



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE IL-6, IL-17
EN LÁGRIMAS EN RELACIÓN CON LA
ACTIVIDAD SISTÉMICA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

PRESENTA

DR. ANGEL ALEJANDRO CASTILLO ORTIZ

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGIA**

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

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



México D.F. Julio de 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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
HJM2446/14-R

DEDICATORIA

A mis padres por haberme brindado su apoyo, dedicación y cariño, siempre dispuestos a brindarme todo lo necesario para continuar con mis estudios.

A toda mi familia y seres queridos por siempre estar detrás de mis logros además de ser pilar fundamental desde el principio en mi formación tanto académica como personal.

AGRADECIMIENTOS

Gracias, a mis tutores, los doctores Rosa Eida Barbosa Cobos y Gustavo E. Lugo Zamudio. Gracias por su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Han hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

Gracias a mis compañeros del Hospital Juárez de México, por su atención y amabilidad en todo lo referente a mi vida como alumno de la subespecialidad.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACION.....	23
OBJETIVOS.....	24
METODOLOGIA.....	24
RESULTADOS... ..	29
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES.....	36
PERSPECTIVAS.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37
ANEXOS.....	40

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El síndrome de Sjögren (SS) se define como un desorden crónico inflamatorio autoinmune, que afecta glándulas exocrinas como las glándulas salivales y lacrimales, provocando una alteración en su funcionamiento. El cuadro clínico característico del SS consiste en queratoconjuntivitis sicca (xeroftalmia) y mucosa oral seca (xerostomía), esta patología también puede cursar con manifestaciones sistémicas. El SS se puede presentar de manera aislada, lo que se conoce como síndrome de Sjögren primario (SSp). El SSp es la segunda enfermedad autoinmune más común, con impacto en la función de los órganos y sistemas involucrados. En el SSp se ha documentado aumento de los niveles de interleucina 6 (IL-6), relacionándose con el grado de infiltración en glándulas lacrimales y el número de síntomas extraglandulares. Se ha identificado participación de la interleucina 17 (IL-17) en la respuesta autoinmune de esta patología, con una posible asociación entre la inflamación y la disrupción de la barrera corneal y conjuntival, favoreciendo erosiones epiteliales. No se ha determinado una correlación entre los niveles de interleucinas y actividad clínica de la enfermedad. En el presente estudio se investigó la posible asociación entre los niveles de interleucinas en saliva y la actividad extra-articular del SS.

METODOLOGÍA. Se incluyeron 19 pacientes con Síndrome de Sjögren primario. Se estimó la actividad sistémica por medio del ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) y se cuantificaron los niveles salivales de IL-17 e IL-6 por ELISA. Se determinó la correlación entre los niveles salivales de IL-17 y 6 con la actividad extraglandular mediante la prueba de correlación de Spearman.

RESULTADOS. Se demostró correlación positiva entre las concentraciones de IL-6 sérica y en lágrima ($r = 0.542$, $p = 0.017$) y entre IL-6 sérica e IL-17 en lágrima ($r = 0.537$, $p = 0.018$). No se encontró correlación entre los niveles de IL-6 en saliva con el puntaje ESSDAI ni entre los niveles de IL-17 con el puntaje ESSDAI.

CONCLUSIONES. Las interleucinas tienen un papel fundamental en la patogenia de las enfermedades autoinmunes por lo que la medición de sus niveles representa potenciales biomarcadores de actividad sistémica de SSp.

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, como síndrome de Sjögren primario (SSp) 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 poliangitis (síndrome de Sjögren secundario).^{1,2,3,4}

2-Historia del síndrome de Sjögren

La primera aproximación al SS se atribuye a Johann Mikulicz 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 xerofthalmia 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.^{1,5,8}

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.^{1,4,5}

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.⁴

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.^{1, 4, 5, 6}

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.^{9,10}

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. Se ha documentado aumento de los niveles de interleucina 6 (IL-6), relacionándose con el grado de

infiltración en glándulas lacrimales y el número de síntomas extraglandulares. Se ha identificado participación de la interleucina 17 (IL-17) en la respuesta autoinmune de esta patología, con una posible asociación entre la inflamación y la disrupción de la barrera corneal y conjuntival, favoreciendo erosiones epiteliales.^{4,7,11}

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.¹¹

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).⁹

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.^{20,21} 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.^{2,311}

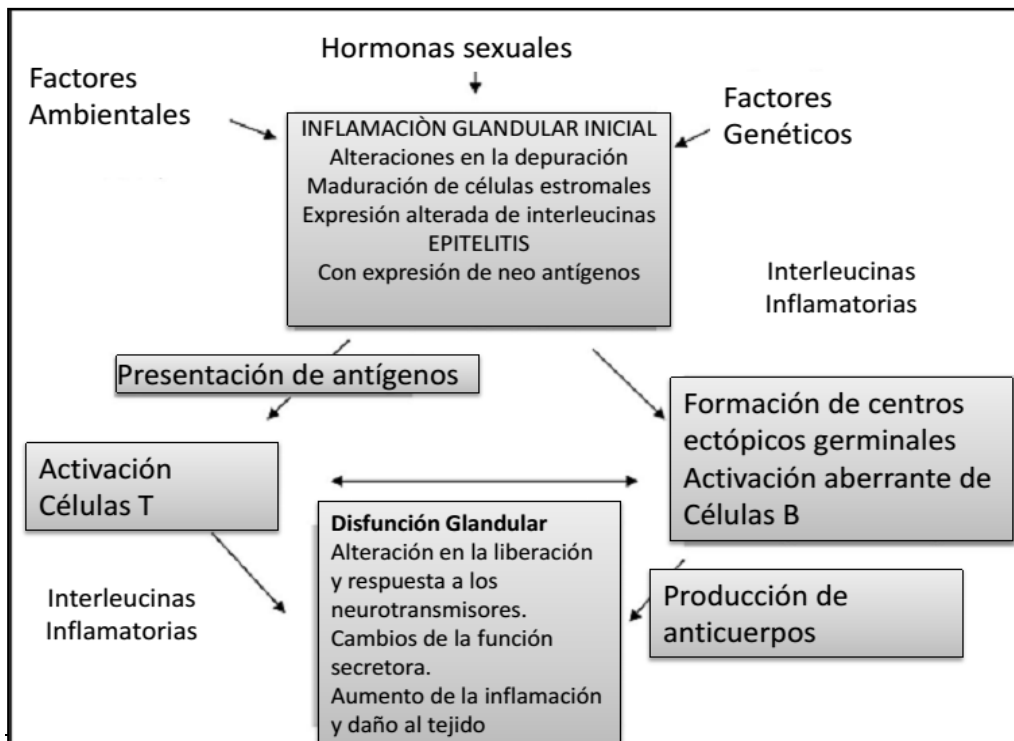


Figura 1: Patogénesis del Síndrome de Sjögren Primario.⁹

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.^{2,3}

Tabla1: Efecto de las interleucinas en el síndrome de Sjögren ²

- Inflamación. Iniciación y progresión del daño inflamatorio en órganos secretores.
- Efecto directo en las células que producen saliva y lágrimas resultando en alteración en la secreción.
- Estimulación crónica de células B y T favoreciendo la formación de linfomas.
- Complicaciones sistémicas

