.<sup>24</sup>

El grado de infiltrado linfocítico se correlaciona con los niveles de IL-21.<sup>24</sup>

## **1.2 Interleucinas no inflamatorias**

En contraste a la sobreexpresión de interleucinas proinflamatorias, las interleucinas no inflamatorias son indetectables o son expresadas a niveles relativamente bajos en pacientes con SS. De estas se pueden mencionar: factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), IL-4 y IL-10.<sup>2,3</sup>

## **6- Quimiocinas en el síndrome de Sjögren**

Su nombre es una contracción de “citocina quimiotática”. En la nomenclatura previa las quimiocinas se nombraban al azar y sin sistematización. Sus nombres se basaban en su función, tipo celular que produce la quimiocina o abreviaturas de sus nombres propios. Esto fue motivo de confusión por lo cual se optó por desarrollar una nueva nomenclatura, sin embargo, la antigua todavía se utiliza aislada o de forma simultánea con la nueva.<sup>11,15</sup>

La nomenclatura actual, utilizada desde 1996, se clasifica en cuatro familias: C, CC, CXC y CX3C, al nombre de la familia le sigue una letra R para designar receptor y un número basado en el orden que fueron descubiertas. Las dos principales familias son las quimiocinas CC y la CXC.<sup>11,15</sup>

Son importantes en la activación de los leucocitos y su quimiotaxis. Una interacción entre la quimiocinas y sus receptores promueven una infiltración selectiva local de células específicas en las aéreas de inflamación<sup>1,17</sup> También juegan un papel importante en el reclutamiento de células inflamatorias y neogénesis linfoide en órganos blancos.<sup>11</sup>

Las quimiocinas implicadas en SS, atraídas por las células T y centros germinales son: (nomenclatura actual/previa ) CCL3/MIP 1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , IL-8, CCL5/RANTES, STCP-1/MDC, CXCR3, CXCL-9/Mig, CXCL-10/IP-10, CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA-1, CCL17/TARC, CCL19/ELC, CCL20/SLC/TCA.<sup>25</sup>

## **7- Manifestaciones clínicas en síndrome de Sjögren**

### **7.1 Locales**

#### **7.1.1 Manifestaciones Oculares**

El SS típicamente se presenta como ojo seco (xeroftalmia o queratoconjuntivitis sicca). La QCS es insidiosa, los pacientes suelen referir sensación de arena en los ojos.<sup>4,8</sup>

El ojo seco es un síntoma común con una prevalencia de 95%, es secundario a un desorden complejo de la película lacrimal. La estructura de la película lacrimal se subdivide en una capa anterior de lípidos, una capa intermedia acuosa y una capa interna de mucina. Las capas de lágrimas son producidas por las glándulas de Meibomio, glándulas lacrimales, células caliciformes y las células epiteliales de la superficie ocular. La superficie ocular se considera parte de la unidad lacrimal funcional y sus componentes están representados por la glándula lacrimal, el epitelio conjuntival, el epitelio corneal, la película lacrimal y el borde del párpado con las glándulas de meibomio.<sup>4,8</sup>

La disminución de la producción lagrimal favorece la destrucción del epitelio conjuntival, tanto corneal como bulbar, lo que se define como QCS. Al examen físico se pueden encontrar signos de dilatación de los vasos de la conjuntiva bulbar, inyección pericorneal, irregularidades de la imagen de la cornea y un crecimiento de la glándula lacrimal.<sup>2,3</sup>

#### **7.1.2 Manifestaciones Orales**

La afección de las glándulas salivales menores, favorece a una disminución en la secreción salival resultando en boca seca con una prevalencia de 90%, con lo que incrementa la incidencia de infecciones orales, fragilidad de mucosa y la presencia de caries dentales debido a la pérdida de lubricación, efecto buffer y la capacidad antimicrobiana de la saliva. Las infecciones como candidiasis son comunes, y pueden presentarse como lesiones eritematosas o



pseudomembranosas en la mucosa, fisuras en la lengua, atrofia de papilas y queilitis angular.<sup>15</sup>

Se puede presentar un crecimiento de las glándulas salivales mayores con una prevalencia de 49%, puede ser asintomático o autolimitado. El aumento persistente de la glándula debe ser seguido con precaución para excluir infección bacteriana o bien el desarrollo de linfoma.<sup>8</sup>

## **7.2 Sistémicas**

Aproximadamente el 25% de paciente con SS pueden desarrollar manifestaciones extraglandulares de intensidad moderada a severa.

### **7.2.1 Constitucionales**

Pueden ser diversos desde fatiga ocurre hasta en un 70%, fiebre de bajo grado no asociada a infección 6%, mialgias, depresión, ansiedad y pérdida de peso.<sup>1,31,33</sup>

### **7.2.2 Musculoesquelético**

Artritis y artralgiyas son los principales síntomas musculoesqueléticos identificados en SS. Se ha reportado artritis no erosiva en 40% de los pacientes. Las artralgiyas suelen ser de presentación simétrica y la artritis, asimétrica. La fibromialgia se presenta en el 20%.<sup>8,26</sup>

### **7.2.3 Fenómeno de Raynaud**

Afecta a un tercio de pacientes, se ha reportado una prevalencia de un 13 – 33% de los pacientes con SS primario, usualmente precede a los síntomas sicca por muchos años y está asociado a un incremento en la prevalencia de manifestaciones extraglandulares.<sup>1,8</sup>

#### 7.2.4 Gastrointestinal

Los pacientes presentan varios grados de dismotilidad esofágica, manifestado principalmente como reflujo gastroesofágico, pero también son propensos a desarrollar reflujo laringofaríngeo, diarrea y estreñimiento, con una prevalencia de 54%. A diferencia del reflujo gastroesofágico clásico, la esofagitis, la sensación de ardor retroesternal o regurgitaciones son raras.<sup>8,33</sup>

#### 7.2.5 Pulmonar, Renal, y Hepático

La afección pulmonar presenta una prevalencia entre 9 – 75%, se manifiesta con síntomas como disnea de esfuerzo, dolor torácico y tos. La neumonitis intersticial linfocítica, neumonía intersticial no específica y neumonía intersticial usual son las presentaciones más frecuentes, son más prevalentes en mujeres de la sexta década de vida y aumentan 4 veces el riesgo de mortalidad a los 10 años.<sup>1,8,26,27</sup>

La afección renal presenta una prevalencia de 0.4%, se puede manifestar predominantemente como enfermedad tubular o glomerular, en el contexto de una vasculitis sistémica secundaria a SS. La acidosis hipocalémica e hiperclorémica es la manifestación más seria de la disfunción tubular. La glomerulonefritis se asocia comúnmente a crioglobulinemia e hipocomplementemia<sup>1,8,31</sup>

La afección a hígado presenta una prevalencia de 4%, se puede manifestar con elevación de pruebas de función hepática, anticuerpos antimitocondriales y lesiones histopatológicas de estadio I de cirrosis biliar primaria.<sup>8,27,31</sup>

#### 7.2.6 Neurológico

La afección a sistema nervioso periférico (SNP) presenta una prevalencia de 2 – 60%. Su principal manifestación es la neuropatía periférica, la cual es secundaria a un daño por vasculitis de la *vasa nervorum*. El daño se debe a vasculitis y perivasculitis en músculos y nervios. Las manifestaciones

periféricas pueden ser neuropatía sensitiva atáxica, polineuropatía axonal sensitivo motora, neuralgia del trigémino y neuropatía autonómica.<sup>8,26</sup>

