



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

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

**“DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE  
INTERLEUCINAS 17 Y 6 EN SALIVA Y SU  
RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD SISTÉMICA EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN  
PRIMARIO”**

**PRESENTA**

**DR. ANGEL ALBERTO TZEC PÉREZ**

**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**

**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

HJM 2518/15-R

*Y al final el amor que tomas es igual al amor que das...*

## **DEDICATORIA**

A usted por ser la estrella que desde el cielo ilumina y guía mi camino

A mi madre María Elena, por su infinito amor y apoyo incondicional que me ha acompañado en cada momento de mi vida

A mi hermanos Margarita, Lizzetty y Víctor-Lorena, por el amor fraternal que siempre nos unirá

A Víctor, Jesús, Carlos, Héctor y Valentina, porque al final todo lo que se hace es por el futuro de cada uno de ustedes

A tu humildad y a tu esfuerzo...

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis maestros: Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio, Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos, Dra. Lizbeth Becerril Mendoza y Dra. Anna Sofía Vargas Avilés, por compartirme su excelencia académica y humana.

A mis compañeros y amigos

A todos ustedes mi eterno respeto, agradecimiento y cariño.

## CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
JUSTIFICACIÓN.....	26
OBJETIVOS.....	27
METODOLOGÍA.....	28
RESULTADOS... ..	32
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIÓN.....	42
PERSPECTIVAS.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	44
ANEXOS.....	47

## **I. RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica inflamatoria que afecta las 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 pueden afectar la calidad de vida por el impacto a los diferentes órganos y sistemas. En la patogenia se ha documentado aumento de los niveles de interleucina 6 (IL-6), relacionándose con el grado de infiltración en glándulas salivales y la severidad de los 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 epitelial glandular. 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 extraglandular del SS.

### **METODOLOGÍA**

Se incluyeron 18 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 séricos y 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 en saliva de IL-6 y IL-17 ( $r = 0.031$ ,  $p < 0.005$ ) así como entre la concentración de IL-17 sérica y en saliva ( $r = 0.011$ ,  $p < 0.005$ ). 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) es una enfermedad autoinmune multisistémica caracterizada por inflamación de glándulas exocrinas, principalmente de las glándulas lagrimales y salivares. 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 de forma aislado (síndrome de Sjögren primario) o en el contexto de otras enfermedades autoinmunitarias como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, esclerosis sistémica, o granulomatosis con poliangeitis así como otras enfermedades de tejido conectivo con inflamación crónica (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, después de la artritis reumatoide, con una prevalencia oscilando entre 0.1 y 4.8% y una incidencia de 5/100,000 habitantes. Diferentes series reportan que el síndrome de Sjögren primario representa hasta el 30%. Afecta principalmente mujeres en edad media (90%), predominantemente postmenopáusicas con una relación mujer: hombre de 20:1, con un pico de presentación en la quinta y sexta décadas de vida. Existen diferencias clínicas entre poblaciones: edad, género y origen geográfico<sup>1,4,5</sup>

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

La etiología del SS es multifactorial, e incluye la interacción de factores genéticos, ambientales y hormonales.<sup>4</sup>

Con respecto a los factores genéticos, existe una mayor prevalencia del SS entre familiares de primer grado y hasta un 30% de los familiares de los pacientes con esta patología presentan otras enfermedades autoinmunes. En presencia de anti-ro/la se han implicado genes y polimorfismos en genes que codifican para IL-10 o factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) en la patogenia. 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>

En la alteración del reconocimiento inmunitario se ha descrito que factores intrínsecos (autoantígenos) y extrínsecos o 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 epitelio de la glándula salival da lugar a la persistencia de los virus y a sialoadenitis linfocítica crónica con la formación de centros germinales (CG).<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>

La alteración de la respuesta inmunitaria adquirida involucra el repertorio de linfocitos T (LT), complejo receptor del LT (TCR) y disfunción de los linfocitos B (LB) con incremento de células plasmáticas circulantes, selección anormal de receptores o pérdida de selección de los mecanismos de mutación con proliferación clonal de linfocitos B. Las alteraciones de la actividad de citocinas incluyen incremento de expresión en sangre periférica de Th2 y predominio de respuesta glandular Th1 con alteración de la expresión de quimiocinas: incremento de factor estimulador de células B (BAFF/Blys) e incremento de la expresión de quimosinas de LB y LT. En conclusión, en un individuo genéticamente predispuesto, determinados factores ambientales producen alteraciones en la depuración y presentación de antígenos y/o neoantígenos. Interacciones subsecuentes entre células epiteliales glandulares activadas, células T y B, inducen y promueven autoinmunidad tanto local como sistémica.<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, 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 de 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>

### **Efecto de las interleucinas en el síndrome de Sjögren:**

- Inicio 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 a través del método ELISA (ensayo inmunoabsorbente enzimático) y se expresan en pg/mL.

### **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, realizan 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  $\gamma$  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 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 tratados.<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 de ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA). Sus niveles pueden oscilar entre  $37 \pm 46.7$  pg/mL, en contraste con sujetos sanos en los que suele ser de 0 pg/mL<sup>22,23</sup>

#### 1.1.7 Interleucina 21

Promueve la proliferación de 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 las quimiocinas y sus receptores promueven una infiltración selectiva local de células específicas en las áreas 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 (CG) 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- Interleucinas y quimiocinas en saliva en pacientes con Síndrome de Sjögren**