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 α , IL-1 β , IL-6, y Factor de activación de células B (BAFF), así como IL-17, IL-23.^{2,3}

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.^{2,3}

Son expresadas de forma aberrante en los pacientes con SS, muchas otras IL y factores de transcripción sobre expresados son inducibles por Interferon.^{2,3}

- Interferon α :

Bajos niveles de Interferon α 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.^{2,3}

- Interferon γ :

Es la IL principalmente involucrada en la respuesta Th1, designada para limpiar patógenos intracelulares. Sin embargo una sobreexpresión de IFN γ y una exagerada respuesta Th1 están involucradas en muchas enfermedades autoinmunes. La secreción de IFN γ 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 γ también tiene un efecto directo en las funciones secretoras de la glándula.^{2,3}

1.1.2 Interleucina 12 y 18

Están relacionadas muy cercanamente a IFN γ , funcionan de manera sinérgica para conducir a la respuesta Th1. Ambas secretadas por monocitos y macrófagos, favorecen la secreción de IFN γ . 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.^{2,3,20,21} La IL-18 también es capaz de inducir la expresión de interleucinas inflamatorias como TNF- α e IL-1 β .^{2,3,12,13}

1.1.3 Factor de Necrosis Tumoral α

El Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α) es producido por monocitos, células T CD4+ y células epiteliales. Niveles elevados de TNF α , células productoras de TNF α 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.^{2,3}

1.1.4 Interleucina 1 β

Activa el endotelio vascular y los linfocitos. En conjunto con el TNF α 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 β , en comparación a las biopsias de pacientes sanos, donde no había la presencia de IL-1 β .^{2,3,13}

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.^{2,3,14}

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.^{1,12,15,16,17,19,20} La IL -17 media efectos poderosos en las células estromales resultando en la producción de interleucinas inflamatorias (TNF α) 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.^{1,11} Esta IL puede encontrarse muy elevada en el plasma y en glándulas salivales y lacrimales de pacientes con SS no tratado.^{2,16,17,18,19,30} La IL-17 tiene la habilidad de inducir la producción de mediadores de la inflamación, particularmente óxido nítrico.⁷

Esta IL puede ser medida en la lágrima así como en el suero, en algunos estudios se ha realizado métodos ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA). Sus niveles pueden oscilar entre 37 ± 46.7 pg/mL, en contraste con sujetos sanos suele ser de 0 pg/mL^{22,23}

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-23.²⁴

El grado de infiltrado linfocítico se correlaciona con los niveles de IL-21.²⁴

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 β (TGF β), IL-4 e IL-10.^{2,3}

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.^{11,15}

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.^{11,15}

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^{1,17} También juegan un papel importante en el reclutamiento de células inflamatorias y neogénesis linfoide en órganos blancos.¹¹

Las quimiocinas implicadas en SS, atraídas por las células T y centros germinales son: (nomenclatura actual/previa) CCL3/MIP 1 α , CCL4/MIP-1 β , 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.²⁵

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.^{4,8}

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.^{4,8}

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 córnea y un crecimiento de la glándula lacrimal.^{2,3}

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.¹⁵

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.⁸

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.^{1,31,33}

7.2.2 Musculoesquelético

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

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.^{1,8}

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.^{8,33}

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.^{1,8,26,27}

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^{1,8,31}

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.^{8,27,31}

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.^{8,26}

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.^{8,26}

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.^{13,15}

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 mediano calibre de varios órganos que se relacionan a la presencia de crioglobulinemia.^{1,8,26}

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%.^{8,27,33}

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.^{8,27}

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.¹

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.¹

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 – 4mm² con recuento de más de 50 linfocitos).^{1,4}

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.^{1,4}

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).^{1,4}

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)^{1,4}

Tabla 2. Criterios 2002 del Consenso del grupo Americano – Europeo (AECG)^{1,4}

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

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 y/o anti-SS-B/La

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)^{1,4}

I. Queratoconjuntivitis sicca con un puntaje en tira reactiva ≥ 3 , de acuerdo a Whitcher
II. Histopatología de la biopsia de glándula salival menor <ol style="list-style-type: none">1. Sialoadenitis linfocítica focal con un puntaje de más de un foco (un foco se define como ≥ 50 linfocitos por 4mm^2 de tejido glandular adyacente a un acino de la mucosa de apariencia normal)
III. Autoanticuerpos <ol style="list-style-type: none">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 señalan únicamente las manifestaciones relacionadas a la enfermedad y se excluyen las manifestaciones crónicas y/o por daño.^{28,29}

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 del resultado de la multiplicación del 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”.^{28,29}

Tabla 4. Índice de Actividad de EULAR para síndrome de Sjögren (ESSDAI)^{28,29}

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
Articular (2) Exclusión de osteoartritis	No=0 Leve=1	Ausencia de afección articular activa actual Artralgias en manos, carpos, tobillos y pies acompañadas de rigidez matutina >30 minutos

	Moderada=2 Severa=3	Sinovitis de 1 -5 articulaciones (recuento de 28 articulaciones) Sinovitis \geq a 6 articulaciones (recuento de 28 articulaciones)
Cutáneo (3) 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 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
Respiratorio (5) 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 \geq 40% o 80%> CVF \geq 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%
Renal (5) 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 o con proteinuria <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 \geq 60ml/min) Afección renal activa 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 \geq 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 asociada a crioglobulinemia
Muscular (6)	No=0 Leve=1	Ausencia de afección muscular activa actual Miositis activa leve evidenciada por un EMG anormal o

Exclusión de debilidad por esteroides	Moderada=2 Severa=3	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 ($>4N$)
SNP (5) 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.
SNC (5) 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
Hematológico (2) Para anemia, neutropenia y trombocitopenia sólo debe ser considerada la citopenia autoinmune. Excluir citopenia inducida por drogas o por déficit de hierro o vitaminas	No=0 Leve=1 Moderada=2 Severa=3	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 ($<500/mm^3$) Citopenia autoinmune con neutropenia ($<500/mm^3$) y/o anemia ($<8g/dl$), y/o trombocitopenia ($<50,000/mm^3$)
Biológico (1)	No=0 Leve=1	Ausencia de cualquiera de los marcadores biológicos Componente clonal y/o hipocomplementemia (C4, o C3 o