La afección a sistema nervioso central (SNC) es rara, su prevalencia es de 2 – 20%. Sus manifestaciones son: enfermedad similar a esclerosis múltiple, eventos vasculares cerebrales, mielitis transversa, neuritis óptica o manifestaciones psiquiátricas.<sup>8,26</sup>

### 7.2.7 Vascular

Su prevalencia oscila entre el 5 – 10%. Los pacientes se pueden presentar con vasculitis, la cual es factor de mal pronóstico para una enfermedad más severa, en comparación con pacientes con SS sin vasculitis. Su causa se considera secundaria a un proceso autoinmune favorecido por las células B, las cuales producen anticuerpos contra antígenos SS-A y SS-B, resultando en la formación de inmunocomplejos circulantes.<sup>13,15</sup>

Su presentación es localizada la cual a nivel cutáneo, manifestándose como una purpura palpable (vasculitis leucocitoclástica). O sistémica manifestándose una vasculitis sistémica necrotizante, involucrando arterias de pequeño y mediando calibre de varios órganos que se relacionan a la presencia de crioglobulinemia.<sup>1,8,26</sup>

### 7.2.8 Linfoma

Los pacientes con SS tienen un riesgo de 10 – 44 veces más que la población general de presentar linfoma, su prevalencia es de 1 – 2 %. Las linfadenopatías aisladas se pueden presentar con una prevalencia de 6%.<sup>8,27,33</sup>

El linfoma que afecta a pacientes con SS suele ser de origen de células B, a pesar del hecho que la mayoría de células que infiltran las glándulas salivales son células T. Se presenta clínicamente con linfadenopatía, vasculitis cutánea, afección de nervios periféricos, fiebre, anemia y linfopenia. También suele

afectar glándulas salivales y otros órganos como pulmones, riñón o el tracto gastrointestinal.<sup>8,27</sup>

## **8- Diagnóstico del síndrome de Sjögren primario**

### 8.1 Criterios de clasificación:

La sospecha diagnóstica se inicia con los síntomas de xeroftalmia y xerostomía. Muchos pacientes no suelen comentar estos síntomas de manera voluntaria durante el interrogatorio, ya que consideran que no son importantes para el médico. El siguiente paso después de identificar estos síntomas es confirmarlos de forma objetiva. Una forma de confirmar la xeroftalmia es mediante la prueba de Schirmer, que es un método para determinar el flujo lagrimal, el cual se realiza colocando un papel de filtro en el tercio medial o lateral del párpado, para posteriormente medir la distancia que la lágrima recorre en un tiempo de 5 minutos, en el papel filtro. Otra forma es mediante la coloración de rosa de bengala, la cual tiñe células dañadas o muertas en la superficie ocular. Los pacientes se suelen referirse al oftalmólogo para estas pruebas.<sup>1</sup>

La xerostomía se puede corroborar mediante la sialometría, la cual es una prueba para valorar la disminución del flujo salival de las glándulas parótidas y submandibulares. Un flujo salival no estimulado menor o igual a 1.5ml en 15 minutos cumple el criterio de xerostomía.<sup>1</sup>

La biopsia de glándula salival labial es considerada desde hace mucho tiempo como el estándar de oro para el diagnóstico de SS primario. El procedimiento es una cirugía menor en el labio interno, requiriendo extraer 4 o más glándulas salivales menores. La biopsia se considera positiva si el análisis histopatológico muestra uno o más focos de tejido ( 1 – 4mm<sup>2</sup> con recuento de más de 50 linfocitos).<sup>1,4</sup>

En los estudios de laboratorios muchos pacientes con SS primario, pueden presentar anticuerpos antinucleares positivos, con especificidades anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, y así como factor reumatoide y anti CCP positivos.<sup>1,4</sup>

Los criterios de clasificación más utilizados son los revisados en el año 2002, por el Consenso del grupo Americano – Europeo con siglas en inglés AECG. (Tabla 2).<sup>1,4</sup>

En el año 2012 la Alianza Clínica de Colaboración Internacional para Sjögren (por sus siglas en inglés SICCA) propuso una nueva clasificación, siendo revisada por el Colegio Americano de Reumatología, donde se propone un nuevo abordaje que consiste en criterios completamente objetivos, los síntomas subjetivos de xeroftalmia y xerostomía fueron eliminados, así como el estudio objetivo de flujo salival. (Tabla 3)<sup>1,4</sup>

**Tabla 2. Criterios 2002 del Consenso del grupo Americano – Europeo (AECG)<sup>1,4</sup>**

I. Síntomas oculares: (respuestas positivas al menos a una de 3 preguntas): <ol style="list-style-type: none"><li>1. Molestias oculares diarias y persistentes por más de 3 meses</li><li>2. Sensación recurrente de arena en los ojos</li><li>3. Uso de lágrimas artificiales por más de 3 veces al día</li></ol>
II. Síntomas orales (respuestas positivas al menos a una de 3 preguntas): <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sensación diaria de sequedad oral por más de 3 meses</li><li>2. Inflamación de glándulas salivales recurrente y persistentemente</li><li>3. Mayor frecuencia de toma de líquidos para asistir la deglución de alimentos</li></ol>
III. Signos oculares (resultado positivo de una de las dos pruebas): <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prueba de Schirmer positiva realizada sin anestesia (<math>\leq 5</math> mm en 5 minutos)</li><li>2. Rosa de bengala con un puntaje de ojo seco (<math>\leq 4</math> según el sistema de puntuación de Bijsterveld)</li></ol>
IV. Hallazgos Histopatológicos en la biopsia de glándula salival menor <ol style="list-style-type: none"><li>1. Sialoadenitis linfocítica focal con un puntaje de más de un foco (un foco se define como <math>\geq 50</math> linfocitos por <math>4\text{mm}^2</math> de tejido glandular adyacente a un acino de la mucosa de apariencia normal)</li></ol>

V. Afección objetiva de las glándulas salivales (resultado positivo de al menos 1 de las 3 pruebas):

1. Disminución del flujo salival total sin estimular (< 1.5ml/15minutos)
2. Sialografía de parótida que muestre la presencia de sialectasia difusa (patrón cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción en los ductos primarios.
3. Gammagrafía de parótida que muestre la disminución de la captación, baja concentración y/o una disminución en la excreción del medio de contraste.

VI. Autoanticuerpos

1. Presencia en suero de anticuerpos a los anti-SS-A/Ro o anti-SS-B/La o ambos

Interpretación: La presencia de 4/6 ítems, se clasifica como Síndrome de Sjögren primario, siempre y cuando la histopatología o los anticuerpos sean positivos.

**Tabla 3. Criterios 2012 de la Alianza Clínica de Colaboración Internacional para Sjögren (SICCA)<sup>1,4</sup>**

I. Queratoconjuntivitis sicca con un puntaje en tira reactiva  $\geq 3$ , de acuerdo a Whitcher

II. Histopatología de la biopsia de glándula salival menor

1. Sialoadenitis linfocítica focal con un puntaje de más de un foco ( un foco se define como  $\geq 50$  linfocitos por  $4\text{mm}^2$  de tejido glandular adyacente a un acino de la mucosa de apariencia normal)

III. Autoanticuerpos

1. Presencia en suero de Anticuerpos positivos anti-SS-A/Ro y/o anti-SS-B/La o factor reumatoide positivo y ANA a títulos > 1:320

Interpretación: La presencia de 2/3 ítems clasifica como SS.