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune que causa el flujo salival disminuido debido a la sialoadenitis autoinmune. Esta disminución en el flujo de saliva es el resultado de la inflamación y atrofia de las glándulas salivales. Varios estudios han investigado las concentraciones de interleucinas y otras citocinas en los tejidos glandulares salivales de pacientes con síndrome de Sjögren. Sin embargo, hay poca información concerniente a la expresión de estas sustancias inflamatorias en la saliva. Esto es especialmente cierto con respecto a las modalidades de tratamiento y sus efectos sobre las citocinas locales. Un estudio clínico se realizó para determinar los niveles de interleucinas salivales (IL-6, IFN, y IL-2) las concentraciones de sujetos diagnosticados con síndrome de Sjögren primario y secundario y un grupo control sano. El síndrome de Sjögren primario mostró significativamente mayores niveles de IL-2 e IL-6 salivales que en los grupos control sanos y con síndrome de Sjögren secundario. Además, el estudio evaluó la concentración salival de IL-6, IFN, IL-2 de 18 pacientes con síndrome de Sjögren antes y después de la administración de IFN vía mucosa oral. Los resultados del estudio mostraron que los valores medios de los grupos pre y post-tratamiento de saliva estimulada fueron 3.15 y 3.74 ml / 5 min, respectivamente. El grupo de post-tratamiento mostró un aumento de 16.8% en las tasas de flujo de toda la saliva estimulada. La concentración salival de IL-6 fue 53.3% menor para el grupo post-tratamiento en comparación con el valor de línea de base. Los valores para IFN y proteína total salival permanecieron prácticamente sin cambios desde sus valores basales. Los valores de IL-2 en saliva fueron 50% inferiores en el grupo post-tratamiento en comparación con sus respectivos valores basales de referencia. Los resultados de este estudio sugieren que los individuos sanos presentan concentraciones de IL-2 e IL-6 en saliva menores en comparación con individuos con síndrome de Sjögren primario y secundario. Los resultados también sugieren que la administración de IFN por la vía de la mucosa oral puede aumentar las tasas de flujo salival y deprimir ciertas citocinas (IL-2, IL-6) asociados con la destrucción inflamatoria de los tejidos glandulares salivales en pacientes con síndrome de Sjögren..<sup>21-22-25</sup>

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

### **7.1 Glandulares**

#### **7.1.1 Manifestaciones oculares**

Son las manifestaciones más frecuentes del SS. Cuadro insidioso, empeora en el transcurso del día. La clínica varía desde la sensación de cuerpo extraño, fotofobia, enrojecimiento y fatiga ocular. Las complicaciones pueden ser abrasión corneal, infección ocular. Típicamente se presenta como ojo seco (xeroftalmia o queratoconjuntivitis sicca).<sup>4,8</sup>

El ojo seco es un síntoma común con una prevalencia de 95%, es secundario a una alteración compleja de la película lacrimal. La estructura de la película lacrimal se subdivide en una capa anteriorde 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>

Para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca existen maniobras específicas como la prueba de Schirmer, fluoresceína y rosa de bengala. Los factores predisponentes a la infección son la cirugía corneal previa, el tratamiento tópico con esteroides y el uso de lentes de contacto. Lo anterior debido a que la disminución de la producción lagrimal favorece la destrucción del epitelio conjuntival, tanto corneal como bulbar. 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.<sup>2,3</sup>

### 7.1.2 Manifestaciones Orales

La principal manifestación es la xerostomía secundaria a cambios en la calidad y cantidad de saliva. Los síntomas consisten en sensación de tener la boca reseca, que con frecuencia se extiende a la faringe. Hasta en el 25% de los casos hay hipertrofia de glándula parótida. 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 pero en los casos de persistencia hay que descartar que sea debido a infección bacteriana o desarrollo de linfoma.<sup>8</sup>

### 7.1.3 Otras manifestaciones de xerosis

-Sequedad nasal, común y puede producir una inflamación con posterior congestión, costras y epistaxis.

-Xerotráquea con tos seca crónica como manifestación más común.

-Sequedad cutánea con prurito y excoriación.

-Sequedad vaginal con prurito, irritación y dispareunia.

-Reducción del volumen de sudor.

## 7.2 Extraglandulares sistémicas

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

### 7.2.1 Constitucionales

Pueden ser diversos desde fatiga, que 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 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%.<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 se limita al nivel cutáneo, manifestándose como una púrpura palpable (vasculitis leucocitoclástica); osistémica, manifestándose como una vasculitis sistémica necrosante, 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 de 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 xerofthalmia y xerostomía. 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 olateral del párpado, para posteriormente medir la distancia que la lágrima recorre en el papel filtro en un tiempo de 5 minutos,. Otra forma es mediante la coloración de rosa de bengala, la cual tiñe células dañadas o muertas en la superficie ocular. Los pacientes 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>**

<p>I. Síntomas oculares: (respuestas positivas al menos a una de 3 preguntas):</p> <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>
<p>II. Síntomas orales (respuestas positivas al menos a una de 3 preguntas):</p> <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 persistente</li> <li>3. Mayor frecuencia de toma de líquidos para asistir la deglución de alimentos</li> </ol>
<p>III. Signos oculares (resultado positivo de una de las dos pruebas):</p> <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>
<p>IV. Hallazgos Histopatológicos en la biopsia de glándula salival menor</p> <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>
<p>V. Afección objetiva de las glándulas salivales (resultado positivo de al menos 1 de las 3 pruebas):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disminución del flujo salival total sin estimular (<math>&lt; 1.5\text{ml}/15\text{minutos}</math>)</li> <li>2. Sialografía de parótida que muestre la presencia de sialectasia difusa (patrón cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción en los ductos primarios.</li> <li>3. Gammagrafía de parótida que muestre la disminución de la captación, baja concentración y/o una disminución en la excreción del medio de contraste.</li> </ol>
<p>VI. Autoanticuerpos</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presencia en suero de anticuerpos anti-SS-A/Ro y/o anti-SS-B/La</li> </ol>

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 <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>
III. Autoanticuerpos <ol style="list-style-type: none"> <li>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 <math>&gt;1:320</math></li> </ol>