	Moderada=2	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)
--	------------	--

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.⁴

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.^{4,26}

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.⁴
- b) Reemplazo de volumen lagrimal: lágrimas artificiales (sin conservantes, soluciones hipotónicas y emulsiones), suero autólogo.⁴

c) Fármacos tópicos: ciclosporina A , corticoesteroides, y antiinflamatorios no esteroideos.⁴

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.⁴

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.⁴

b) Substitutos de Saliva: (mucina, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa) como geles lubricantes, colutorios orales, pasta de dientes.⁴

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-acetilcisteina han sido utilizados para la xerostomía aunque no existe evidencia sustanciosa.⁴

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.⁴

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.⁴

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 γ globulina, IgG, IgM, factor reumatoide, Anti SSa-Ro y anti SSb-La.⁴

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.⁴

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.⁴

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, (infiximab, etanercept), anti CD20p y anti CD22. ⁴

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. ¹⁹

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SSp 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

El diagnóstico de actividad extraglandular del SSp generalmente depende de la evaluación clínica, un método paraclínico complementario para detectar el nivel de actividad sistémica del SSp y evaluar la respuesta al tratamiento, sería muy valioso. La composición de la saliva en pacientes con SSp se ha encontrado significativamente distinta con respecto a sujetos sanos en varios estudios y las interleucinas TH 17 tienen mayor expresión en SSp por lo que la cuantificación de niveles de interleucinas en saliva podría evaluarse como un método biomarcador de actividad sistémica en esta patología.

V. OBJETIVOS

1. Objetivo General:

Evaluar la relación entre los valores de IL-17 y 6 en lágrima y la actividad sistémica de pacientes con SSp determinada por escala de actividad ESSDAI.

1.1 Objetivos Específicos:

1.1.1 Determinar la relación entre las manifestaciones sistémicas y los niveles de IL-6 en lágrima en pacientes con SSp.

1.1.2 Determinar la relación entre las manifestaciones sistémicas y los niveles de IL 17 en lágrima en pacientes con SSp.

1.1.3 Determinar la relación entre los niveles de IL-6 en saliva y los de IL-17 en lágrima de pacientes con SSp.

1.1.4 Determinar la relación entre los niveles de IL 6 en lágrima y los de IL-6 séricos en pacientes con SSp.

1.1.5 Determinar la relación de los niveles de IL 17 en lágrima y los de IL 17 séricos en pacientes con SSp.

VI. METODOLOGIA

1. Tipo de Estudio

Observacional, Descriptivo, Prospectivo, Transversal

2. Lugar

Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México, SSA

3. Período

De agosto del 2014 a julio del 2015

4. Criterios de Selección de la Muestra

4.1 Criterios de Inclusión:

4.1.1 Edad \geq 18 años.

4.1.2 Pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de

4.1.3 Reumatología del Hospital Juárez de México

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

4.1.5 Firma del consentimiento informado.

4.2 Criterios de no inclusión

Embarazo

Neoplasia activa

Infección

Otra enfermedad autoinmune

4.3 Criterios de eliminación

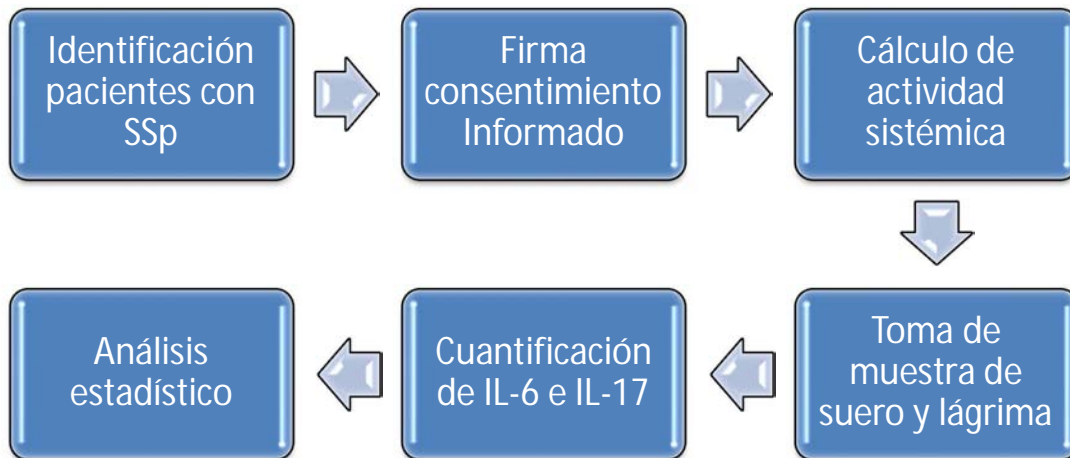
4.3.1 Retiro del consentimiento informado

5. Consideraciones éticas

5.1 Investigación de riesgo mínimo.

5.2 Fue sometida a comités de investigación y ética.

6. Procedimiento



Paso 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.

Pasó 2: Firma de consentimiento informado

Se solicitó vía telefónica a los pacientes con SSp seleccionados, su colaboración, se les explicó el objetivo del estudio y los beneficios obtenidos así como los riesgos. Se citaron a los pacientes que aceptaron participar para el llenado y firma del consentimiento informado. Se incluyeron 19 pacientes. Véase anexo 2.

Paso 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 de ESSDAI.

Paso 4: Toma de muestra de suero y lágrima

Posterior a la firma de consentimiento informado y al cálculo de actividad a través de la herramienta ESSDAI, se recogieron muestras de lágrima y suero. Se recolectó la muestra de lágrima usando tiras de Schirmer con técnica estandarizada³⁸, en ambos ojos no anestesiados ni estimulados para producir lágrimas, la tira de papel filtro con los últimos 5 milímetros plegados sobre el resto de la tira, se colocó, por la parte plegada, dentro del saco lacrimal entre la mitad externa del párpado inferior y la conjuntiva bulbar, mientras que el resto de la tira quedó colgando hacia abajo por delante del párpado durante 5 minutos. Posteriormente se colocaron las tiras en hielo seco a -80°C en 1.5 ml de solución de agua inyectable.