## 8.2 Escala de Actividad

La escala de actividad ESSDAI (Índice de Actividad de EULAR para síndrome de Sjögren) es un índice clínico desarrollado por un panel de expertos en SS, para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con complicaciones sistémicas por SS primario. La validez de esta herramienta fue confirmada por

una asociación significativa entre todos los dominios incluidos en la escala con la actividad de la enfermedad. Es una herramienta útil para evaluar pronóstico. Y presenta la ventaja de detectar cambios en la actividad de una manera precisa, en el seguimiento de pacientes con SS. Se puntúan únicamente las manifestaciones relacionadas a la enfermedad y se excluyen las manifestaciones crónicas y/o por daño.<sup>28,29</sup>

El puntaje se obtiene mediante la evaluación del nivel de actividad en cada dominio multiplicado por el peso del dominio. El resultado final se obtiene mediante la suma de la multiplicación (el nivel de actividad por el peso del dominio) de todos los dominios, siendo este puntaje entre 0 – 123. El puntaje 0 significa “no actividad” y 1 - 123 “actividad”.<sup>28,29</sup>

**Tabla 4. Índice de Actividad de EULAR para síndrome de Sjögren (ESSDAI)<sup>28,29</sup>**

Dominio (peso del dominio)	Nivel de Actividad	Descripción
Constitucional (3) Exclusión de fiebre de origen infeccioso y pérdida voluntaria de peso	No =0 Leve =1  Moderada =2	Ausencia de los siguientes síntomas Fiebre leve o intermitente (37.5° – 38.5°C)/ sudoración nocturna y/o pérdida involuntaria del 5 - 10% del peso corporal. Fiebre alta (>38.5°C/ sudoración nocturna y/o pérdida involuntaria de > 10% del peso corporal
Linfadenopatía (4) Exclusión de infección	No=0 Leve=1  Moderada =2  Alta=3	Ausencia de los siguientes síntomas Linfoadenopatía ≥1cm en cualquier región ganglionar o ≥2cm en la región inguinal Linfadenopatía ≥2cm en cualquier región ganglionar o ≥ 3cm en región inguinal, y/o esplenomegalia (clínicamente palpable o evaluada por imagen) Enfermedad proliferativa maligna de células B actual
Glandular (2) Exclusión de litiasis o infección	No=0 Leve =1  Moderada = 2	Ausencia de tumefacción glandular. Mínima tumefacción de glándulas con crecimiento de parótidas (≤3 cm), o tumefacción limitada a glándula submaxilar o lacrimal Tumefacción glandular mayor con crecimiento de parótidas (>3 cm), o tumefacción submaxilar o lacrimal importante

<p><b>Articular (2)</b> Exclusión de osteoartritis</p>	<p>No=0 Leve=1  Moderada=2  Severa=3</p>	<p>Ausencia de afección articular activa actual Artralgias en manos, carpos, tobillos y pies acompañadas de rigidez matutina &gt;30 minutos Sinovitis de 1 -5 articulaciones (recuento de 28 articulaciones) Sinovitis <math>\geq</math> a 6 articulaciones (recuento de 28 articulaciones)</p>
<p><b>Cutáneo (3)</b> Considerar como "sin actividad" a manifestaciones estables de larga duración relacionada a daño</p>	<p>No=0 Leve=1 Moderada=2  Severa=3</p>	<p>Ausencia de afección cutánea activa actual Eritema multiforme Vasculitis cutánea limitada, incluyendo vasculitis, urticaria, o púrpura limitada a pies y tobillos, o lupus cutáneo subagudo Vasculitis cutánea difusa, incluyendo vasculitis, urticaria, o púrpura difusa, o úlceras relacionadas a vasculitis</p>
<p><b>Respiratorio (5)</b> Considerar como "sin actividad" a manifestaciones estables de larga duración relacionadas con daño, o afección pulmonar no relacionada con enfermedad</p>	<p>No=0 Leve=1        Moderada=2        Severa=3</p>	<p>Ausencia de afección respiratoria activa actual Tos persistente o afección bronquial sin anomalías radiológicas o evidencia de enfermedad pulmonar intersticial radiológica o por TACAR con: ausencia de disnea y con pruebas de función pulmonar normales Afección pulmonar activa moderada como enfermedad intersticial en la TACAR con disnea con el ejercicio ((NHYA II) o pruebas de función pulmonar con restricción del: 70% &gt;DLCO <math>\geq</math>40% o 80%&gt; CVF <math>\geq</math> 60% Afección pulmonar activa, como enfermedad intersticial pulmonar demostrado en la TACAR con disnea de reposo (NHYA III, IV), pruebas de función pulmonar con DLCO &lt; 40% o CVF &lt; 60%</p>
<p><b>Renal (5)</b> Considerar como "sin actividad" a manifestaciones estables relacionadas con daño y afección renal no relacionada con la enfermedad. Si se realizó biopsia, entonces primero clasificar la actividad basada en las características histológicas.</p>	<p>No=0   Leve=1        Moderada=2        Severa=3</p>	<p>Ausencia de afección renal actual activa o con proteinuria &lt;0.5g/d, sin hematuria, sin leucocitaria, sin acidosis, o proteinuria estable persistente debido a daño Evidencia de afección renal activa leve, limitada a una acidosis tubular sin insuficiencia renal o afección glomerular con proteinuria (0.5 – 1g/d) y sin hematuria o insuficiencia renal (TFG <math>\geq</math>60ml/min) Afección renal activa moderada, como acidosis tubular con insuficiencia renal (TFG &lt;60ml/min) o afección glomerular con proteinuria entre 1 – 1.5g/d sin hematuria o insuficiencia renal (TFG <math>\geq</math>60ml/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa o infiltrado intersticial linfocitario importante Afección renal activa severa, como afección glomerular con proteinuria &gt;1.5 g/d o hematuria o insuficiencia renal (TFG &lt;60ml/min) o evidencia histológica de</p>



