



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Delegación Sur del Distrito Federal

**UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo
XXI**

Título

**Frecuencia de síndrome de Sjögren secundario en
pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica**

Tesis que presenta

Dr. Márquez Hernández José Luis

**Para obtener el diploma en la especialidad de
Oftalmología**

Asesor:

Dra. Silvia Elizabeth Flores Góngora



México D.F.

Febrero 2017



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.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo
Sepúlveda”**

División de Oftalmología

Tesis para obtener el título de Oftalmología

**Frecuencia de síndrome de Sjögren secundario en
pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica**

Presenta:

Dr. Márquez Hernández José Luis

Teléfono: 5533440447

Correo electrónico: ztain_13@hotmail.com

Asesor de tesis:

Dra. Silvia Elizabeth Flores Góngora

**Médico adscrito al Hospital de Especialidades División de Oftalmología CMN
SXXI**

Teléfono: 56276900 Extensión: 21702

Correo electrónico: silvitaefg@hotmail.com



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Biblioteca de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud (COLEI) con número de registro LA-CT-05-013-1841 ante
COLEI

SECRETARÍA DE SALUD, COORDINACIÓN NACIONAL DE SERVICIOS DE SALUD, COMITÉ NACIONAL NACIONAL SECRETARÍA
C.F. SUR

Fecha 14/05/2016

DRA. SILVIA ELIZABETH FLORES BONGORA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que el protocolo de investigación con título:

**Frecuencia de Síndrome de Sjögren secundario en pacientes con artritis reumatoide en
remisión clínica**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en
Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de las revisiones, cumple con la
calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es
A U T O R I Z A D O con el número de registro ins. 0012161.

Num. de Registro
R-2016-3801-06

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CIEVAS GARCIA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3901

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTOR

MANUEL ENRIQUE ESCANIO CORTES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO

DOCTORA

SILVIA ELIZABETH FLORES GÓNGORA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CÓRNEA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Agradecimientos:

En primer lugar a mis padres y familiares, sin los cuales jamás podría haber realizado este sueño, por su paciencia y apoyo incondicional, por estar en las buenas y en las malas.

En segundo lugar, a mis maestros, gracias a los cuales me he podido adentrar en este mundo de la Oftalmología, un mundo completamente diferente de las demás especialidades, un mundo aparte, un mundo hermoso, donde todo se puede ver.

Por último y no menos importante, a mi asesora de tesis, sin la cual no podría haber realizado este proyecto.

Para finalizar, quiero agradecer a todos mis compañeros, que me acompañaron en los momentos difíciles de la residencia, así como en los momentos felices, en los logros y en los fracasos.

Índice

Resumen.....	7
Requisito universitario.....	8
Antecedentes.....	9
Pregunta de investigación.....	18
Hipótesis.....	19
Justificación.....	19
Objetivo.....	20
Pacientes, material y métodos.....	20
Variables.....	23
Análisis estadístico.....	24
Recursos humanos y financieros.....	25
Aspectos éticos.....	25
Resultados.....	26
Discusión y conclusiones.....	31
Anexos.....	33
Carta de consentimiento informado.....	33
Criterios diagnósticos de síndrome de Sjögren.....	34
Fórmula para calcular el DAS28 (Disease Activity Score).....	35
Hoja de recolección de datos.....	36
Bibliografía.....	37

RESUMEN

Frecuencia de síndrome de Sjögren secundario en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica

Dr. Márquez Hernández José Luis, Dra. Flores Góngora Silvia Elizabeth

Antecedentes: El síndrome de Sjögren se clasifica en dos grupos: primario en el cual los pacientes no cumplen criterios para otra enfermedad autoinmune asociada y secundario cuando está asociado a otra enfermedad autoinmune. La incidencia de síndrome de Sjögren secundario es mayor en personas con artritis reumatoide, de 11 a 31%. Se ha demostrado que la presencia de ojo seco es común en pacientes con artritis reumatoide, incluyendo aquellos sin síndrome de Sjögren. De igual manera, el ojo seco siempre debe tenerse en cuenta a pesar de la actividad de la artritis reumatoide, ya que la severidad del ojo seco es independiente del nivel de actividad de la artritis reumatoide

Hipótesis: La artritis reumatoide en remisión no excluye el diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario en un porcentaje de pacientes mayor que el descrito en otros estudios. Por ello, se espera encontrar una frecuencia entre el 11 y el 31%.

Objetivo: Determinar la frecuencia de síndrome de Sjögren secundario en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en remisión clínica determinada por el servicio de Reumatología en población mexicana de pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo

Metodología: Durante un periodo de 6 meses, se citaron pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en remisión clínica. Se les realizó prueba de Schirmer y tinción con rosa de Bengala, considerando un test de Schirmer <5 mm, así como 4 o más puntos en la escala de van Bijsterveld en la tinción de rosa de Bengala, como signos oculares positivos a síndrome de Sjögren de acuerdo a los criterios diagnósticos del consenso Americano-Europeo. La muestra fue por conveniencia.