Paso 5: Cuantificación de IL-6 e IL-17 en suero y lágrima

Se reconstituyeron los diferentes estándares liofilizados (Human Chemokine Kit.) BD™ CBA de IL-6 e IL-17, adicionando 2 mL de solución de ensayo (5000pg/mL), se realizaron diluciones 1:2 (2500 pg/mL), 1:4 (1250 pg/mL), 1:8 (625 pg/mL), 1:16 (312.5 pg/mL) , 1:32 (156 pg/mL), 1:64 (80 pg/mL), 1:128 (40 pg/ml) y 1:256 (20 pg/mL) de los diferentes estándares. Se mezclaron las dos diferentes esferas recubiertas con anticuerpos de captura para IL-6 e IL-17. En tubos de citometría se añadieron 50 µl de la mezcla de las esferas de captura, más 50 µl de las diferentes diluciones de los estándares o de los sobrenadantes de los MDMO o DCMO estimulados y 50 µl del reactivo de detección marcado con ficoeritrina (PE). Se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente, protegidos de la luz. Posteriormente se adicionó 1 mL de solución de lavado a cada tubo y se centrifugó a 200 g durante 5 minutos.

Se desechó el sobrenadante y se re-suspendió el botón en 300 µl de solución de lavado. Se colocaron las muestra en el citómetro BD Acurry C6™ y se analizaron usando el programa FCAP Array v 3.0™.

5.4 Análisis Estadístico

Se realizó el análisis estadístico en el programa SPSS versión 15, se calculó la estadística descriptiva de las variables edad, sexo, puntaje ESSDAI y manifestaciones extraglandulares de acuerdo a la distribución y se determinó la correlación entre las IL séricas y en saliva y entre las IL con el puntaje ESSDAI mediante el coeficiente de correlación de acuerdo a la distribución de las variables.

5.5 Definición de Variables

Nombre de la variable	Variable	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual y operacional
Actividad sistémica de SSp.	Independiente	Cuantitativa	Puntaje ESSDAI 0 - 123	Índice clínico para medir la actividad de la enfermedad, en pacientes con complicaciones sistémicas por SSp.
Niveles de IL-6 en lágrimas	Dependiente	Cuantitativa	pg/mL	Citocina proinflamatoria involucrada en el SSp.
Niveles de IL-17 en lágrima	Dependiente	Cuantitativa	pg/mL	Citocina proinflamatoria involucrada en el SSp.
Niveles de IL-6 en suero	Dependiente	Cuantitativa	pg/mL	Citocina proinflamatoria involucrada en el SSp.
Niveles de IL-17 en suero	Dependiente	Cuantitativa	pg/mL	Citocina proinflamatoria involucrada en el SSp.

VII. RESULTADOS

La estadística descriptiva de los 19 pacientes incluidos en el estudio se presenta en las tablas 5 y 6.

Tabla 5. Estadística descriptiva de la variable sexo de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Mujer	17	89,5	89,5	89,5
Válidos Hombre	2	10,5	10,5	100,0
Total	19	100,0	100,0	

Tabla 6. Estadística descriptiva de las variables edad, ESSDAI y niveles de IL de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

	Edad	ESSDAI	IL-17 sérica	IL-6 sérica	IL-17 lágrima	IL-6 lágrima
N						
Válidos	19	19	19	19	19	19
Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media	53,84	3,95	17.8463	8.8995	15.8732	6.0011
Mediana	52,00	3,00	.0000	8.1800	.0000	5.4600
Desv. típ.	11,452	3,704	22.92648	1.76334	43.86013	1.30444
Asimetría	,498	,516	1,258	,869	3,192	1,166
Error típ. de asimetría	,524	,524	,524	,524	,524	,524
Curtosis	,503	-,784	1,481	-,716	10,682	,502
Error típ. de curtosis	1,014	1,014	1,014	1,014	1,014	1,014
Rango	46	11	80.91	5.88	176.32	4.68
Percentiles						
25	46,00	,00	.0000	7.7400	.0000	5.0700
50	52,00	3,00	.0000	8.1800	.0000	5.4600
75	61,00	7,00	33.3700	10.9900	.0000	7.3800

La distribución de las variables se determinó mediante asimetría y curtosis.

La variable edad presentó distribución normal (Fig. 2).

Las otras variables: ESSDAI y niveles de IL-6 en lágrima, IL-17 en lágrima, IL-6 sérica e IL-17 sérica presentaron libre distribución (Fig 3-7).

El análisis de correlación se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se demostró correlación positiva entre las concentraciones de IL-6 sérica y en lágrima ($r = 0.542$, $p = 0.017$) (Fig. 8) y entre IL-6 sérica e IL-17 en lágrima ($r = 0.537$, $p = 0.018$) (Fig. 9). No se encontró correlación entre los niveles de IL-6 e IL-17 en lágrima con el puntaje ESSDAI (datos no mostrados).

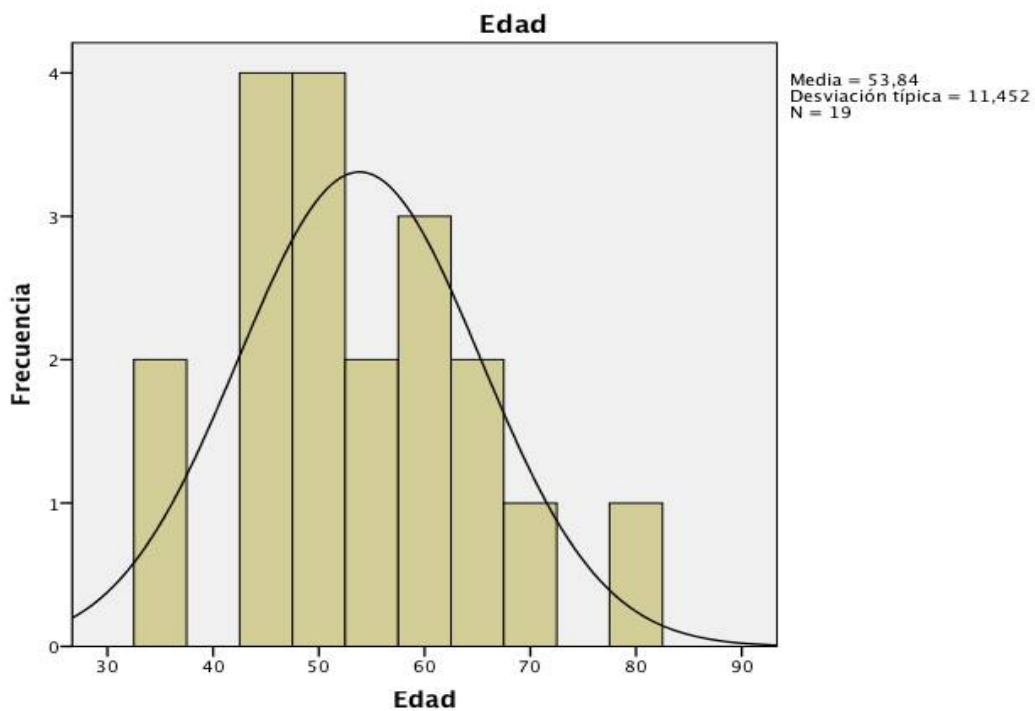


Figura 2. Histograma de frecuencias y distribución de la variable edad (años) de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