		glomerulonefritis proliferativa o afección renal asociada a crioglobulinemia
<b>Muscular (6)</b> Exclusión de debilidad por esteroides	No=0 Leve=1  Moderada=2  Severa=3	Ausencia de afección muscular activa actual Miositis activa leve evidenciada por un EMG anormal o biopsia sin debilidad muscular o CPK ( $N < CPK \leq 2N$ ) Miositis activa moderada evidenciada por EMG anormal o biopsia con debilidad muscular (déficit máximo 4/5) o elevación de CPK $CK \leq 4N$ Miositis activa severa evidenciado por EMG anormal o biopsia con debilidad muscular (déficit $\leq 3/5$ ) o elevación de CPK ( $>4N$ )
<b>SNP (5)</b> Considerar como “sin actividad” a manifestaciones estables de larga duración relacionadas con daño o compromiso del SNP no relacionado con la enfermedad	No=0 Leve=1  Moderada=2  Severa=3	Ausencia de afección activa SNP actual Afección leve del SNP, como polineuropatía sensitivo axonal por velocidades de neuroconducción o neuralgia del trigémino (V par) Afección moderada activa del SNP, evidenciada por velocidades de neuroconducción como neuropatía axonal sensitiva – motora con déficit motor máximo de 4/5, neuropatía sensitiva pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica, patología ganglionar con síntomas limitados a ataxia leve/moderada, polineuropatía desmielinizante inflamatoria con deterioro funciona leve (déficit motor máximo 4/5 o ataxia leve) o afección de par craneal de origen periférico (excepto neuralgia del trigémino) Afección activa severa del SNP, evidenciada por estudios de conducción nerviosa, como neuropatía axonal sensitiva – motora con déficit motor $\leq 3/5$ , afección de nervio periférico debido a vasculitis (mononeuritis múltiple), ataxia severa debido a patología ganglionar, polineuropatía desmielinizante inflamatoria con deterioro funcional severo: déficit motor $\leq 3/5$ o ataxia severa.
<b>SNC (5)</b> Considerar como “no actividad” a manifestaciones estables de larga duración relacionadas con daño o compromiso del SNC no relacionado con la enfermedad	No=0 Leve=1  Severa=3	Ausencia de afección a SNC activa actual Manifestaciones moderadas activas del SNC como afección a pares craneales de origen central, neuritis óptica, síndrome similar a esclerosis múltiple, con síntomas limitados a deterioro sensitivo puro o deterioro cognitiva demostrado Afección severa del SNC como vasculitis cerebral, con enfermedad cerebro vascular o ataque isquémico transitorio, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocitaria, o síndrome similar a esclerosis múltiple con déficit motor
<b>Hematológico (2)</b> Para anemia, neutropenia y trombocitopenia sólo debe ser considerada la citopenia autoinmune. Excluir citopenia	No=0 Leve=1  Moderada=2	Ausencia de citopenia autoinmune Citopenia autoinmune con neutropenia ( $1000 - 1500/mm^3$ ) y/o anemia ( $10 - 12g/dl$ ), y/o trombocitopenia ( $100,000 - 150,000/mm^3$ ) o linfopenia ( $500 - 1,000/mm^3$ ) Citopenia autoinmune con neutropenia ( $500 - 1000/mm^3$ ) y/o anemia ( $8 - 10g/dl$ ), y/o trombocitopenia ( $50,000 - 100,000/mm^3$ ) o linfopenia ( $<500/mm^3$ )

inducida por drogas o por déficit de hierro o vitaminas	Severa=3	Citopenia autoinmune con neutropenia (<500mm <sup>3</sup> ) y/o anemia (<8g/dl),y/o trombocitopenia (<50,000/mm <sup>3</sup> )
Biológico (1)	No=0	Ausencia de cualquiera de los marcadores biológicos Componente clonal y/o hipocomplementemia (C4, o C3 o CH50 bajos) y/o hipergamaglobulinemia o niveles de IgG elevados entre 16 – 20g/L
	Leve=1	
	Moderada=2	Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o niveles altos de IgG >20g/L, y/o aparición reciente de hipogamaglobulinemia o disminución reciente del nivel de de IgG (<5g/L)

## 9- Tratamiento

El manejo terapéutico para SS se basa en el tratamiento sintomático de las manifestaciones glandulares y el uso de los fármacos modificadores de la enfermedad para las afecciones sistémicas. El tratamiento sintomático con los substitutos de saliva y gotas oftálmicas es efectivo en controlar y aliviar los síntomas sicca.<sup>4</sup>

### 9.1 Tratamiento sintomático:

El tratamiento sintomático, tiene beneficios en aliviar las molestias de xeroftalmia y xerostomía, así también puede prevenir complicaciones del síndrome sicca. Un ojo seco no tratado puede resultar en úlceras corneales, vascularizaciones, opacidades y perforaciones, y la xerostomía puede complicarse con caries dentales, candidiasis y enfermedad periodontal.<sup>4,26</sup>

### 9.2 Tratamiento tópico de la xeroftalmia

El abordaje de la xeroftalmia se basa en:

- a) Medidas no farmacológicas: el evitar ambientes secos, con mucho viento, o humo de cigarrillo, lectura prolongada, uso prolongado de la computadora, uso de humidificadores, gafas cerradas, o fármacos que pueden agravar la xeroftalmia como: diuréticos, beta bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos.<sup>4</sup>

- b) Reemplazo de volumen lagrimal: lágrimas artificiales (sin conservantes, soluciones hipotónicas y emulsiones), suero autólogo.<sup>4</sup>
- c) Fármacos tópicos: ciclosporina A , corticosteroides, y antiinflamatorios no esteroideos.<sup>4</sup>
- d) Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden ser efectivos en aliviar el dolor, pero solo pueden ser utilizados en corto plazo ya que reducen la sensibilidad corneal, predisponiendo a daño corneal.<sup>4</sup>

### 9.3 Tratamiento tópico de la xerostomía:

- a) Medidas no farmacológicas: incluyendo hidratación adecuada, evitar irritantes (café, alcohol, nicotina), sustitución de fármacos que favorezcan xerostomía, higiene oral meticulosa (uso de flúor, exámenes dentales frecuentes, y tratamiento oportuno de la candida), uso de goma de mascar libre de azúcar.<sup>4</sup>
- b) Substitutos de Saliva: (mucina, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa) como geles lubricantes, colutorios orales, pasta de dientes.<sup>4</sup>

### 9.4 Fármacos sistémicos para los síntomas sicca

Los secretagogos están indicados en pacientes con SS severo que poseen sequedad y con función residual de glándula exocrinas. Pilocarpina y cevimeline que son agonistas de los receptores muscarínicos, han sido utilizados para la xerostomía como la xeroftalmia según estudios aleatorizados controlados, demostrando sus beneficios en los rangos de flujo de saliva y en las pruebas oculares. Cevimeline aprobada en el tratamiento de sequedad oral y ocular según la FDA. Como efectos secundarios en estos fármacos se incluyen diaforesis, poliuria, y rubor. Agentes mucolíticos como la N-acetilcisteína han sido utilizados para la xerostomía aunque no existe evidencia sustancial.<sup>4</sup>

## 9.5 Fármacos modificadores de la enfermedad

La mayoría de fármacos utilizados actualmente en el manejo de las enfermedades autoinmunes, son utilizados también en SS, en orden de favorecer los síntomas sicca y modificar las vías inflamatorias involucradas en la progresión de la enfermedad.<sup>4</sup>

### a. Corticoesteroides:

Pocos estudios respaldan el uso de corticoesteroides orales en pacientes con SS. A dosis altas disminuyen el proceso inflamatorio inmune en la glándula salival y lacrimal, pero no existe evidencia que mejoren los flujos salivales ni lacrimales. El uso a dosis altas deberá ser evitado para disminuir el riesgo de efectos secundarios. Estos son más utilizados en pacientes con manifestaciones extraglandulares.<sup>4</sup>

### b. Antimaláricos:

Mejoran los síntomas sicca y los síntomas constitucionales como la fatiga y las artralgias. La hidroxicloroquina mejora los flujos salivales inhibiendo la colinesterasa glandular, disminuye los índices de inflamación como la velocidad de sedimentación globular y proteína c reactiva y otras anormalidades inmunológicas como la  $\gamma$  globulina, IgG, IgM, factor reumatoide, Anti SSa-Ro y anti SSb-La.<sup>4</sup>

Además la hidroxicloroquina tiene propiedades antineoplásicas, previene la mutación en células con un rango mitótico elevado y mejora los mecanismos celulares de protección y reparación del ADN. Esto es importante ya que los pacientes con SS tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma que la población general.<sup>4</sup>

### c. Inmunosupresores:

Inmunosupresores como la Ciclosporina A, azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetil y leflunomida han sido utilizados de forma empírica en SS. Existen pocos estudios en seguimiento en corto plazo (6 meses), con baja evidencia. Estos fármacos han

sido utilizados en el manejo de las manifestaciones extra glandulares.<sup>4</sup>

d. Fármacos biológicos:

No existen fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de SS, sin embargo han existido publicaciones que encontrado beneficio terapéutico en ciertos fármacos: como lo son los anti-TNF, (infliximab, etanercept), anti CD20p y anti CD22.<sup>4</sup>

Rituximab se ha utilizado en casos reportados de complicaciones de SS con linfoma, con efectos beneficiosos en complicaciones sistémicas y en la xerostomía, mejorando la estimulación de flujo de saliva.<sup>19</sup>

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El SS representa un problema para la salud pública, ya que es la 2da causa de enfermedad autoinmune más frecuente y puede llegar a afectar la calidad de vida por el impacto en los diferentes órganos y sistemas.