Resultados: Se encontró que un 20% de la muestra de estudio cumplió con los criterios diagnósticos del consenso Americano – Europeo (prueba de Schirmer y tinción con Rosa de Bengala), mientras que la sintomatología se presentó en un 40% de los participantes; además, un 44% presentó una prueba de Schirmer limítrofe, así como un 48% en la prueba de van Bijsterveld, lo cual es indicativo de ojo seco sin síndrome de Sjögren.

Conclusiones: se encontró una frecuencia similar a la reportada en otros estudios (20%, reportándose en otros estudios del 11 al 31%). La actividad del síndrome de Sjögren a nivel ocular es independiente del nivel de actividad de la artritis reumatoide.

Palabras clave: Artritis reumatoide, Síndrome de Sjögren

Requisito Universitario

Datos del alumno	Datos del alumno
(autor)	
Apellido paterno:	Márquez
Apellido materno:	Hernández
Nombre (s):	José Luis
Teléfono:	58408686
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Oftalmología
Número de cuenta:	305032423
Datos del asesor	Datos del asesor
Apellido paterno:	Flores
Apellido materno:	Góngora
Nombre (s):	Silvia Elizabeth
Datos de la tesis	Datos de la tesis
Título:	Frecuencia de síndrome de Sjögren secundario en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica
No. De páginas:	
Año:	2016
Número de registro:	R-2016-3601-66

Antecedentes

El término “ojo seco” es usado para describir una variedad de condiciones con diversos orígenes que afectan la película lagrimal y/o la superficie ocular. Entre los factores que lo inician se encuentran una serie de anomalías incluyendo enfermedades autoinmunes sistémicas, cambios hormonales, lesiones neurológicas y cambios relacionados con la edad (1).

Según el International Dry Eye Workshop (DEWS), el ojo seco es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y la superficie ocular que causa síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular. Va acompañada por un incremento en la osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la película lagrimal (2).

El ojo seco se reconoce como un trastorno de la Unidad Funcional Lagrimal, un sistema formado por las glándulas lagrimales, la superficie ocular (córnea, conjuntiva y glándulas de Meibomio) y los párpados, así como los nervios sensoriales y motores que los conectan (2).

La clasificación de la enfermedad de ojo seco se basa en la etiopatogenia, y se divide en dos grandes grupos: ojo seco por falta de secreción acuosa y ojo seco evaporativo. El ojo seco por falta de secreción acuosa se subclasifica en ojo seco asociado al síndrome de Sjogren y ojo seco no asociado al síndrome de Sjogren (que incluye deficiencias primarias y secundarias de la glándula lagrimal, obstrucción de los conductos de la glándula lagrimal e hiposecreción refleja, ya sea por bloque sensorial refleja o bloqueo motor refleja). A su vez, el ojo seco

evaporativo se subclasifica en causas intrínsecas (disfunción de las glándulas de Meibomio, trastornos de la apertura del párpado y congruencia o dinámica del párpado/globo ocular, baja frecuencia de parpadeo) y extrínsecas (trastornos de la superficie ocular, uso de lentes de contacto, enfermedad de la superficie ocular y conjuntivitis alérgica) (2, 3)

La enfermedad más importante que provoca ojo seco es el síndrome de Sjögren, el cual es una enfermedad autoinmune sistémica de causa idiopática que se caracteriza por infiltración progresiva con linfocitos y células plasmáticas en las glándulas lagrimales y salivares (3, 4).

El síndrome de Sjögren se clasifica en dos grupos: primario en el cual los pacientes no cumplen criterios para otra enfermedad autoinmune asociada y síndrome de Sjögren secundario cuando está asociado a otra enfermedad autoinmune tal como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia o artritis reumatoide (3).

El síndrome de Sjögren es una enfermedad auto inmunitaria sistémica que se caracteriza por sequedad ocular y bucal por afección de glándulas exocrinas, pero puede presentar diferentes manifestaciones extraglandulares más activas y graves (5).

La etiopatogenia es multifactorial. Una de las teorías más aceptadas es aquella que explica que la infiltración de glándulas salivales y lagrimales por células linfoplasmocitarias destruye de manera progresiva las glándulas exocrinas, hecho que se traduce en sequedad ocular y sequedad bucal (xerostomía) (5).

Se han planteado diversas teorías que tratan de explicar la alteración de la respuesta inmune que conduce a autoinmunidad, entre las que se encuentran: 1) alteración del reconocimiento inmunitario; 2) alteración de la respuesta inmunitaria adquirida; 3) alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria; 4) factores genéticos; 5) factores externos virales; 6) autoantígenos (ribonucleoproteína Ro/La); 7) disfunción de linfocitos B (5).