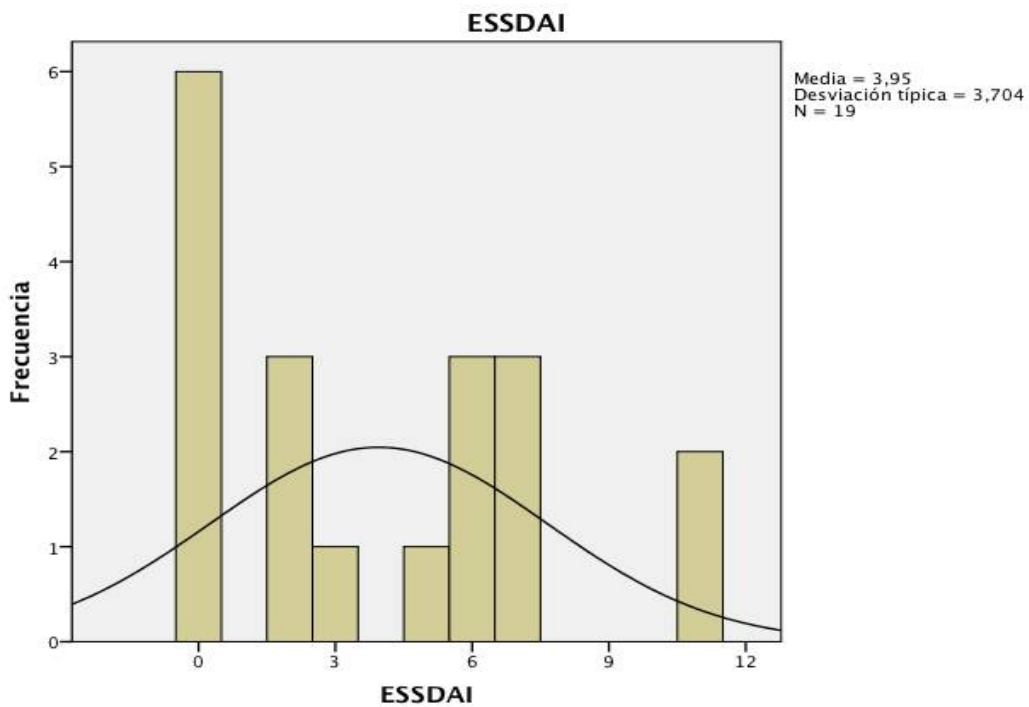


Figura 3. Histograma de frecuencias y distribución de la variable ESSDAI (puntuaje) de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

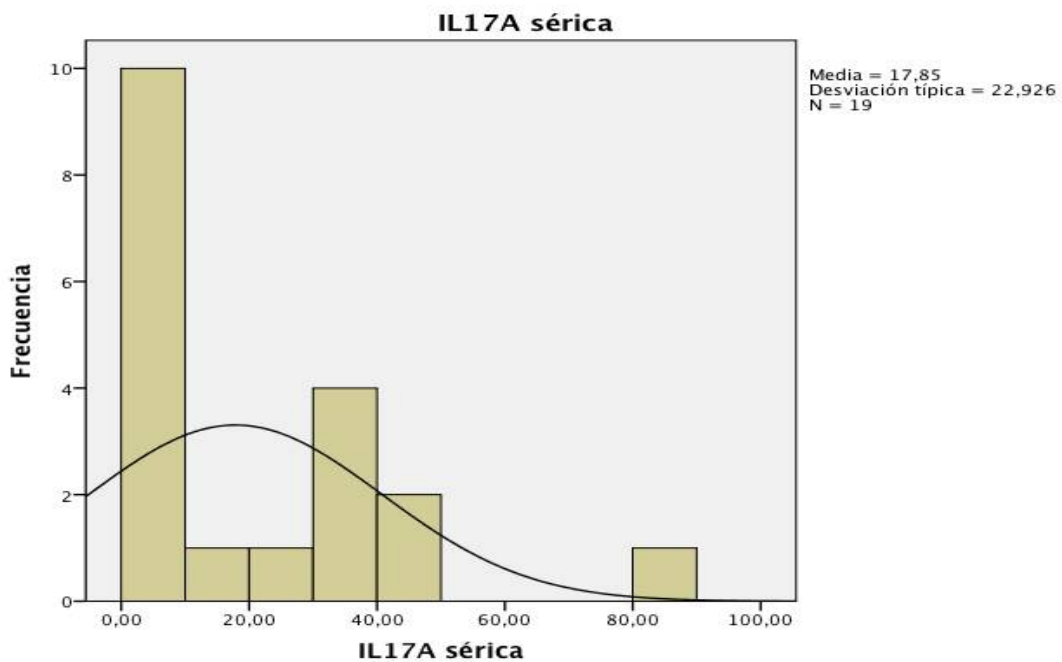


Figura 4. Histograma de frecuencias y distribución de la variable niveles de IL-17 (pg/mL) en suero de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

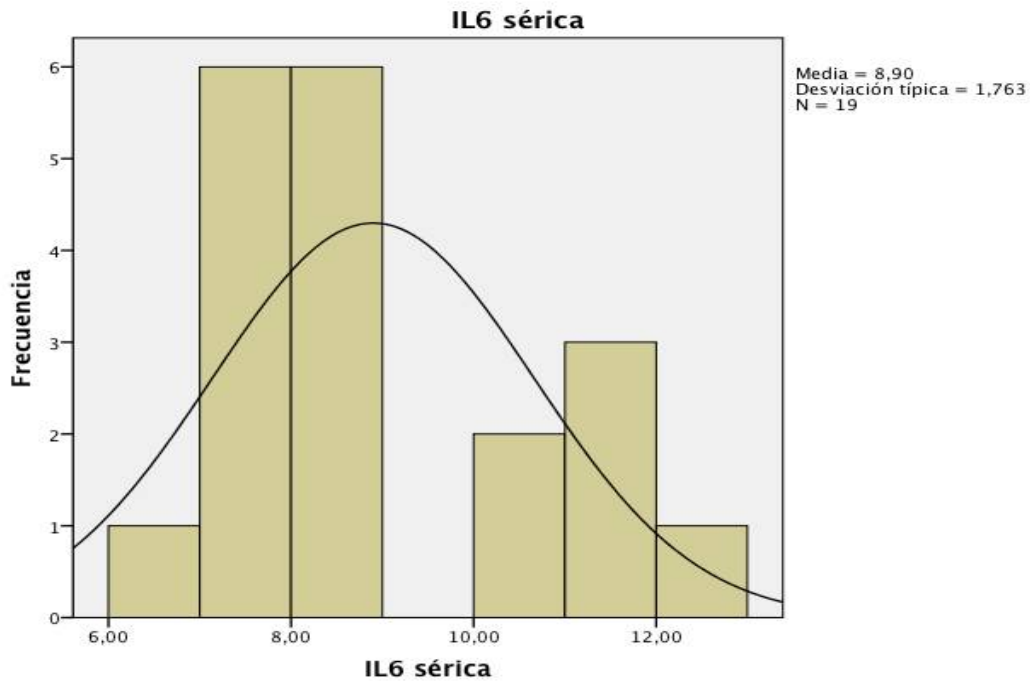


Figura 5. Histograma de frecuencias y distribución de la variable niveles de IL-6 (pg/mL) en suero de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