#### **IV. JUSTIFICACION**

La escala ESSDAI es un índice clínico para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con SS que presenten afección extraglandular a otros órganos y sistemas. Por lo tanto puede ser de utilidad para identificar la prevalencia en nuestra población de las manifestaciones extraglandulares mediante dicho instrumento, y de esta manera guiar la atención a los principales órganos y sistemas afectados para un tratamiento oportuno.

## **V. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo General:**

Determinar la prevalencia de las manifestaciones extraglandulares en pacientes con síndrome de Sjögren primario

### **1.1 Objetivos Específicos:**

- 1.1.1 Determinar la prevalencia de las manifestaciones constitucionales en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.2 Determinar la prevalencia de manifestaciones de linfadenopatías en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.3 Determinar la prevalencia de las manifestaciones glandulares en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.4 Determinar la prevalencia de manifestaciones articulares en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.5 Determinar la prevalencia de las manifestaciones cutáneas en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.6 Determinar la prevalencia de las manifestaciones pulmonares en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.7 Determinar la prevalencia de las manifestaciones renales en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.8 Determinar la prevalencia de las manifestaciones musculares en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.9 Determinar la prevalencia de las manifestaciones a sistema nervioso periférico en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.10 Determinar la prevalencia de las manifestaciones a sistema nervioso central en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.11 Determinar la prevalencia de las manifestaciones hematológicas en pacientes con síndrome de Sjögren primario
- 1.1.12 Determinar la prevalencia de las manifestaciones biológicas en pacientes con síndrome de Sjögren primario



## **VI. METODOLOGIA**

### **1. Tipo de Estudios**

Observacional, Descriptivo, Prospectivo, Transversal

### **2. Lugar**

Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México, SSA

### **3. Período**

1 julio de 2013 al 31 de diciembre de 2014

### **4. Criterios de Selección de la Muestra**

#### 4.1 Criterios de Inclusión:

4.1.1 Edad entre 18 y 70 años

4.1.2 Pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México

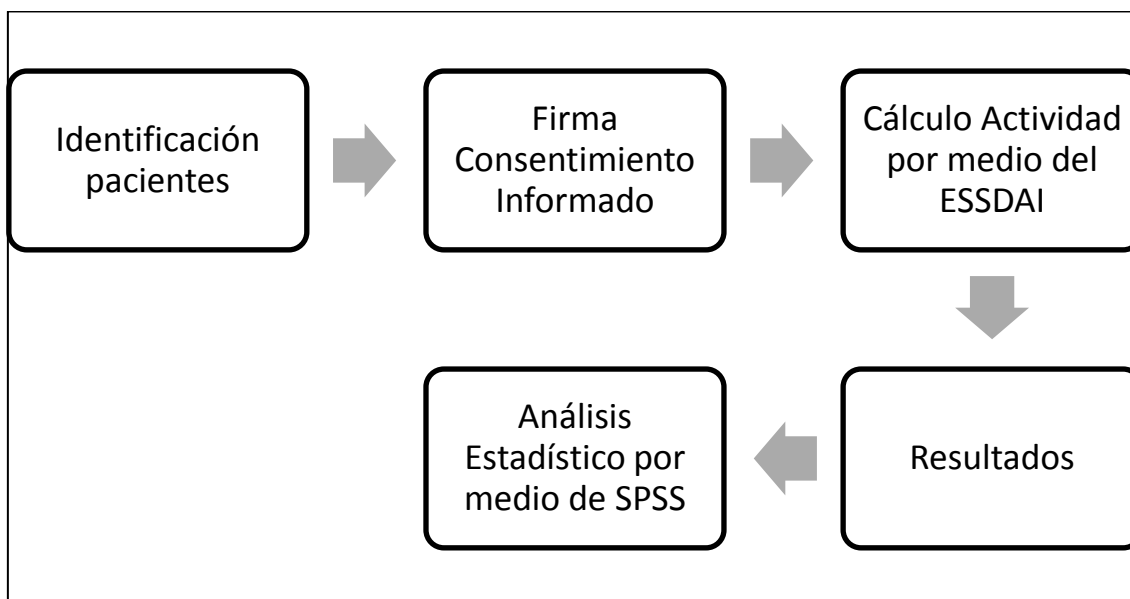
4.1.3 Diagnóstico de SSp, acorde a los criterios ACR/EULAR 2002

4.1.4 Firma del consentimiento informado.

#### 4.2 Criterios de exclusión

4.2.1 Retiro del consentimiento informado

## 5. Procedimiento



### 5.1 Identificación de Pacientes

Se realizó una revisión de las hojas diarias de la consulta externa del servicio de Reumatología para identificar los pacientes con diagnóstico de SS primario. Se obtuvo un listado de pacientes con nombre y número de expediente, se revisó cada expediente para verificar criterios de clasificación y obtener número telefónico.

### 5.2 Firma de consentimiento informado

Se contactó a cada paciente vía telefónica, solicitándole una fecha específica para acudir. El día de la cita se explicó el objetivo del estudio y solicitó firma del consentimiento informado. (Anexo 1)

#### 5.2.1 Consideraciones éticas

5.2.1.1 Investigación de riesgo mínimo.

5.2.1.2 Fue sometida a comités de investigación y ética.

### 5.3 Cálculo de la actividad por medio de ESSDAI

Posterior a la firma de consentimiento informado se determinó la actividad de la enfermedad por medio de la herramienta ESSDAI. La unidad de medida fue el puntaje de ESSDAI 0-123.

### 5.4 Análisis Estadístico

Se realizó el análisis estadístico en el programa SPSS versión 15, donde se calcularon las medias y desviaciones estándar de la edad y puntaje ESSDAI. Así también se determinó el porcentaje según sexo de la población estudiada. Se calcularon las prevalencias de las manifestaciones extraglandulares.

### 5.5 Definición de Variables

Nombre de la variable	Variable	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual y operacional
Actividad de síndrome de Sjögren primario	Dependiente	Cuantitativa	Puntaje de ESSDAI 0 - 123	Índice clínico para medir la actividad de la enfermedad, en pacientes con complicaciones sistémicas por SS primario.
Síndrome de Sjögren	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si o no	Enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta glándulas exocrinas como lacrimales con xeroftalmia y las salivales con xerostomía, así como otros órganos y sistemas. Se clasifica con los criterios ACR/EULAR de 2002.