Se ha reportado que la artritis reumatoide tiende a causar queratoconjuntivitis seca, escleritis, episcleritis y úlceras corneales periféricas, presentándose síndrome de Sjögren como complicación en un 11 a 31% de estos pacientes. Sin embargo, también se ha reportado ojo seco en pacientes con artritis reumatoide sin síndrome de Sjögren (3).

La incidencia reportada de ojo seco en la población normal es del 5 al 17%, siendo esta más alta en pacientes con artritis reumatoide (19 al 31%) (3). Diversos estudios en diferentes poblaciones han reportado la presencia de ojo seco y síndrome de Sjögren secundario en pacientes con artritis reumatoide. Fujita et al, en Japón, encontraron ojo seco en 90% de pacientes con artritis reumatoide, cumpliendo los criterios de síndrome de Sjögren secundario solo 10% de ellos; sin embargo, otros autores han reportado una frecuencia mayor, como Cimmino et al en Italia (17.5%) y Martínez Castro et al en población española (55%). Esta alta variabilidad puede ser consecuencia de diferencias genéticas en la población o de los métodos escogidos para evaluar la disfunción glandular (6).

La prevalencia reportada de síndrome de Sjögren secundario varía en diversas partes del mundo, siendo muy alta en países como Grecia con 26 a 31%; en España se encontró una prevalencia de 17% en un periodo de 10 años, en Italia 17.5%, 29% en Chile y de 7% en Reino Unido (7).

Se ha demostrado que la presencia de ojo seco es común en pacientes con artritis reumatoide, incluyendo aquellos sin síndrome de Sjögren. De igual manera, el ojo seco siempre debe tenerse en cuenta a pesar de la actividad de la artritis reumatoide, ya que la severidad del ojo seco es independiente del nivel de actividad de la artritis reumatoide (3).

La evaluación de la actividad de la artritis reumatoide tiene una importancia fundamental para la toma de decisiones terapéuticas y para establecer el pronóstico, es por ello que se han desarrollado diversos instrumentos para medir esta actividad como el Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) de Stanford, las puntuaciones ACR20-50-70 y el índice combinado de actividad de enfermedad (DAS; disease activity score). Este último se ha convertido en la medida de actividad preferida por la mayoría de los investigadores y clínicos de Europa. La determinación de la puntuación es crítica ya que determina la continuación o cambio de tratamiento, así como la catalogación del paciente en remisión o con actividad clínica (8).

El índice DAS28 toma en cuenta el número de articulaciones inflamadas y dolorosas a la presión (de un total de 28 articulaciones), el valor de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la valoración del estado de salud y la actividad de

la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual de 100 mm, en la que los valores más altos significan mayor actividad o peor estado de salud; los valores debajo de 2.6 se consideran en remisión clínica, valores entre 2.6 y 3.1 actividad leve, entre 3.1 y 5.1 actividad moderada y >5.1 actividad intensa (6, 8)

Se ha encontrado que la presencia de síntomas de ojo seco y de síndrome de Sjögren secundario no tiene ninguna relación con la duración ni con el nivel de actividad de la artritis reumatoide (6). Tanto en la artritis reumatoide como en el ojo seco, la inflamación juega un rol principal y lleva a destrucción tisular. En pacientes con síndrome de Sjögren, la inflamación puede iniciarse en el epitelio de la superficie ocular en respuesta a cambios en la composición lagrimal, o se puede presentar en el estroma conjuntival a causa de cambios inflamatorios en el endotelio vascular que provoca adhesión leucocitaria y diapédesis (3, 9).

Los componentes inflamatorios del ojo seco incluyen tanto componentes celulares como mediadores inflamatorios. Dentro de las células se incluyen células presentadoras de antígenos, y células tanto T como B. También se incluyen las células epiteliales de la córnea y conjuntiva. Dentro de los mediadores inflamatorios se incluyen citosinas, quimiocinas, metaloproteasas de la matriz (9).

Los factores locales pueden ser independientes de los factores sistémicos en pacientes con ojo seco en enfermedades autoinmunes. La osmolaridad elevada de la película lagrimal puede activar cinasas de estrés, que estimulan la producción de IL-1, TNF alfa y metaloproteinasas de la matriz (MMP) en las células epiteliales de la córnea y conjuntiva. Otros efectos locales vistos en el ojo seco son cambios

en el comportamiento de las mucinas de la película lagrimal y superficie ocular, alteraciones en la interacción de la capa lipídica con el componente acuoso, y apoptosis alterada de las células de la superficie ocular y lagrimales; éstas anomalías provocan inestabilidad de la película lagrimal (3).

Recientemente, la interleucina 17 (IL17), la cual es producida por un subtipo de célula T, conocido como linfocito T ayudador tipo 17 (Th17) se ha estudiado como una posible conexión entre la inflamación y la disrupción de la barrera corneal (10).