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.<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 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”.<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 nocturnay/o pérdidainvoluntariadel 5 - 10% del peso corporal. Fiebre alta (>38.5°C/ sudoración nocturna y/o pérdidainvoluntaria 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 tumefacciónlimitada a glándula submaxilar o lacrimal Tumefacción glandular mayorcon crecimiento de parótidas (>3 cm), o tumefacciónsubmaxilar o lacrimal importante
Articular (2) Exclusión de osteoartritis	No=0 Leve=1  Moderada=2  Severa=3	Ausencia de afecciónarticular activa actual Artralgias en manos, carpos, tobillos y pies acompañadas de rigidez matutina >30 minutos Sinovitis de 1 -5 articulaciones (recuento de 28 articulaciones) Sinovitis ≥ 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 afeccióncutánea activa actual Eritema multiforme Vasculitis cutánea limitada, incluyendo vasculitis,urticaria, o púrpura limitada a pies y tobillos, o lupus cutáneo subagudo Vasculitis cutánea difusa, incluyendovasculitis, urticaria, o púrpura difusa, o úlceras relacionadas a vasculitis
Respiratorio (5) Considerar como "sin actividad" a manifestaciones	No=0 Leve=1	Ausencia de afección respiratoria activa actual Tos persistente o afecciónbronquial sin anomalidades radiológicas o evidencia de enfermedad pulmonar intersticial radiológica o por

estables de larga duración relacionadas con daño, o afección pulmonar no relacionada con enfermedad	Moderada=2  Severa=3	TACAR con: ausencia de disnea y con pruebas de función pulmonar normales  Afección pulmonar activamoderada 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 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 ≥60ml/min)  Afección renal activamoderada, 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 linfoide 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
<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 ≤2N)  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 evidenciado 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	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

	Severa=3	funcional leve (déficit motor máximo 4/5 o ataxia leve) o afcción 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 $\leq 3/5$ , afcción 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	Ausencia de afcción a SNC activa actual Manifestaciones moderadas activas del SNC como afcción a pares craneales de origen central, neuritis óptica, síndrome similar a esclerosis múltiple, con síntomas limitados a deterioro sensitivo puro o deterioro cognitivo demostrado
	Severa=3	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	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> )
	Moderada=2	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> )
	Severa=3	Citopenia autoinmune con neutropenia (<500/mm <sup>3</sup> ) y/o anemia (<8g/dl), y/o trombocitopenia (<50,000/mm <sup>3</sup> )
Biológico (1)	No=0 Leve=1	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
	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 , corticoesteroides, 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 cándida), 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 sustanciosa.<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>

**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>

**Antimaláricos:** Mejoran los síntomas sicca y los síntomas constitucionales como la fatiga y las artralgias. La hidroxiclороquina 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>

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>

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.<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 Síndrome de Sjögren primario es la segunda causa de enfermedad autoinmune más frecuente y puede llegar a afectar la calidad de vida por los síntomas de disfunción glandulares y sobre todo por la afección sistémica a otros órganos. Lo anterior condiciona mayor morbimortalidad y representa un problema de salud pública.



#### **IV. JUSTIFICACION**

El diagnóstico de actividad extraglandular del SS 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 saliva y la actividad sistémica de pacientes con síndrome de Sjögren primario 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 saliva en pacientes con SSp.
- 1.1.2 Determinar la relación entre las manifestaciones sistémicas y los niveles de IL 17 en saliva en pacientes con SSp.
- 1.1.3 Determinar la relación entre los niveles de IL-6 en saliva y los de IL-17 en saliva de pacientes con SSp.
- 1.1.4 Determinar la relación entre los niveles de IL 6 en saliva y los de IL-6 séricos en pacientes con SSp.
- 1.1.5 Determinar la relación de los niveles de IL 17 en saliva 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  $\geq$  a 18 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 no inclusión

4.2.1. Embarazo

4.2.2 Neoplasia activa

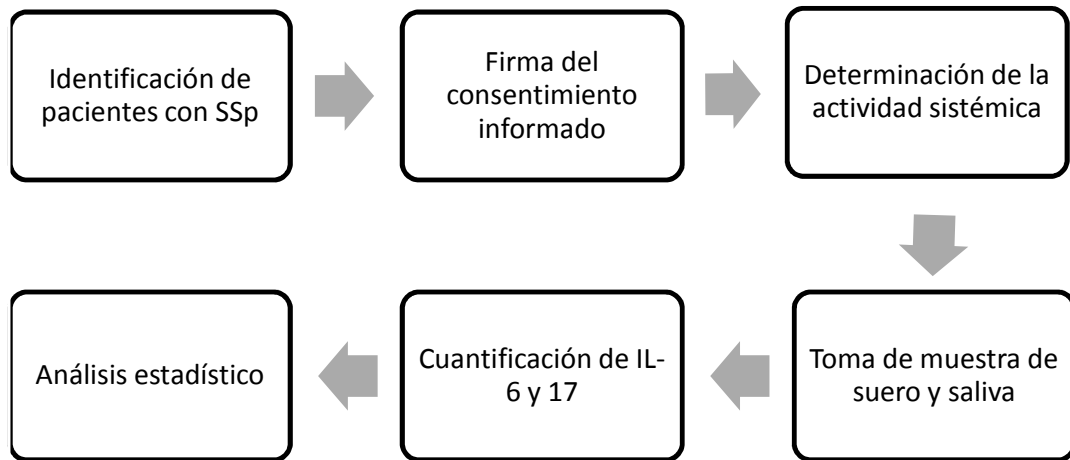
4.2.3 Infección

4.2.4 Otra enfermedad autoinmune

#### 4.3 Criterio de eliminación

4.3.1 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 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 18 pacientes.(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 Determinación de la actividad sistémica

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 Toma de muestra de suero y saliva

Se recogieron muestras no estimuladas de saliva y suero de 18 pacientes. Con respecto a la recolección de saliva, para reducir la posible influencia de las variaciones estacionales y circadianos en el caudal salival, todas las muestras fueron tomadas entre 9:00 y 11:00 a.m. Todos los pacientes se abstuvieron de comer, beber o masticar goma de por lo menos 90 minutos antes del muestreo, y todas las muestras fueron recolectadas por el mismo cirujano maxilofacial. La muestra se recogió durante un período de 10 min con micro pipeteo, se colocó en un tubo contenedor de 2 ml de capacidad y luego se centrifugó a 2600 g durante 15 min a 4°C. El sobrenadante luego fue eliminado e inmediatamente se almacenó a - 80°C en alícuotas de 200 µL para su posterior análisis.

### 5.5 Cuantificación de IL-6 y 17.

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 resuspendió 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™.