## VII. RESULTADOS

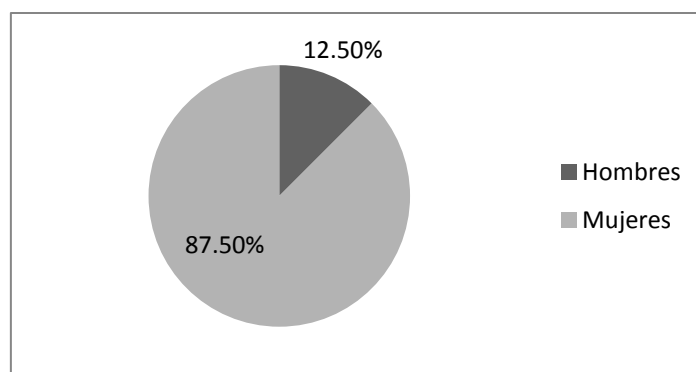
En el presente trabajo de investigación se incluyeron a un total de 16 pacientes con SS primario. De los 16 pacientes estudiados, el 87.5% (14) representó al sexo femenino y el 12.5% (2) al sexo masculino, con una media de edad general de 51 años, una media de 50.86 años para sexo femenino y una media de 52 años para sexo masculino. (Cuadro 1)

**Cuadro 1. Edad y sexo de pacientes con síndrome de Sjögren**

Edad	$f$ (%)	$\bar{x}$ de Edad $\sigma$	Rango
Mujeres	14 (87.50%)	50.86 $\pm$ 10.030	35 – 70
Hombres	2 (12.50%)	52.00 $\pm$ 12.728	43 -61
Total	16 (100%)	51.00 $\pm$ 9.906	35 – 70

$f$  frecuencia,  $\bar{x}$  media,  $\sigma$  desviación estándar

**Gráfica 1. Porcentaje según sexo de pacientes con síndrome de Sjögren**



Respecto a la escala ESSDAI la media de puntaje general obtenido fue de 4.19, para sexo femenino una media de 4.36 y para el sexo masculino una media de 3.00. (Cuadro 2).

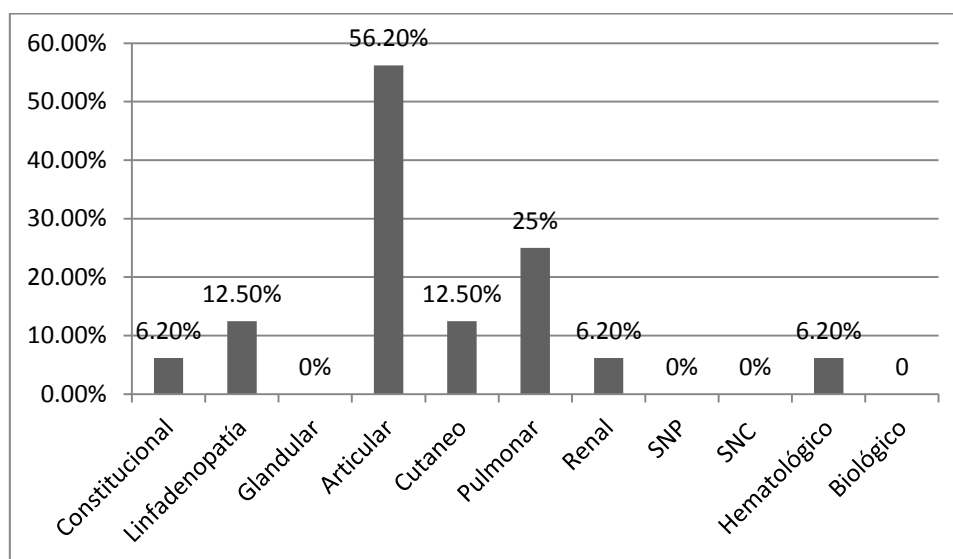
## Cuadro 2. ESSDAI de pacientes con síndrome de Sjögren

ESSDAI	<i>f</i> (%)	$\bar{x}$ de ESSDAI $\sigma$	Rango
Mujeres	14 (87.50%)	4.36 ± 4.088	0 - 11
Hombres	2 (12.50%)	3.00 ± 4.243	0 - 6
Total	16 (100%)	4.19 ± 3.987	0 - 11

*f* frecuencia,  $\bar{x}$  media,  $\sigma$  desviación estándar

La prevalencia de las afecciones extraglandulares de los 16 pacientes con SS primario fue la siguiente: constitucionales 6.20%, linfadenopatías 12.5%, articulares 56.20%, cutáneos 12.5%, pulmonares 25%, renales 6.20%, hematológicas 6.20%, el resto 0%. (Gráfica 2)

### Gráfica 2. Prevalencia de manifestaciones extraglandulares en pacientes con síndrome de Sjögren



## VIII. DISCUSION

El SS es la segunda enfermedad autoinmune mas prevalentes después de la artritis reumatoide. La población más afectada se encuentra entre la 5ta y 6ta década de vida lo que es muy similar a lo que se evidenció esta investigación siendo la media de edad de 51 años.

La población más afectada por SS suelen ser las mujeres en mayor proporción que los hombres en una relación 20:1, en este trabajo de investigación se evidencio una muy similar proporción la cual es mayor en el sexo femenino con un 87.5% y sexo masculino con un 12.5%.

Los órganos y sistemas con afección extraglandular con mayor prevalencia fueron: el articular con un 56.20% en comparación al 40% reportado en la literatura, en la población mexicana se menciona la prevalencia de 25% de dolor musculoesquelético para todas las enfermedades autoinmunes según estudio COPCORD.<sup>32</sup> La afección pulmonar ocupa el segundo lugar con un 25% respecto al 9 -75% reportado. En tercer lugar linfadenopatía y cutáneo con un 12.5% en comparación al 6% de lo que respecta a linfadenopatías (axilares, cervicales e inguinales) y un 10% de vasculitis cutánea reportada. En cuarto lugar la afección renal con una mayor prevalencia de 6.25% en comparación al 0.4% reportado, y afección constitucional con un 6.25%, respecto a lo que se menciona en la literatura que puede existir fatiga en un 70% de los casos como manifestación constitucional y o fiebre con un 6%.

## **IX. CONCLUSIONES**

1. Con objeto de evitar el daño irreversible a órgano blanco, es indispensable el conocimiento de la prevalencia de las manifestaciones extraglandulares que se pueden presentar en el SS, para su detección temprana y tratamiento oportuno con el fin de evitar el impacto negativo en la calidad de vida del paciente.
  
2. Los órganos y sistemas con mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares en pacientes con SS primario son los siguientes: articular, pulmonar, cutáneo y por linfadenopatías.

## X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Saint Clair E. William. Capítulo 73 Sjögren Syndrome. Firestein Gary S; Budd Raph C; Gabriel Sherine E. Kelley Textbook of Rheumatology. Editorial Elsevier Saunders. Philadelphia, Pennsylvania 2012, Páginas 1169 - 1191
2. Roescher Nienke; Tak Paul P.; Illei Gabor G.; Cytokines in Sjögren's Syndrome Oral Diseases 2009 Volumen 8 Paginas 519 – 526.
3. Roescher Nienke; Tak Paul P.; Illei Gabor G.; Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets Ann Rheum Dis. 2010;(6) 945 – 948
4. Tincani Angela; Andreoli Laura; Cavazzana Ilaria; Novel aspects of Sjögren's Syndrome in 2012 Bio Med Central Medicine 2013 volumen 11 Página 93
5. Corominas H; Figuls R; Riera M, Síndrome de Sjögren Reumatol Clin. 2008;4 Supl 1:S22 – 7.
6. Cruz-Tapias Paola; Rojas-Villarraga Adriana; Maier-Moore Shannon HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies Autoimmunity Reviews 2012 Volumen 11 páginas 281–287
7. Larche Maggie J. A short review of the pathogenesis of Sjögren's syndrome Autoimmunity Reviews, Elsevier 2006 Volumen 5 Paginas 132 – 135
8. Mavragani C; Moutsopoulos H, The Geoepidemiology of Sjögren Syndrome Autoimmunity Reviews 9 (2010) A305 -A310
9. Hansen Arne; Lipsky Peter E; Dörner Thomas. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications of disease management on therapy Current Opinion in Rheumatology 2005;17: 558 – 565.
10. Yamamoto K, Pathogenesis of Sjögren syndrome Autoimmunity Reviews 2 (2003) 13 -18
11. Moriyama M.; Hayashida J-N.; Ohya Y. Cytokine/chemokine profiles contribute to understanding the pathogenesis and diagnosis of primary Sjögren's syndrome Clinical and Experimental Immunology. 169: 17 – 26.
12. Bikker A; van Woerkom M; Kruize A. A. Increased expression of Interleukin – 7 in the Labial Salivary glands of patients with primary Sjögren syndrome correlates with increased inflammation. Arthritis & Rheumatism 2010;62: 969 – 977.