La inestabilidad de la película lagrimal y la inflamación de la superficie ocular provocan alteraciones visuales, sensación de cuerpo extraño, ardor, irritación y prurito, lo cual reduce la calidad de vida de los pacientes. Se ha encontrado que los síntomas provocados por el ojo seco disminuyen la calidad de vida en cuestionarios destinados a este fin, especialmente en términos de dolor. La enfermedad de ojo seco, al ser un estado crónico, puede afectar el estado mental de los pacientes, y se ha asociado con ansiedad y depresión (9, 11).

El diagnóstico de síndrome de Sjögren se realiza siguiendo los criterios del consenso Americano-Europeo realizado en 2002. Estos criterios incluyen la presencia de síntomas oculares, síntomas orales, signos oculares, características histopatológicas, afectación objetiva de las glándulas salivales y presencia de auto anticuerpos. Se considera diagnóstico de síndrome de Sjögren primario cuando se presentan 4 de 6 criterios o 3 de los 4 criterios objetivos, siempre y cuando sean positivas la histopatología o la serología. El síndrome de Sjögren secundario se

diagnostica en pacientes con una enfermedad potencialmente asociada y respuesta positiva a los criterios 1 o 2 más al menos dos criterios del 3 al 5, sin tomar en cuenta el valor de los anticuerpos (13).

Entre los signos oculares incluidos en los criterios diagnósticos del consenso Americano-Europeo se encuentran la prueba de Schirmer y la tinción con rosa de Bengala. La prueba de Schirmer I se realiza sin anestesia colocando un papel filtro (Whatman N°1) de 5 mm de ancho y 35 mm de longitud en el margen palpebral inferior en una posición temporal. Después de 5 minutos se retira el papel y se mide la cantidad de papel mojado por lágrima. Cualquier resultado $<10\text{mm}$ se considera anormal. Con esta prueba se mide el lagrimeo reflejo. La prueba de Schirmer II se realiza instilando una gota de anestésico tópico en fondo de saco, secando posteriormente el excedente con un hisopo. Esta prueba determina la producción de lágrima basal del ojo. Se realiza midiendo la cantidad de humedad de un papel filtro (Whatman N°1) de 5 mm de ancho y 35 mm de longitud, previa instilación de una gota de tetracaína al 5% para bloquear el lagrimeo reflejo. Se estima que el resultado normal es $\geq 10\text{ mm}$ con anestesia. Entre 5 mm y 10 mm, representa un resultado limítrofe; menor de 5 mm sugiere la existencia de una alteración en la secreción lagrimal. Algunos autores sugieren que el punto de corte entre lo normal y lo anormal es de 6 mm (14, 15, 16, 17, 18, 19).

Se han hecho diversos estudios para comparar la eficacia de la prueba de Schirmer tanto I como II y correlacionar los resultados entre la prueba convencional de 5 minutos y una prueba de menor duración (1 o 2 minutos), encontrándose que la prueba de menor duración se correlaciona altamente con los

resultados obtenidos con la prueba convencional (15, 16, 17, 18, 19). De igual manera, se ha encontrado que el realizar la prueba con los ojos cerrados produce menor variabilidad de los resultados y mayor reproducibilidad de estos (19).

El otro signo que se incluye en los criterios diagnósticos del consenso Americano-Europeo es la tinción con rosa de Bengala, que es la prueba más sensible para indicar la gravedad de la queratoconjuntivitis seca (QCS) y medir la integridad de la película lagrimal. Esta tinción tiene afinidad por las células muertas o desvitalizadas, así como áreas de la superficie ocular desprovistas de mucina. El patrón de tinción típico de la QCS consiste en dos triángulos (nasal y temporal) formados en la conjuntiva bulbar localizada en la hendidura interpalpebral, los cuales tienen sus bases en el limbo esclero-corneal, así como el epitelio corneal medio. El colorante tiene mayor afinidad por los filamentos y las placas corneales. Para evaluar el grado de tinción se utiliza el método de Van Bijsterveld. Mediante este método, se le asigna un puntaje de 0 a 3 (0 = ausencia, 3 = tinción máxima) a cada uno de los tres tercios de la superficie ocular entre la hendidura interpalpebral (nasal, corneal y temporal). De tal forma, un puntaje sumatorio de 1 a 3 se considera leve, de 4 a 6 moderado y de 7 a 9 se considera grave para QCS (14).

En 2012 se realizó un consenso del Colegio Americano de Reumatología en el cual se propusieron nuevos criterios para el diagnóstico de síndrome de Sjögren. Los criterios propuestos para diagnóstico incluyen la presencia de dos de los siguientes tres: 1) anticuerpos anti Ro o anti La (o factor reumatoide positivo y

títulos de ANA >1:320); 2) Biopsia de glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica y 3) Queratoconjuntivitis seca con puntuación de tinción ocular >3 (20).