## 5.6 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.

### 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 SS primario.
Niveles de IL-6 en saliva	Dependiente	Cuantitativa	pg/mL	Citocina segregada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos con actividad proinflamatoria.
Niveles de IL-6 en suero				
Niveles de IL-17 en saliva	Dependiente	Cuantitativa	pg/mL	Citocina producida por las células T cooperadoras TH17 con funciones autoinmunitarias y proinflamatorias
Niveles de IL-17 en suero				

## VII. RESULTADOS

La estadística descriptiva de los 18 pacientes incluidos en el estudio se presenta en las tablas 1 y 2.

**Tabla 1.** Estadística descriptiva de la variable sexo de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

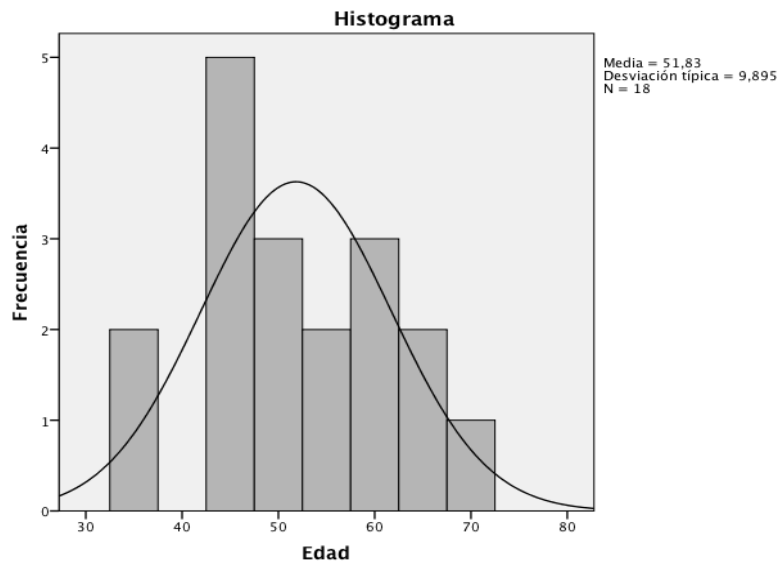
	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	16	88,9
Hombre	2	11,1
Total	18	100,0

**Tabla 2.** 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 saliva	IL-6 saliva	
N	Válidos	18	18	18	18	18	
	Perdidos	0	0	0	0	0	
Media		51,83	3,94	16.9839	8.4944	45.5311	29.9967
Mediana		51,50	3,50	.0000	8.0300	.0000	11.6400
Desv. típ.		9,895	3,780	23.27186	1.50378	96.38957	47.95729
Asimetría		,063	,511	1,388	1,169	2,359	3,407
Error típ. de asimetría		,536	,536	,536	,536	,536	,536
Curtosis		-,641	-,842	1,762	-,160	4,676	12,737
Error típ. de curtosis		1,038	1,038	1,038	1,038	1,038	1,038
Rango		35	11	80.91	4.46	321.67	204.18
Mínimo		35	0	.00	6.79	.00	4.88
Máximo		70	11	80.91	11.25	321.67	209.06
Percentiles	25	43,75	,00	.0000	7.4375	.0000	7.6800
	50	51,50	3,50	.0000	8.0300	.0000	11.6400
	75	58,75	7,00	32.7625	8.9350	40.7950	35.3325

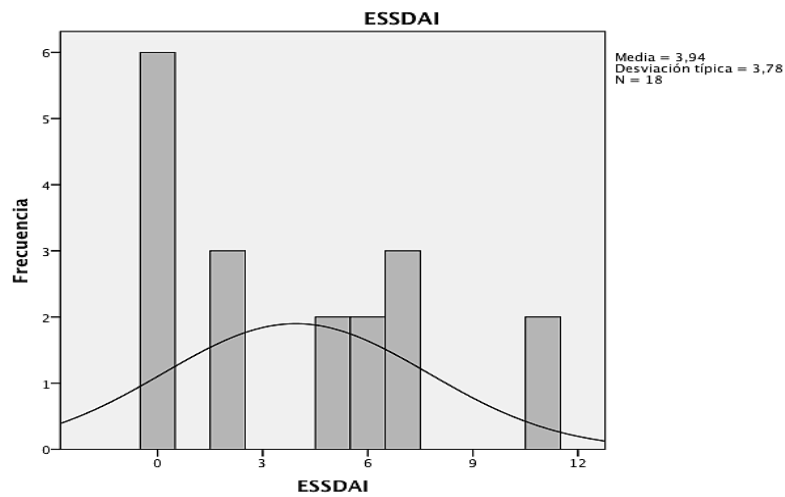
La distribución de las variables se determinó mediante asimetría y curtosis.

La variable edad presentó distribución normal (Fig. 1).



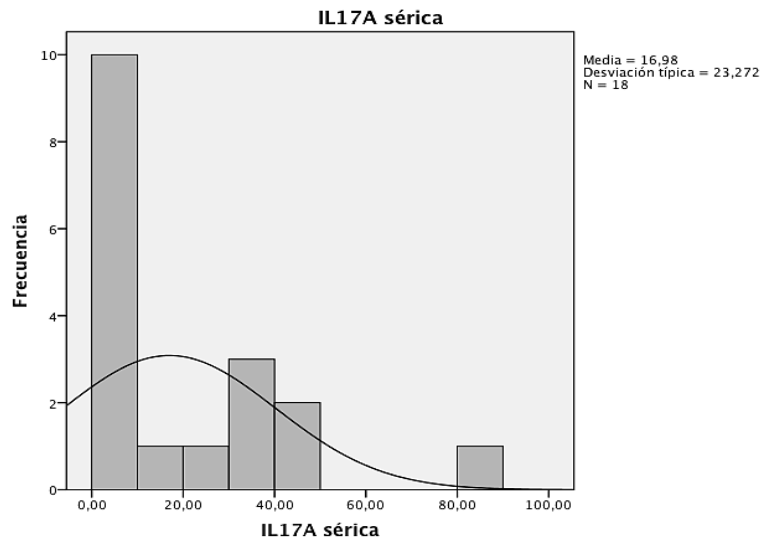
**Figura 1.** Histograma de frecuencias y distribución de la variable edad (años) de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

Las otras variables: ESSDAI y niveles de IL-6 en saliva, IL-17 en saliva, IL-6 sérica e IL-17 sérica presentaron libre distribución (Fig 2-6).