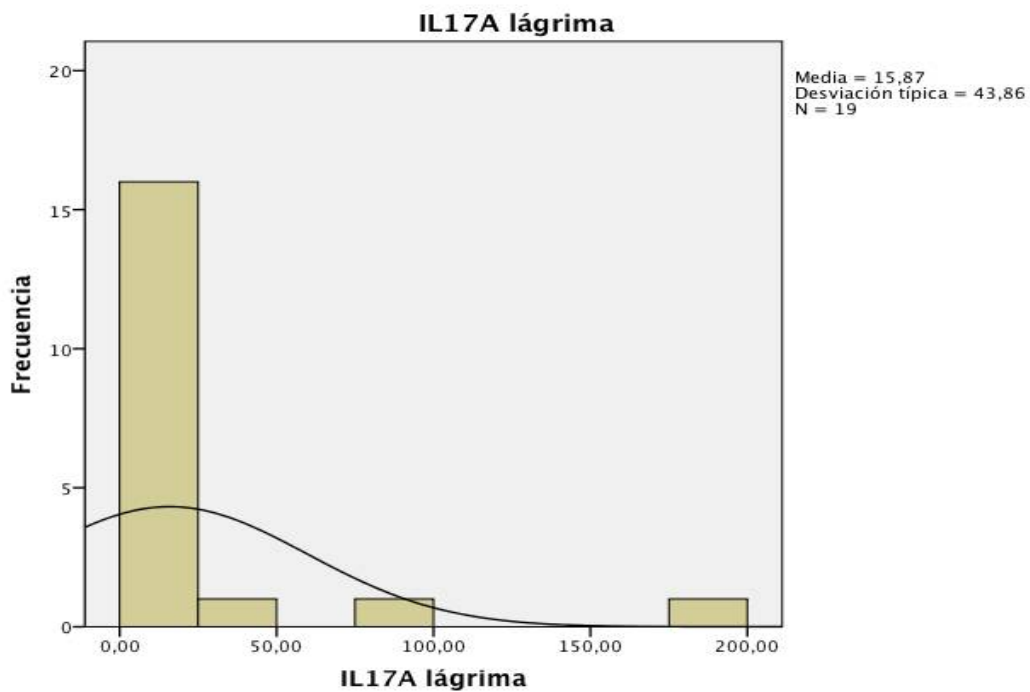


Figura 6 Histograma de frecuencias y distribución de la variable niveles de IL-17 (pg/mL) en lágrima de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

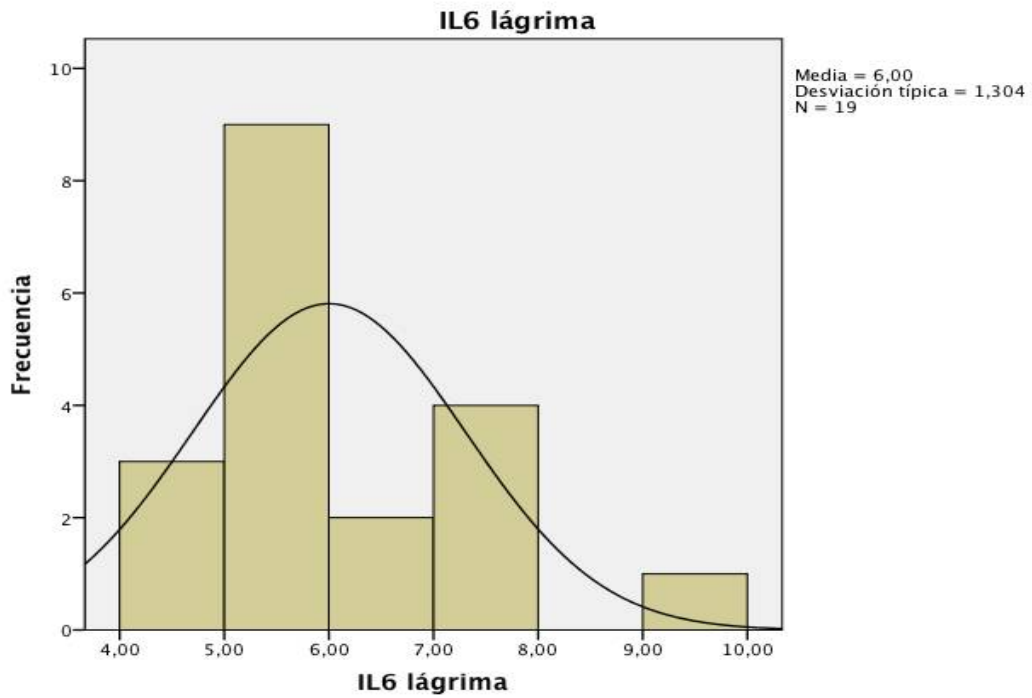


Figura 7. Histograma de frecuencias y distribución de la variable niveles de IL-6 (pg/mL) en lágrima de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