13. Bombardieri Michele; Barone Francesca; Pittoni Valerio. Increased circulating levels and salivary gland expression of interleukin-18 in patients with Sjögren's syndrome: relationship with autoantibody production and lymphoid organization of the periductal inflammatory infiltrate. Arthritis Res Ther 2004;6:R447 – R456.
14. Youinou Pierre; Pers Jacques – Oliver Disturbance of cytokine networks in Sjögren's syndrome Youinou and Pers Arthritis Research & Therapy 2011, 13:227: 1 – 10
15. Abbas Abul; Lichtman Andrew; Pillai Shiv. Inmunología celular y molecular. Elsevier, España 2012, capítulo 10, paginas 225 -242
16. De Paiva CS; Chotikavanich S; Pangelinan SB. IL – 17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. Mucosal Immunology 2009;2(3): 243 – 253.
17. Flores – Garcia Yevel; Talamás – Rohana Patricia. Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. REB 2012;31(1): 3 – 9.
18. Jin Jun-O; Yu Qing. T Cell – associated cytokines in the pathogenesis of Sjögren's Syndrome J Clin Cell Immunol. 2013;9: 1 – 14
19. Mariette Xavier; Gottenber Jacques – Eric. Pathogenesis of Sjögren syndrome and therapeutic consequences. Current Opinion in Rheumatology 2010;22: 471 – 477.
20. Yeop Lee Sang; Jung Hna Soo; Min Nam Sang Analysis of Tear Cytokines and Clinical Correlations in Sjögren Syndrome Dry Eye Patients and Non Sjögren Syndrome Dry Eye Patients Ophthalmol, Elsevier 2013 Volumen 156 páginas 247 – 253.
21. Miletic M; Stojanović R.; Pajić O.: Serum interleukin-17 & nitric oxide levels in patients with primary Sjögren's syndrome Indian J Med Res 2012 Volumen 135, páginas 513-519
22. Knag Mh; Kim MK; Lee HJ; Lee HI; Wong RW; Lee JH, Interleukin – 17 in Varios Ocular Surface Inflammatory Diseases JKorean Med Sci 2011; 26: 938 - 944
23. Youn J; Kim M; Choi H; Ko J; Kang E; Lee H; Wee W; Kee J Investigating the Relationship between serum interleukin – 17 Levels and systemic immune mediated disease in patients with dry eye syndrome Korean J Ophthalmol 2011;25(2): 73 – 76.

24. Scofield R. Hal IL – 21 and Sjögren syndrome Scofield Arthritis & therapy 2011, 13:137
25. Ramos – Casals Manuel; Stone John H.; Moutsopoulos, Sjögren Syndrome Diagnosis and Therapeutics, Editorial Springer-Verag Londres 2012, páginas 631
26. Lenopoli Sabatino; Carson Steven F. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's syndrome. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2014;26: 91 - 99
27. Ramos – Casals Manuel; Brito – Zeron Pilar; Bové Boada Alberto. Sjögren's syndrome: beyond sicca involvement Autoimmune Diseases 2011;(5): 45 – 65.
28. Seror Raphaële; Theander Elke; Bootsma Hendrika. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: A comprehensive review Journal of Autoimmunity xxx 2013; páginas 1 – 6
29. Seror Raphaële; Ravaut Phillip; Bowman Simon; Baron Gabriel. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren syndrome Ann Rheuma Dis 2010;69(6) pagina 1 – 19
30. Katsifis Gikas E; Rekka Sofia; Moutsopoulos Niki M. Systemic and Local Interleukin-17 and Linked Cytokines Associated with Sjögren's Syndrome Immunopathogenesis The American Journal of Pathology 2009, Volumen 175, No. 3, páginas 1167 – 1177.
31. Tzioufas A; Mitsias D; Moutsopoulos H; Sjögren Syndrome Hochberg Marc; Silman Alan; Smolen Josef. Hochberg: Rheumatology. Philadelphia, Mosby Elsevier, Capítulo 134. Páginas 1339 – 1350
32. Peláez-Ballestas I; Sanin LH; Moreno-Montoya J, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. J Rheumatol 2011;38(86):3-8
33. Kruszka Paul; O'brian Robert J; Diagnosis and Management of Sjögren Syndrome Am Fam Physician 2009;79(6):465-470, 472.

## XII. ANEXOS

### 1. Anexo 1



#### HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA COMISION DE ETICA E INVESTIGACION

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número de registro del proyecto: HJM2398/14-R

Yo, \_\_\_\_\_, acepto participar en el estudio de investigación: (Título del protocolo)

#### PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES EN EL SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO

Que tiene como objetivo:

- Determinar la prevalencia de las manifestaciones extraglandulares en pacientes con síndrome de Sjögren primario

Se me ha informado que mi participación en el estudio consiste en:

- Asistir a evaluación rutinaria, responder a unas preguntas del interrogatorio y ser evaluado por el médico investigador.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

- Beneficios: Evaluación de la actividad de la enfermedad a través de herramienta ESSDAI
- Riesgo: ninguno.

He leído y comprendo la información relativa al estudio y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Entiendo que puedo retirarme del estudio en el momento en que lo desee.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante y/o de la persona responsable

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al (la) Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación y los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado sus preguntas tanto como mi conocimiento me lo permite. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

DR. ESTUARDO ANZUETO FORTUNY  
Nombre y firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

## 2. Anexo 2



### HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

#### Hoja De Recolección De Datos

“Prevalencia de manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario”

Número de registro del proyecto: HJM2398/14-R

Nombre \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

Expediente \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Telefono \_\_\_\_\_

Correo electrónico \_\_\_\_\_

Índice de Actividad de EULAR para síndrome de Sjögren (ESSDAI)			
Dominio (peso)	Nivel de Actividad	Descripción	Pts.
Constitucional (3) Se Exclusión de fiebre de origen infeccioso y pérdida voluntaria de peso	No =0	Ausencia de los siguientes síntomas	
	Leve =1	Fiebre leve o intermitente (37.5° – 38.5°C)/ sudoración nocturna y/o pérdida involuntaria del 5 - 10% del peso corporal.	
	Moderada =2	Fiebre alta (>38.5°C/ sudoración nocturna y/o pérdida involuntaria de > 10% del peso corporal	
Linfadenopatía (4) Exclusión de infección	No=0	Ausencia de los siguientes síntomas	
	Leve=1	Linfoadenopatía ≥1cm en cualquier región ganglionar o ≥2cm en la región inguinal	
	Moderada =2	Linfadenopatía ≥2cm en cualquier región ganglionar o ≥ 3cm en región inguinal, y/o esplenomegalia (clínicamente palpable o evaluada por imagen) Enfermedad proliferativa maligna de células B actual	
Glandular (2) Exclusión de litiasis o infección	No=0	Ausencia de tumefacción glandular.	
	Leve =1	Mínima tumefacción de glándulas con crecimiento de parótidas (≤3 cm), o tumefacción limitada a glándula submaxilar o lacrimal	
	Moderada = 2	Tumefacción glandular mayor con crecimiento de parótidas (>3 cm), o tumefacción submaxilar o lacrimal importante	
Articular (2) Exclusión de osteoartritis	No=0	Ausencia de afección articular activa actual	
	Leve=1	Artralgias en manos, carpos, tobillos y pies acompañadas de rigidez matutina >30 minutos	
	Moderada=2	Sinovitis de 1 -5 articulaciones (recuento de 28	