El tratamiento de la afección glandular del síndrome de Sjögren es básicamente sintomático: alimentos ácidos no azucarados que incrementen la secreción salival, higiene oral, lágrimas artificiales (5). Para el tratamiento de ojo seco se utilizan lubricantes tópicos, así como agentes antiinflamatorios. Cada vez hay mayor evidencia de que la inflamación es un factor importante en la patogénesis del ojo seco asociado a síndrome de Sjögren, ya que se ha visto infiltración conjuntival y de glándulas lagrimales por linfocitos predominantemente linfocitos T. Por esta razón se utilizan corticoesteroides tópicos, ciclosporina A (que inhibe la expresión de la IL-2 por las células T cooperadoras inhibiendo con esto su proliferación). La ciclosporina tópica es un tratamiento efectivo para el ojo seco, especialmente cuando se asocia con lesión conjuntival, con mayores resultados sobre el lagrimeo basal que sobre el lagrimeo reflejo (21, 22).

Los síntomas oculares pueden ser debido a estimulación de nociceptores por irritantes químicos tales como capsaicina, bradicinina, histamina y prostaglandinas. Las prostaglandinas son derivados del ácido araquidónico, encontrándose niveles elevados de estas en el ojo seco. (23). Es por ello que se han utilizado antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de esta enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos tópicos deben ser usados con cuidado ya que a pesar de resolver los síntomas se asocian con empeoramiento de las lesiones corneales por tinción (21).

El desarrollo de anticuerpos contra receptores muscarínicos M3, que disminuyen la función secretora en roedores, se observa frecuentemente en pacientes con síndrome de Sjögren, de ahí el desarrollo de nuevas terapias que permiten tratar la sequedad ocular y bucal por esta vía. El clorhidrato de pilocarpina es un alcaloide natural con función parasimpaticomimética que actúa sobre receptores muscarínicos de las glándulas exocrinas. La pilocarpina vía oral es útil para tratar casos de ojo seco severo que no responde al tratamiento convencional, sin embargo puede presentar diversos efectos adversos (24).

Otros tratamientos alternativos que se han utilizado consisten en terapia inmunosupresora o inmunomoduladora sistémica, así como el tratamiento quirúrgico cuando el tratamiento médico ha fracasado (oclusión de puntos lagrimales, tarsorrafia, trasplante de glándula submandibular) (21).

... Pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de síndrome de Sjögren secundario en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en remisión clínica?

Hipótesis

La artritis reumatoide en remisión no excluye el diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario en un porcentaje de pacientes mayor que el descrito en otros estudios. Por ello, se espera encontrar una frecuencia entre el 11 y el 31%.

Justificación

La incidencia reportada de enfermedad de ojo seco en la población normal es del 5 al 17%, siendo esta más alta en pacientes con artritis reumatoide (19 al 31%). El síndrome de Sjögren secundario se presenta con una frecuencia del 11 al 31% en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, siendo esta la principal causa de ojo seco en esta población.

La enfermedad de ojo seco, es una enfermedad que se asocia con manifestaciones clínicas que afectan la calidad de vida del paciente, tales como síntomas irritativos y visión borrosa. La incidencia de ojo seco en pacientes con enfermedades autoinmunes, tal como la artritis reumatoide, es mayor que en la población general.

A pesar de que se sabe que la prevalencia de síndrome de Sjögren secundario es más frecuente en pacientes con artritis reumatoide, no se conoce con precisión la frecuencia de presentación de este síndrome en población mexicana con artritis reumatoide que cumple criterios de remisión clínica.

Objetivo

Determinar la frecuencia de síndrome de Sjögren secundario en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en remisión clínica determinada por el servicio de Reumatología en población mexicana de pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Pacientes, material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prolectivo

Lugar

Instalaciones de la División de Oftalmología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Población de estudio

Criterios de inclusión:

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de artritis reumatoide que cumplan criterios de remisión clínica de la enfermedad establecido por el reumatólogo (Anexos). La población incluida no debe contar con evaluación oftalmológica durante el periodo de remisión clínica.

Pacientes que utilicen sustitutos de lágrimas los cuales se suspenderán durante 24 horas.

Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 18 años de edad

Pacientes que no cumplan los criterios de remisión clínica (Anexos).

Pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario durante el periodo de remisión

Pacientes con otro tratamiento tópico además de lubricantes oculares (corticoesteroides, ciclosporina, suero autólogo)

Pacientes con enfermedades de la superficie ocular diagnosticadas por oftalmólogo, tal como enfermedades alérgicas, infecciosas o inflamatorias.

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo a conveniencia que incluyó pacientes enviados del Servicio de Reumatología con diagnóstico de artritis reumatoide en remisión clínica en un periodo de 6 meses.

Metodología

Durante un periodo de 6 meses, se citaron pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide en remisión clínica determinada por el servicio de Reumatología, los cuales no contaban con evaluación oftalmológica durante este periodo de remisión clínica. Los pacientes no debían contar con diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario antes de este periodo de remisión.