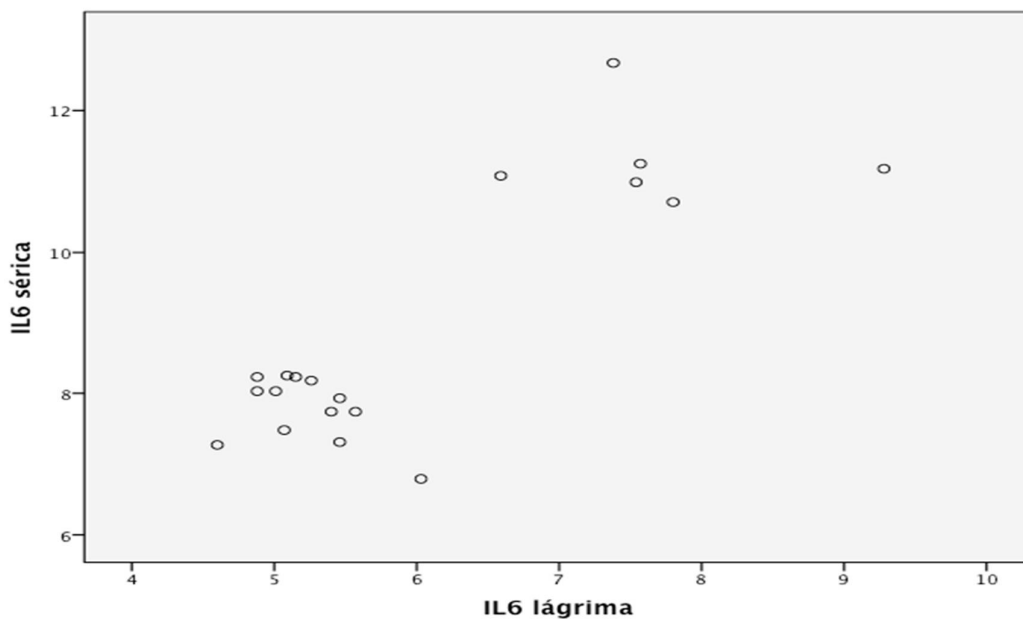


Fig. 8 Correlación entre las concentraciones de IL-6 sérica y en lágrima. Se demostró correlación positiva entre las concentraciones de IL-6 sérica y en lágrima ($r = 0.542$, $p = 0.017$) mediante el coeficiente de correlación de Spearman

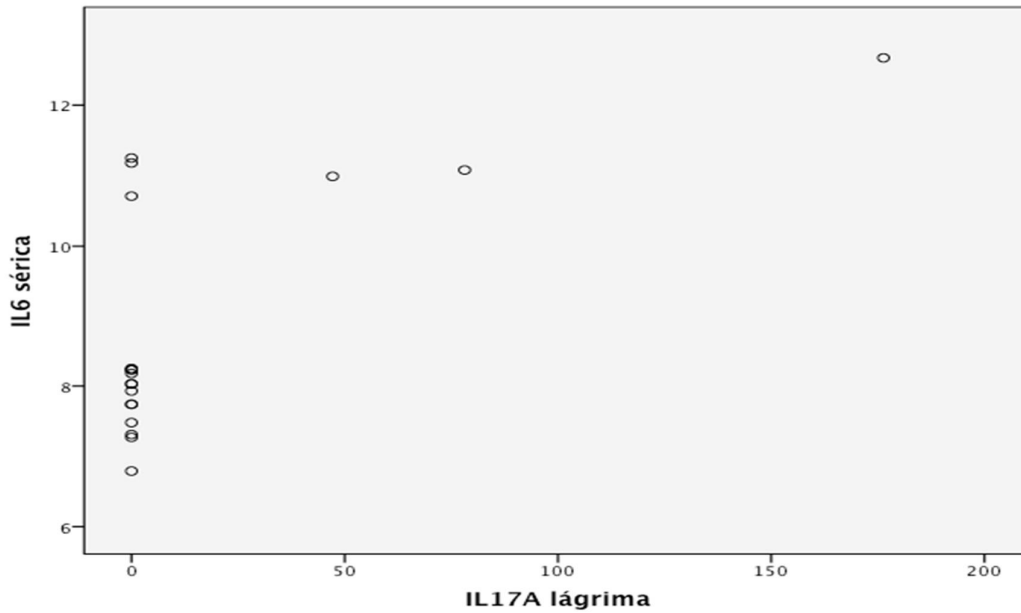


Fig. 9 Correlación entre las concentraciones de IL-17 en lágrima e IL-6 sérica. Se demostró correlación positiva entre las concentraciones de IL-17 en lágrima e IL-6 sérica ($r = 0.537$, $p = 0.018$) mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

VIII. DISCUSION

El SSp es la segunda enfermedad autoinmune más prevalentes después de la artritis reumatoide. La población más afectada se encuentra entre la 5ta y 6ta décadas de vida lo que es muy similar a lo que se evidenció en esta investigación siendo la media de edad de 54 años.

La población más afectada por SSp suelen ser las mujeres en mayor proporción que los hombres en una relación 20:1, en la investigación actual se observó el predominio de frecuencia en sexo femenino con una relación 10:1.

Se ha identificado participación de la IL-17 en la respuesta autoinmune de esta patología, con una posible asociación entre la inflamación y la disrupción de la barrera corneal y conjuntival, favoreciendo erosiones epiteliales.^{4,7,11}

Esta IL puede ser medida en lágrima así como en el suero, en algunos estudios se ha cuantificado por ELISA. Sus niveles pueden oscilar entre 37 ± 46.7 pg/mL,

en contraste con sujetos sanos, en los que los niveles se reportan de 0 pg/mL.^{22,23} En nuestro trabajo el promedio de IL-17 en lágrima fue 15.87pg/mL, y en suero, 17.84pg/mL, no hay por el momento niveles estandarizados de IL en suero ni en lágrima o estudios de demuestran la correlación de las mismas en pacientes con actividad de SSp, lo cual fue el objetivo primordial de este estudio.

En este trabajo no se identificó correlación entre los niveles séricos y de lágrima de las IL estudiadas y los niveles de actividad de la enfermedad, hecho que puede deberse a la heterogeneidad de la patología y a que los biomarcadores clínicos y biológicos difieren, ya que miden diferentes aspectos de la enfermedad.

Los puntos importantes de la historia natural del SS son la actividad de la enfermedad, el daño glandular y extraglandular, la alteración en la función y la interrelación entre estos.

La actividad continua de la enfermedad da lugar a daño glandular, y por consiguiente disminución de la lubricación a nivel ocular y desprotección a los antígenos ambientales por pérdida de las barreras naturales en este caso las lágrimas, con el consiguiente daño irreversible a nivel del epitelio ocular, por tal razón es indispensable el uso de marcadores clínicos y biológicos para predecir el desenlace de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento.

Como principales limitaciones del actual estudio podemos señalar que este fue trasversal por lo que solo en una ocasión se midió la actividad de la enfermedad, no permitiendo más mediciones ni el análisis de una probable comparación con el cambio a través del tiempo. Tampoco se incluyó un grupo control de pacientes sanos, no se consideró el tiempo de evolución de la enfermedad y cuando se midieron la IL-6 e IL-17 sérica y en lágrima, el tratamiento entre los pacientes era diferente. No se completó el tamaño de muestra. Lo anterior limita la evidencia en este estudio de la IL-6 e IL17 en lágrima como marcador de la actividad sistémica del SSp. Se requieren de estudios longitudinales con un grupo control y una muestra suficiente.

IX. CONCLUSIONES

Las interleucinas tienen un papel fundamental en la patogenia de las enfermedades autoinmunes por lo que la medición de sus niveles representa potenciales biomarcadores de actividad sistémica de SSp.