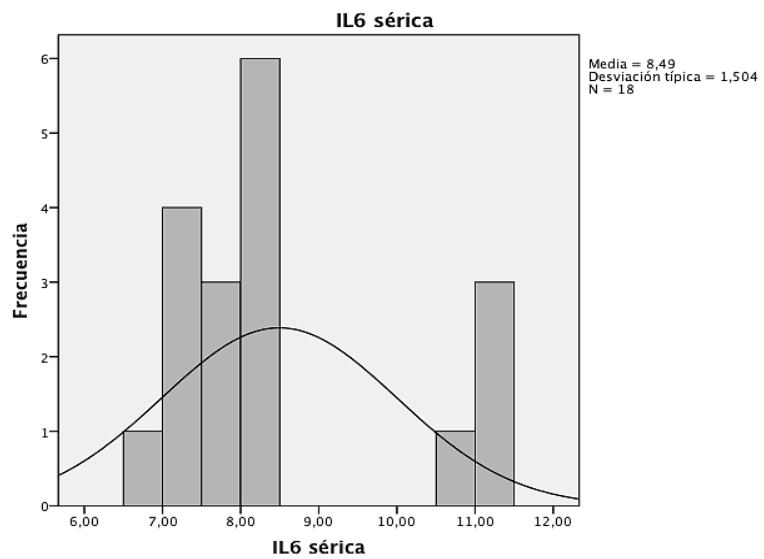


**Figura 2.** Histograma de frecuencias y distribución de la variable ESSDAI (puntaje) de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario





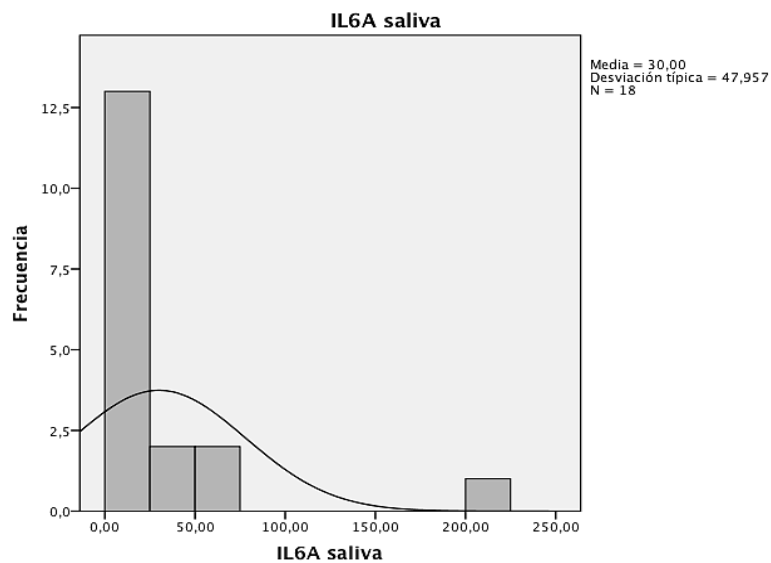
**Figura 3.** Histograma de frecuencias y distribución de la variable niveles de IL-17 (pg/mL) en suero de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario



**Figura 4.** Histograma de frecuencias y distribución de la variable niveles de IL-6 (pg/mL) en suero de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario



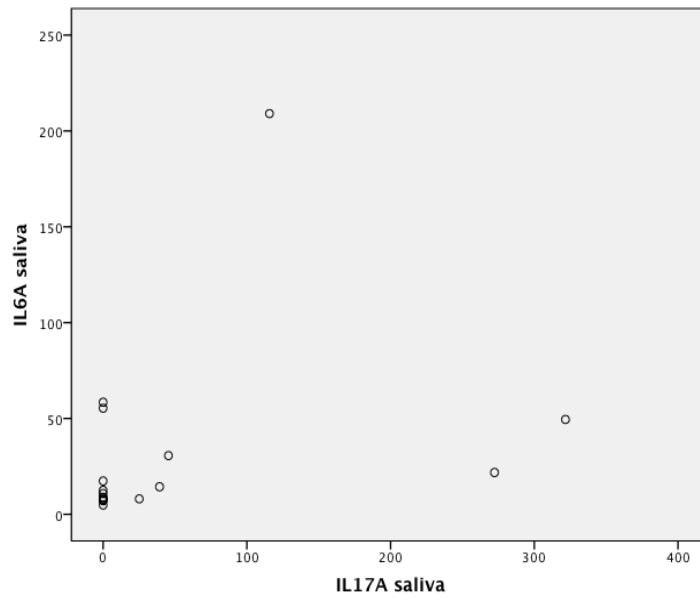
**Figura 5.** Histograma de frecuencias y distribución de la variable niveles de IL-17 (pg/mL) en saliva de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario



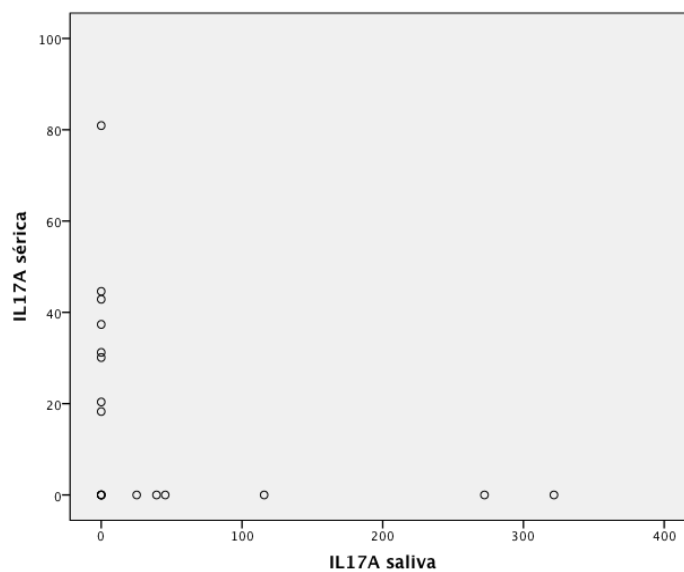
**Figura 6.** Histograma de frecuencias y distribución de la variable niveles de IL-6 (pg/mL) en saliva de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