El diagnóstico de ojo seco se basó en la presencia de síntomas subjetivos y de compromiso en la dinámica lagrimal y anormalidades en la superficie ocular. Los síntomas se consideraron positivos si había respuesta positiva a alguna de las tres preguntas propuestas en los Criterios diagnósticos de síndrome de Sjögren del grupo de Consenso Americano-Europeo. Se evaluó la dinámica lagrimal mediante la prueba de Schirmer II, mientras que las anormalidades en la superficie ocular se evaluaron mediante tinción con rosa de Bengala, graduando la severidad de acuerdo a la escala de van Bijsterveld. Se consideraron pruebas positivas cuando el test de Schirmer era <5 mm, así como aquellos con 4 o más puntos en la escala de van Bijsterveld en la tinción de rosa de Bengala, siendo considerados como signos oculares positivos de acuerdo a los criterios diagnósticos de síndrome de Sjögren del consenso Americano-Europeo.

Aquellos pacientes con un resultado en la prueba de Schirmer entre 5 y 10 mm, o con menos de cuatro puntos en la escala de van Bijsterveld pero con tinción, fueron considerados como probable ojo seco, y se consideraron signos oculares negativos para diagnóstico de síndrome de Sjögren.

Aquellos pacientes con síntomas y signos oculares positivos fueron considerados pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario.

Se realizó durante 6 meses la recolección de datos, a través de la cual se creó una base de datos que se utilizó para el análisis estadístico con el programa SPSS versión 20.

Con la base de datos, se determinó la frecuencia de síndrome de Sjögren secundario en la población de estudio, así como la frecuencia de participantes con ojo seco en valores limítrofes y aquellos con valores normales, tanto en la prueba de Schirmer y la tinción con Rosa de Bengala.

Variables

Universales:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo transcurrido en años del nacimiento al momento del estudio	Cuantitativa Ordinal	Años
Género	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres en común	Género masculino o femenino de acuerdo al sexo fenotípico y genotípico	Cualitativa Nominal	Masculino o Femenino

Variable independiente:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Artritis reumatoide en remisión clínica	Paciente que, habiendo cumplido previamente criterios de artritis reumatoide, presenta remisión espontánea o inducida por medicamentos de la enfermedad.	Paciente que cumple los criterios de remisión clínica de acuerdo al índice DAS28, determinado por el servicio de Reumatología	Cuantitativa continua	Índice DAS 28 <2.6 determinado por Reumatología

Variable dependiente:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Ojo seco	Variedad de condiciones con diversos orígenes que afecta la película lagrimal y/o la superficie ocular. Puede ser por deficiencia lagrimal o evaporativa	Positividad de signos oculares de ojo seco: prueba de Schirmer y tinción con rosa de Bengala, con o sin anticuerpos específicos positivos	Ordinal	Prueba de Schirmer: <5 mm positiva, entre 5 y 10 mm limítrofe y >10 mm normal Rosa de Bengala: según escala de Bijsterveld > o = 4 positiva, de 1 a 4 limítrofe y 0 normal
Síndrome de Sjögren secundario	Enfermedad autoinmune sistémica de causa desconocida que se caracteriza por infiltración progresiva con linfocitos y células plasmáticas en las glándulas lagrimales y salivares, provocando ojo seco acuodeficiente y xerostomía, asociado a otra enfermedad autoinmune Se diagnostica cuando cumple los criterios del consenso Americano-Europeo.	Positividad de prueba de Schirmer y rosa de Bengala.	Nominal	Síntomas y Signos oculares positivos: Prueba de Schirmer: <5 mm Rosa de Bengala: según escala de Bijsterveld > o = 4

Análisis estadístico: Se utilizaron proporciones y porcentajes

Recursos humanos y financieros

Los recursos humanos y financieros fueron financiados por el investigador. El investigador realizó las mediciones, y proporcionó los insumos necesarios para las pruebas oftalmológicas (papel filtro, regla para medir cantidad de papel filtro humedecido, colorante rosa de Bengala). La lámpara de hendidura fue utilizada en las instalaciones del hospital de Oftalmología de CMN SXXI.

Aspectos éticos

El protocolo de investigación se apegó a la declaración de Helsinki en cuanto a investigación en seres humanos.

De acuerdo al Título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos de la Ley General de Salud, esta investigación se consideró como una investigación con riesgo mínimo, ya que solamente se realizó exploración oftalmológica con prueba de Schirmer y tinción con rosa de Bengala, que conllevó riesgos mínimos a la salud, para lo cual se necesitó una carta de consentimiento informado (Anexos).

Resultados

La media de edad fue de 42.90 años, siendo predominante el sexo femenino con 78% sobre el 22% de participantes del sexo masculino (Tabla y Gráfico 1).