No existe en la actualidad ningún marcador “estándar de oro” para determinar la actividad sistémica del síndrome de Sjögren. Dada la complejidad y la etiología multifactorial de la enfermedad es poco probable que un solo marcador ofrezca suficiente información, lo anterior debido a que el SSp es una enfermedad heterogénea caracterizada por diferentes antecedentes genéticos (por ejemplo, HLA haplotipos), manifestaciones clínicas (glandulares y sistémicas extraglandulares), y estado serológico (anti-SSA, anti-SSB, ambos o ninguno).

X. PERSPECTIVAS

No existen reportes concluyentes que confirmen a las IL-17 e IL-6 como marcadores de la actividad sistémica del síndrome Sjögren, ni de su valor predictivo en la respuesta al tratamiento por lo que son necesarios estudios clínicos longitudinales que permitan evaluar estos aspectos.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Saint Clair E. Sjögren Syndrome. In: Firestein G, Budd C, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J, editors. Kelley Textbook of Rheumatology. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, Saunders; 2012. p. 1169 - 91
2. Roescher N, Tak P, Illei G. Cytokines in Sjögren's Syndrome. Oral Dis 2009;8:519 – 26.
3. Roescher N, Tak P, Illei G. Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets. Ann Rheum Dis 2010;6:945 – 48
4. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I. Novel aspects of Sjögren's Syndrome in 2012. Bio Med Central Medicine 2013;11:93
5. Corominas H, Figuls R, Riera M. Síndrome de Sjögren. Reumatol Clin 2008;4 Supl 1:S22 – 7.
6. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. Autoimmun Rev 2012;11:281–87
7. Larche J. A short review of the pathogenesis of Sjögren's syndrome Autoimmun Rev 2006;5:132 –35
8. Mavragani C, Moutsopoulos H. The Geoepidemiology of Sjögren Syndrome Autoimmun Rev 2010;10: A305 -10
9. Hansen A, Lipsky P, Dörner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications of disease management an therapy Curr Op Rheum 2005;17: 558 – 65.
10. Yamamoto K. Pathogenesis of Sjögren syndrome Autoimmun Rev 2003;2: 13 -18
11. Moriyama M, Hayashida J, Ohyama Y. Cytokine/chemokine profiles contribute to understanding the pathogenesis and diagnosis of primary Sjögren's syndrome. Clin and Exp Immunol 2006;169: 17 – 26.
12. Bikker A, Van W, Kruize A. Increased expression of Interleukin – 7 in the Labial Salivary glands of patients with primary Sjögren syndrome correlates with increased inflammation. Arthritis & Rheum 2010;62: 969 – 77.
13. Bombardieri M, Barone F, Pittoni V. 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 – 56.

14. Youinou P, Pers J. Disturbance of cytokine networks in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2011;13:1 – 10

15. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Mecanismos efectores de la inmunidad celular. En: Abbas A, Lichtman A, Pillai S, editores. *Inmunología celular y molecular*. España: Elsevier, Saunders; 2012. p. 225 -42

16. De Paiva C, Chotikavanich S, Pangelinan S. IL – 17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2: 243 – 53.

17. Flores – Garcia Y, Talamás – Rohana P, Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *REB* 2012;31: 3 – 9.

18. Jun-O J, Yu Q. T Cell – associated cytokines in the pathogenesis of Sjögren's Syndrome *J Clin Cell Immunol* 2013;9:1 – 14

19. Mariette X, Gottenber J. Pathogenesis of Sjögren syndrome and therapeutic consequences. *Curr Op Rheum* 2010;22: 471 – 77.

20. Yeop L, Jung H, Min N. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjögren Syndrome dry eye patients and non Sjögren Syndrome dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2013;156:247 – 53.

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;135:513-19

22. Knag M, Kim M, Lee H, Lee H, Wong R, Lee J. Interleukin – 17 in varios ocular surface inflammatory diseases. *JKorean Med Sci* 2011; 26: 938 - 44

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 Ophtalmol* 2011;25(2):73 – 76.

24. Scofield R. IL – 21 and Sjögren Syndrome. *Scofield Arthritis Ther* 2011;13:137

25. Lenopoli S, Carson S. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's Syndrome. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2014;26: 91 - 99

26. Ramos – Casals M, Brito – Zeron P, Bové A. Sjögren's Syndrome: beyond sicca involvement. *Autoimmun Dis* 2011;5: 45 – 65.

27. Seror R, Theander E, Bootsma H. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2013;10:1 – 6
28. Seror R, Ravaud P, Bowman S, Baron G. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1 – 19
29. Katsifis E, Rekka S, Moutsopoulos N. Systemic and local interleukin-17 and Linked cytokines associated with Sjögren's Syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 2009;175:1167 – 77.
30. Tzioufas A, Mitsias D, Moutsopoulos H. Sjögren Syndrome. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, editors. *Hochberg: Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2012.p. 1339 – 50.
31. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol* 2011;38:3-8
32. Kruszka P, O'brian R. Diagnosis and management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physician* 2009;79(6):465-70, 72.
33. Whitcher J, Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome international registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149: 405-15.
34. Na KS, Mok JW, Kim JY, Rho CR, Joo CK. Correlations between tear cytokines, chemokines, and soluble receptors and clinical severity of dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5443-50
35. Carreño E, Enríquez-de-Salamanca A, Tesón M, García-Vázquez C, Stern ME, Whitcup SM, et al. Cytokine and chemokine levels in tears from healthy subjects. *Acta Ophthalmol* 2010;88: e250–8
36. Guyette N, Williams L, Tran MT, Than T, Bradley J, Kehinde L, et al. Comparison of low-abundance biomarker levels in capillary-collected nonstimulated tears and washout tears of aqueous-deficient and normal patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:3729-37
37. Denisin A, Karns K, Herr E. Post-collection processing of Schirmer strip-collected human tear fluid impacts protein content. *Analyst* 2012;137:5088.

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 Excluye 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 \geq a 6 articulaciones (recuento de 28 articulaciones)	
Cutáneo (3) 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	
Respiratorio (5) 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 \geq 40% o 80%> CVF \geq 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%	
Renal (5) 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 \geq 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 \geq 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	
Muscular (6) 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 \leq 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)	
SNP (5) 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, polineurotopia desmielinizante inflamatoria con deterioro funcional severo: déficit motor ≤3/5 o ataxia severa.	
SNC (5) 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	
Hematológico (2) 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 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) Citopenia autoinmune con neutropenia (<500mm ³) y/o anemia (<8g/dl),y/o trombocitopenia (<50,000/mm ³)	

hierro o vitaminas			
Biológico (1)	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)	