	Severa=3	articulaciones) Sinovitis ≥ a 6 articulaciones (recuento de 28 articulaciones)	
<b>Cutáneo (3)</b> Considerar como "sin actividad" a manifestaciones estables de larga duración relacionada a daño	No=0 Leve=1 Moderada=2  Severa=3	Ausencia de afección cutánea activo actual Eritema multiforme Vasculitis cutánea limitada, incluyendo vasculitis, urticaria, o púrpura limitada a pies y tobillos, o lupus cutáneo subagudo Vasculitis cutánea difusa, incluyendo vasculitis, urticaria, o púrpura difusa, o úlceras relacionadas a vasculitis	
<b>Respiratorio (5)</b> Considerar como "sin actividad" a manifestaciones estables de larga duración relacionadas con daño, o afección pulmonar no relacionada con enfermedad	No=0 Leve=1  Moderada=2  Severa=3	Ausencia de afección respiratoria activa actual Tos persistente o afección bronquial sin anomalías radiológicas o evidencia de enfermedad pulmonar intersticial radiológica o por TACAR con: ausencia de disnea y con pruebas de función pulmonar normales Afección pulmonar activa moderada, como enfermedad intersticial en la TACAR con disnea con el ejercicio (NHYA II) o pruebas de función pulmonar con restricción del: 70% >DLCO ≥40% o 80%> CVF ≥ 60% Afección pulmonar activa, como enfermedad intersticial pulmonar demostrado en la TACAR con disnea de reposo (NHYA III, IV), pruebas de función pulmonar con DLCO < 40% o CVF < 60%	
<b>Renal (5)</b> Considerar como "sin actividad" a manifestaciones estables relacionadas con daño y afección renal no relacionada con la enfermedad. Si se realizó biopsia, entonces primero clasificar la actividad basada en las características histológicas.	No=0 Leve=1  Moderada=2  Severa=3	Ausencia de afección renal actual activa con proteinuria <0.5g/d, sin hematuria, sin leucocitaria, sin acidosis, o proteinuria estable persistente debido a daño Evidencia de afección renal activa leve, limitado a una acidosis tubular sin insuficiencia renal o afección glomerular con proteinuria (0.5 – 1g/d) y sin hematuria o insuficiencia renal (TFG ≥60ml/min) Afección renal activo moderada, como acidosis tubular con insuficiencia renal (TFG <60ml/min) o afección glomerular con proteinuria entre 1 – 1.5g/d sin hematuria o insuficiencia renal (TFG ≥60ml/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa o infiltrado intersticial linfocitario importante Afección renal activa severa, como afección glomerular con proteinuria >1.5 g/d o hematuria o insuficiencia renal (TFG <60ml/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa o afección renal asociado a crioglobulinemia	
<b>Muscular (6)</b> Exclusión de debilidad	No=0 Leve=1	Ausencia de afección muscular activa actual Miositis activa leve evidenciada por un EMG anormal o biopsia sin debilidad muscular o CPK (N < CPK ≤ 2N)	

por esteroides	Moderada=2  Severa=3	Miositis activa moderada evidenciada por EMG anormal o biopsia con debilidad muscular (déficit máximo 4/5) o elevación de CPK CK ≤4N  Miositis activa severa evidenciada por EMG anormal o biopsia con debilidad muscular (déficit ≤3/5) o elevación de CPK( >4N)	
<b>SNP (5)</b>  Considerar como “sin actividad” a manifestaciones estables de larga duración relacionadas con daño o compromiso del SNP no relacionado con la enfermedad	No=0 Leve=1  Moderada=2         Severa=3	Ausencia de afección activa SNP actual  Afección leve del SNP, como polineuropatía sensitivo axonal por velocidades de neuroconducción o neuralgia del trigémino (V par)  Afección moderada activa del SNP, evidenciada por velocidades de neuroconducción como neuropatía axonal sensitiva – motora con déficit motor máximo de 4/5, neuropatía sensitiva pura con presencia de vasculitis crioglobulinemica, patología ganglionar con síntomas limitados a ataxia leve/moderada, polineuropatía desmielinizante inflamatoria con deterioro funciona leve (déficit motor máximo 4/5 o ataxia leve) o afección de par craneal de origen periférico (excepto neuralgia del trigémino)  Afección activa severa del SNP, evidenciada por estudios de conducción nerviosa, como neuropatía axonal sensitiva – motora con déficit motor ≤3/5, afección de nervio periférico debido a vasculitis (mononeuritis múltiple), ataxia severa debido a patología ganglionar, polineuropatía desmielinizante inflamatoria con deterioro funcional severo: déficit motor ≤3/5 o ataxia severa.	
<b>SNC (5)</b>  Considerar como “no actividad” a manifestaciones estables de larga duración relacionadas con daño o compromiso del SNC no relacionado con la enfermedad	No=0 Leve=1         Severa=3	Ausencia de afección a SNC activa actual  Manifestaciones moderadas activas del SNC como afección a pares craneales de origen central, neuritis óptica, síndrome similar a esclerosis múltiple, con síntomas limitados a deterioro sensitivo puro o deterioro cognitiva demostrado  Afección severa del SNC como vasculitis cerebral, con enfermedad cerebro vascular o ataque isquémico transitorio, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocitaria, o síndrome similar a esclerosis múltiple con déficit motor	
<b>Hematológico (2)</b>  Para anemia, neutropenia y trombocitopenia sólo debe ser considerada la citopenia autoinmune. Excluir citopenia inducida por drogas o por déficit de	No=0 Leve=1   Moderada=2   Severa=3	Ausencia de citopenia autoinmune  Citopenia autoinmune con neutropenia (1000 – 1500/mm <sup>3</sup> ) y/o anemia (10 – 12g/dl), y/o trombocitopenia (100,000 – 150,000/mm <sup>3</sup> ) o linfopenia (500 – 1,000/mm <sup>3</sup> )  Citopenia autoinmune con neutropenia (500 – 1000/mm <sup>3</sup> ) y/o anemia (8 – 10g/dl),y/o trombocitopenia (50,000 – 100,000/mm <sup>3</sup> ) o linfopenia (<500/mm <sup>3</sup> )  Citopenia autoinmune con neutropenia (<500/mm <sup>3</sup> ) y/o anemia (<8g/dl),y/o trombocitopenia (<50,000/mm <sup>3</sup> )	

hierro o vitaminas			
<b>Biológico (1)</b>	No=0 Leve=1  Moderada=2	Ausencia de cualquiera de los marcadores biológicos Componente clonal y/o hipocomplementemia (C4, o C3 o CH50 bajos) y/o hipergamaglobulinemia o niveles de IgG elevados entre 16 – 20g/L  Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o niveles altos de IgG >20g/L, y/o aparición reciente de hipogamaglobulinemia o disminución reciente del nivel de de IgG (<5g/L)	