Tabla 1: Distribución por Sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	11	22.0	22.0	22.0
Válidos Femenino	39	78.0	78.0	100.0
Total	50	100.0	100.0	

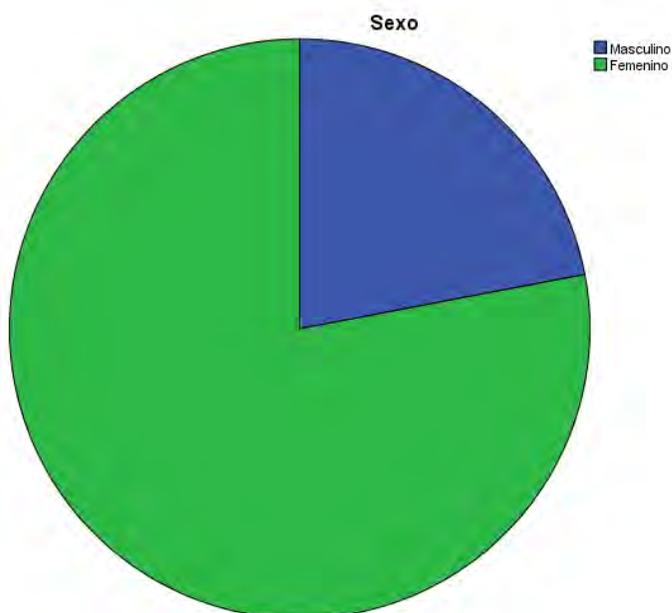


Gráfico 1: Distribución por Sexo

En cuanto a la presencia de síntomas de ojo seco, se encontró que 40% de los participantes los presentaban y 10% de los participantes negó sintomatología (Tabla y Gráfico 2)

Tabla 2: Presencia de Síntomas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Ninguno	10	20.0	20.0	20.0
Válidos Con síntomas	40	80.0	80.0	100.0
Total	50	100.0	100.0	

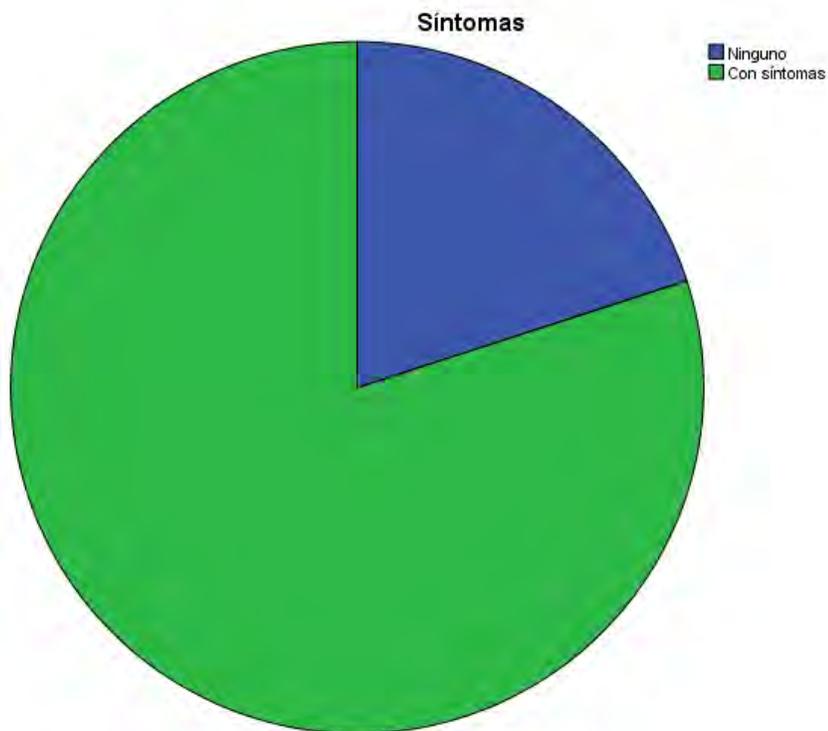


Gráfico 2: Presencia de Síntomas

En relación a la prueba de Schirmer, se encontró que fue positiva (según los criterios del grupo de Consenso Americano - Europeo) en un 20% de los participantes, en un 44% fue limítrofe y en un 36% fue normal. Por lo tanto, solo el 20% cumplió con el criterio diagnóstico para síndrome de Sjögren secundario (Tabla y Gráfico 3).

Tabla 3: Resultados de la Prueba de Schirmer

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Positiva	10	20.0	20.0
	Limítrofe	22	44.0	64.0
	Normal	18	36.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0