El análisis de correlación se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Se demostró correlación positiva entre las concentraciones en saliva de IL-6 y IL-17 ( $r$  0.031,  $p < 0.005$ ) (Fig. 7) así como entre la concentración de IL-17 sérica y en saliva ( $r$  0.011,  $p < 0.005$ ) (Fig. 8). No se

encontró correlación entre los niveles de IL-6 en saliva con el puntaje ESSDAI (r 0.038, p 0.429) ni entre los niveles de IL-17 con el puntaje ESSDAI (r 0.597, p 0.199) (datos no mostrados).(Fig. 7 y 8)



**Fig. 7 Correlación entre las concentraciones en saliva de IL17 e IL6.** Se demostró correlación positiva entre las concentraciones en saliva de IL-6 y IL-17 (r 0.031, p < 0.005) mediante el coeficiente de correlación de Spearman.



**Fig. 8 Correlación entre las concentraciones en saliva y séricas de IL-17.** Se demostró correlación positiva entre las concentraciones en saliva y séricas de IL-17 (r 0.011, p < 0.005) mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

## VIII. DISCUSION

El SSp es una enfermedad autoinmune con disfunción de las glándulas exocrinas con síntomas de xeroftalmia y xerostomía, y al menos un tercio de pacientes experimentan afectación multiorgánica [1]. Además, 5% de los pacientes puede desarrollar linfoma, principalmente linfoma no Hodgkin, que representa la complicación más grave de la enfermedad.<sup>1-2</sup>

Histológicamente, el SSp se caracteriza por una extensa infiltración tisular de los linfocitos, representada principalmente en las glándulas salivales por las células T, predominantemente células T CD4 +, pero también células T CD8 +. Aunque las células T predominan en lesiones leves, las células B son el subconjunto de células más representado en las lesiones avanzadas, con una disminución en el porcentaje de macrófagos y un aumento del porcentaje de células dendríticas [4-6]. A pesar de la presencia, y a veces predominio, de las células T en los infiltrados de las glándulas salivales, su papel patogénico en el SSp queda por esclarecer. Los linfocitos CD4 + T cooperadores (Th) se han reconocido por mucho tiempo que se diferencian en las células Th1 y Th2, basado en el distinto patrón de citocinas. Un desequilibrio entre el tipo de citocinas producidas por las células Th1 y entre el perfil de citocinas producidas por células Th2 ha sido considerado como predisponentes a la autoinmunidad.<sup>1-3</sup>

Históricamente, se ha considerado que el SSp es producido por la acción de las células Th1 debido al predominio de linfocitos T CD4 + y sus productos, a saber, interferón (IFN), en los órganos diana y sangre periférica de estos pacientes. Inevitablemente, sobre la base de observaciones in vitro así como in vivo, el papel de las células Th1 y Th2 en SSp se ha convertido en contradictoria. En la última década, varios de linajes de células Th, incluyendo Th0, Th17, T reguladoras (Treg), y células helper T folicular (Tfh), se han identificado en la patogenia de esta enfermedad.<sup>17-18</sup>

Lo anterior desafió el paradigma de muchos años de una respuesta inmune Th1/Th2 y se ha replanteado su papel en la patogénesis de enfermedades

autoinmunes incluyendo SSp. Las células Th17 se describieron en 1995 y la IL-17 fue reconocida como la primera interleucina representante de la nueva generación de citocinas proinflamatorias [10]. La IL-17 es una familia de citocinas que incluye seis miembros, de A a F, con una amplia gama de actividades biológicas. Además de procesos fisiológicos, tales como la defensa del huésped contra infecciones microbianas, IL-17 es un actor principal en condiciones patológica, incluyendo el cáncer y los trastornos autoinmunes, debido a un fuerte potencial proinflamatorio. Además del papel de los diferentes subconjuntos de células en la patogénesis del SSp, el impacto de la producción anormal de citocinas, tales como IL-6, IL-17 y BAFF también ha atraído considerable atención. Es un desafío entender la interacción entre varias redes interconectadas de citocinas y cómo estas citocinas desplazan el equilibrio hacia la autorreactividad de los linfocitos T y B.<sup>18-19-23</sup>

En este contexto, evaluamos el papel de la respuesta celular TH mediante la IL-17 así como de la IL-6 en saliva y su relación con la actividad sistémica del SSp.

En el presente estudio, el 88% de los pacientes fueron mujeres, confirmando la fuerte predilección por el sexo femenino ampliamente descrito en distintos estudios epidemiológicos. En un estudio llevado a cabo previamente en una población de Eslovenia, la edad media de los pacientes con síndrome de Sjögren primario fue 52,2 años. En nuestro estudio, la edad promedio de los pacientes fue de 51 años, lo que concuerda con lo reportado previamente en la literatura.<sup>34</sup>

En estudios previos se ha confirmado que las interleucinas Th17 parecen influir en la osteoclastogénesis en pacientes con síndrome de Sjögren y artritis. En un estudio de 123 pacientes japoneses con SSp se observó asociación entre polimorfismos de la IL-17A y la progresión de la enfermedad articular radiográfica. Sin embargo, a pesar de que las células Th17 se detectan en las células sinoviales y mononucleares de sangre periférica de pacientes con SSp, el número de tales células no es significativamente alto en comparación con los controles sanos.<sup>34-35</sup>

Se ha demostrado en estudios previos que los polimorfismos funcionales de la IL-17 aumentan la síntesis de proteínas y promueven el consiguiente aumento en sus niveles séricos. Aunque los mecanismos básicos aún no están claros, los estudios muestran que el polimorfismo genético en la región promotora de la IL-17 está asociado con la severidad de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluyendo síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, cáncer gástrico y de mama.

El papel de la IL-6 en la patogenia y severidad del síndrome de Sjögren se sustenta en estudios que confirman que la diferenciación de los linfocitos T CD4 + hacia un T helper (Th) 17 se produce en presencia de un entorno peculiar de citocinas. De hecho, la expresión de IL-17, y la estabilización del fenotipo Th17 requieren la presencia concurrente de IL-6, TGF  $\alpha$ , IL-21 e IL-23. Estudios previos analizaron y confirmaron que los niveles de IL-17 se elevan concomitantemente también en saliva de pacientes con síndrome de Sjögren.

35-36

Los niveles de IL17 séricos y su expresión local en tejidos glandulares y sus secreciones se han evaluado tanto para su relación con los síntomas del síndrome seco (xeroftalmia y xerostomía) como de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad.<sup>35-37</sup>

Tres estudios han descrito que la IL-17 se expresa consistentemente en los infiltrados periductales de glándulas salivales de pacientes con SSp, y en dos de ellos tal expresión fue asociada con la gravedad de la inflamación glandular. Además, la mayoría de las citocinas que derivan de la respuesta Th17incluyendo IL-6, IL-21, IL-22 e IL-23 y sus receptores, son consistentemente expresados en infiltrados linfocitarios glandulares de pacientes con SSp. Estos estudios previos también encontraron niveles elevados de IL-17 en los CG en las glándulas exocrinas de pacientes con manifestaciones extraglandulares de síndrome de Sjögren. Lo anterior indica que la citocina proinflamatoria IL-17, normalmente considerada un factor asociado de células T, también es un conductor central de autoanticuerpos hacia los centros infiltrativos de linfocitos de las glándulas exocrinas. Esto

se demostró en un estudio donde se indujo el bloqueo de la IL-17 que interrumpe la señalización de las células T y de células B CD4 + requeridas para la formación de los CG. La transferencia adoptiva de células Th17 en las glándulas exocrinas de ratones fue capaz de inducir una sialadenitis focal, lo que subraya el papel patogénico de IL-17 también en el SSp. Si bien en nuestro estudio se encontraron niveles altos de IL-17, éstos no se correlacionaron con el nivel de actividad sistémica de la enfermedad.<sup>37</sup>

En un estudio que midió los niveles de IL-17 y sus citocinas relacionadas (INF e IL6) en muestras biológicas de pacientes con SSp tales como saliva, lágrimas y suero concluyó que existen mayores niveles de esta citocina en comparación con controles sanos, pero no identificó ninguna asociación entre la concentración de esta citocina y el grado de infiltración linfocítica.<sup>36-38</sup>

Por lo que al nivel de IL-6 sérica se refiere, cuatro estudios que las han evaluado señalaron que todos los subgrupos de pacientes con SSp mostraron niveles detectables altos de esta citocina, pero sólo dos de ellos encontraron una asociación entre la IL-6 sérica y las características histológicas y clínicas sistémicas en SSp. En particular, se demostró que la duración de la enfermedad fue significativamente mayor y la inflamación de la glándula parótida era menos prevalente en los pacientes IL-6 positivo en comparación con aquellos en los que la IL-6 fue indetectable. Sin embargo, el análisis multivariado reveló que la duración de la enfermedad se asoció con la presencia de IL-6 sérica, independientemente de la inflamación concurrente de la glándula parótida. Además, la concentración sérica de IL-6 fue mayor en pacientes con infiltrados de linfocitos ectópicos en CG en comparación con los pacientes sin CG. También se han encontrado IL-6 e IL-23 incrementadas en plasma de pacientes con SSp en asociación con el aumento de los niveles de IL-17.<sup>38</sup>

En conjunto, estos hallazgos en saliva y suero de pacientes con SSp sugieren un escenario altamente dinámico que ocurre en el curso de la enfermedad con un papel patogénico claro de TH 17 en el desencadenamiento y mantenimiento de la inflamación glandular y una recirculación de IL17 las de células T a partir

de epitelio glandular a la sangre y viceversa, en diferentes fases de la enfermedad.<sup>38-39</sup>

Sin embargo, a pesar de su claro papel patogénico, no hay estudios que confirmen la asociación entre los niveles de la IL-17 e IL-6 con las manifestaciones clínicas específicas extraglandulares. Creemos que esta última consideración no disminuye sino que refuerza el papel patogénico de la IL-17 y de todo el sistema Th17 en SSp. De hecho, este sistema biológico es crucial tanto en la inducción como en el mantenimiento de SSp, independientemente de las características clínicas o serológicas de la enfermedad, por lo que representa una orientación terapéutica y prometedora en esta enfermedad.<sup>39</sup>

Como principales limitaciones del actual estudio podemos señalar que este fue transversal 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 salivales, 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 IL-17 en saliva como marcador de la actividad sistémica del SSp. Se requieren de estudios longitudinales con un grupo control y una muestra suficiente.



## **IX. CONCLUSIÓN**

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 es 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). Todo lo anterior implica diferentes enfoques terapéuticos (lagrimal o sustitutos salivales frente inmunosupresores). 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.

## **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.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Saint Clair E. Sjögren Syndrome. In: Firestein G, Budd C, Gabriel S, McInnes I, O'Dell J, editors. *KelleyTextbook 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; 6:447 – 456.

14. Youinou P, Pers J. Disturbance of cytokine networks in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:227: 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(3): 243 – 53.
17. Flores – Garcia Y, Talamás – Rohana P, Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *REB* 2012;31(1): 3 – 9.
18. Jin-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. *Current Opinion in Rheumatology* 2010; 22: 471– 477.
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: 513-519
22. Knag M, Kim M, Lee H, Lee HI, Wong R, Lee JH. Interleukin – 17 in Various Ocular Surfaces Inflammatory Diseases. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 938- 944.
23. Youn J, Kim M, Choi H, Ko J, Kang E, Lee H, et al. Investigating the Relationship between serum interleukin 17 Levels and systemic immune mediated disease in patients with dry eye syndrome. *Korean J Ophtalmol* 2011; 25: 73 – 76.
24. Scofield R. IL – 21 and Sjögren syndrome. *Scofield Arthritis & therapy* 2011; 13:137-145.
25. Ramos – Casals M, Brito – Zeron P, Bové A. Sjögren's Syndrome: beyond sicca involvement. *Autoimmun Dis*. 2011;5: 45 – 65.
26. Lenopoli S, Carson F. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2014;26: 91 - 99
27. Ramos–Casals M, Brito–Zeron P, Bové A. Sjögren's syndrome: beyond sicca involvement. *Autoimmune Diseases* 2011; 5: 45 – 65.
28. Seror R, Theander E, Bootsma H. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity* 2013; 76: 1– 6.

29. 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 Rheuma Dis* 2010; 69: 1 – 19
30. 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.
31. 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.
32. 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(86):3-8
33. Kruszka P, O'brian R. Diagnosis and Management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physician* 2009; 79:465-472.
34. Katsifis G, Rekka S, Moutsopoulos N. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 2009; 32: 1167-1177.
35. Nguyem C, Hu M, Li Y. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjogren's syndrome. *Arth & Rheum* 2008; 58: 734-743.
36. Sarkar S, Justa S, Brucks M. IL-17A, F and AF in inflammation: a study in collagen induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2014; 46:125-138.
37. Sato K, Suematsu A, Okamoto K. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203: 2673–2682.
38. Seiderer J, Elben I, Diegelmann J. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p.His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm B Dis* 2014; 14: 437–445.
39. Youinou P, Pers J. Disturbance of cytokine networks in Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 227-234.

## XII. ANEXOS

### 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: HJM 518/15-R

Yo, acepto participar en el estudio de investigación:

**“Determinación de los niveles de interleucinas 17 y 6 en saliva y su relación con la actividad sistémica en pacientes con síndrome de Sjögren primario”**

Que tiene como objetivo:

- Evaluar la relación de los valores de Interleucinas 6 y 17 en saliva con la actividad sistémica de pacientes con síndrome de Sjögren primario determinada por escala de actividad.

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

- Asistir a evaluación rutinaria, donar una muestra de sangre, saliva y lágrima

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:

- Posible riesgo: Dolor leve y/o moretón en la zona de toma de sangre (brazo)
- Beneficios: Evaluación de la enfermedad y su conocimiento a posteriori de probables biomarcadores.

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 permite. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

\_\_\_\_\_  
DR. ANGEL ALBERTO TZEC PÉREZ  
Nombre y firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

### Anexo 2

# HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

## Hoja De Recolección De Datos

Número de registro del proyecto: HJM 518/15-R

### Determinación de los niveles de Interleucinas TH2 (IL17-IL6) en saliva y su relación con la actividad sistémica en pacientes con síndrome de Sjögren Primario

Nombre \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

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

Correo electrónico \_\_\_\_\_

Índice de Actividad de EULAR para síndrome de Sjögren (ESSDAI)			
Dominio (peso)	Nivel de Actividad	Descripción	Pt.
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)	
	Alta=3	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 Leve=1  Moderada =2 Severa=3	Ausencia de afección articular activa actual Artralgias en manos, carpos, tobillos y pies acompañadas de rigidez matutina >30 minutos 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 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)	No=0	Ausencia de afección renal actual activa con	



<p>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>Leve=1  Moderada =2  Severa=3</p>	<p>proteinuria &lt;0.5g/d, sin hematuria, sin leucocitaria, sin acidosis, o proteinuria estable persistente debido a daño</p> <p>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 <math>\geq</math>60ml/min)</p> <p>Afección renal activo 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</p> <p>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 glomerulonefritis proliferativa o afección renal asociado a crioglobulinemia</p>	
<p>Muscular (6) Exclusión de debilidad por esteroides</p>	<p>No=0 Leve=1  Moderada =2  Severa=3</p>	<p>Ausencia de afección muscular activa actual</p> <p>Miositis activa leve evidenciada por un EMG anormal o biopsia sin debilidad muscular o CPK (N &lt; CPK <math>\leq</math> 2N)</p> <p>Miositis activa moderada evidenciada por EMG anormal o biopsia con debilidad muscular (déficit máximo 4/5) o elevación de CPK CK <math>\leq</math>4N</p> <p>Miositis activa severa evidenciada por EMG anormal o biopsia con debilidad muscular (déficit <math>\leq</math>3/5) o elevación de CPK( &gt;4N)</p>	
<p>SNP (5) Considerar como “sin actividad” a</p>	<p>No=0 Leve=1</p>	<p>Ausencia de afección activa SNP actual</p> <p>Afección leve del SNP, como polineuropatía sensitivo axonal por velocidades de</p>	

<p>manifestaciones estables de larga duración relacionadas con daño o compromiso del SNP no relacionado con la enfermedad</p>	<p>Moderada =2</p> <p>Severa=3</p>	<p>neuroconducción o neuralgia del trigémino (V par)</p> <p>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)</p> <p>Afección activa severa del SNP, evidenciada por estudios de conducción nerviosa, como neuropatía axonal sensitiva – motora con déficit motor <math>\leq 3/5</math>, afección de nervio periférico debido a vasculitis (mononeuritis múltiple), ataxia severa debido a patología ganglionar, polineuropatía desmielinizante inflamatoria con deterioro funcional severo: déficit motor <math>\leq 3/5</math> o ataxia severa.</p>	
<p>Biológico (1)</p>	<p>No=0</p> <p>Leve=1</p> <p>Moderada =2</p>	<p>Ausencia de cualquiera de los marcadores biológicos</p> <p>Componente clonal y/o hipocomplementemia (C4, o C3 o CH50 bajos) y/o hipergamaglobulinemia o niveles de IgG elevados entre 16 – 20g/L</p> <p>Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o niveles altos de IgG &gt;20g/L, y/o aparición reciente de hipogamaglobulinemia o disminución reciente del nivel de de IgG (&lt;5g/L)</p>	