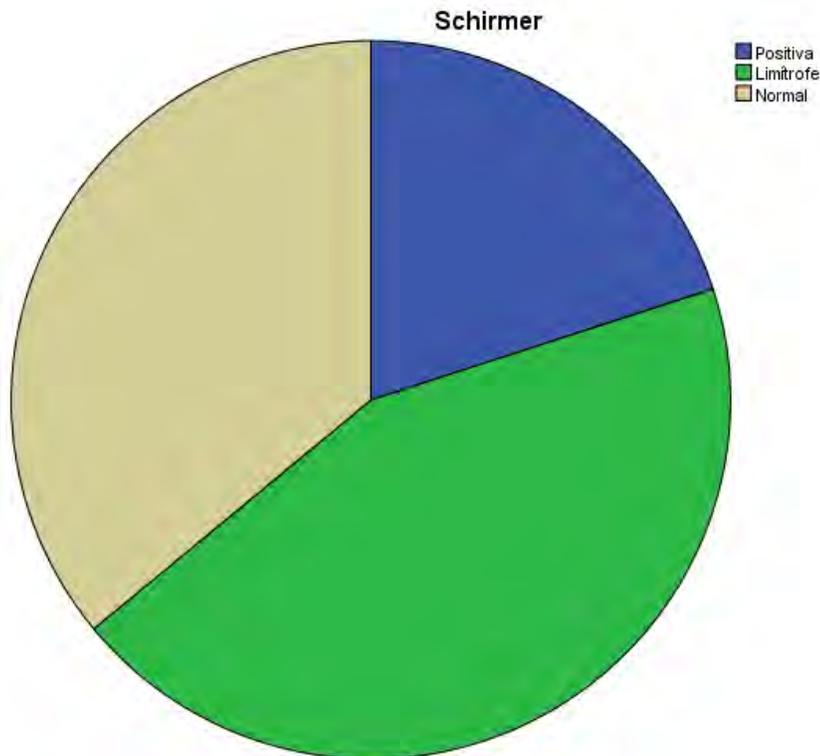


Gráfico 3: Resultados de la Prueba de Schirmer

En la prueba de tinción con Rosa de Bengala, evaluada mediante la escala de van Bijsterveld, se encontró que ésta fue positiva (es decir, que cumplía criterios para diagnóstico de síndrome de Sjogren secundario) en un 20% de los participantes; se encontró una prueba limítrofe en 48% de los participantes y una prueba normal en 32% de los participantes (Tabla y Gráfico 4).

Tabla 4: Resultados de Prueba con Rosa de Bengala (vanBijsterveld)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Positivo	10	20.0	20.0
	Limítrofe	24	48.0	68.0
	Normal	16	32.0	100.0
	Total	50	100.0	100.0

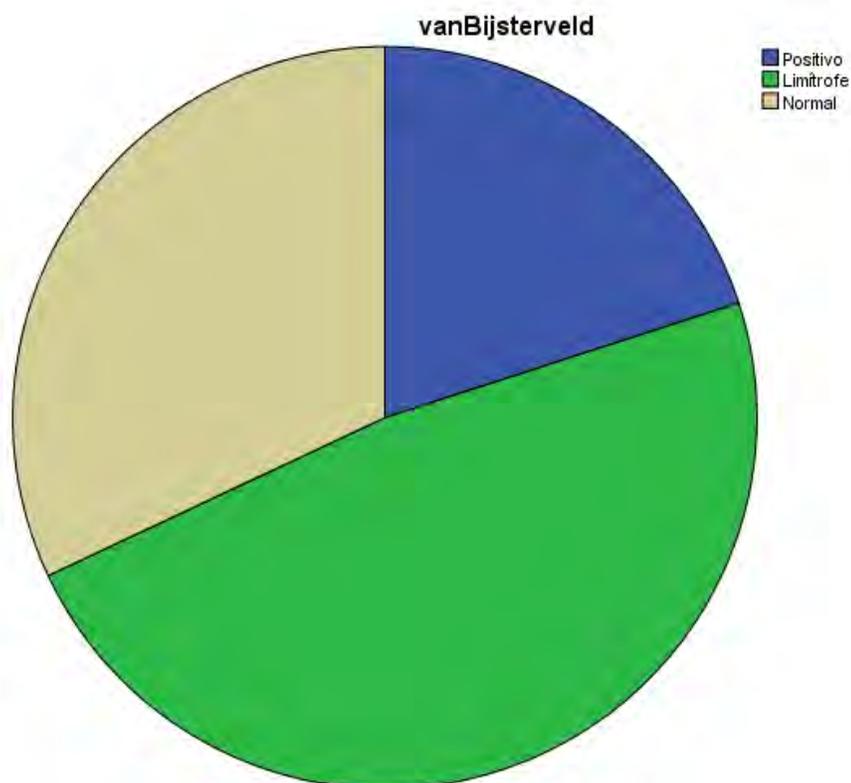


Gráfico 4: Resultados de Prueba con Rosa de Bengala (van Bijsterveld)

Por la tanto, se encontró que un 20% de la muestra de estudio cumplió con los criterios diagnósticos del consenso Americano – Europeo, mientras que la sintomatología se presentó en un 40% de los participantes; además, un 44% presentó una prueba de Schirmer limítrofe, así como un 48% en la prueba de van Bijsterveld, lo cual es indicativo de ojo seco (Tabla y Gráfico 5).

Tabla 5: Participantes que cumplen criterios de síndrome de Sjögren

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Cumple Criterios de Sjögren	10	20.0	20.0	20.0
No cumple criterios de Sjögren	40	80.0	80.0	100.0
Total	50	100.0	100.0	

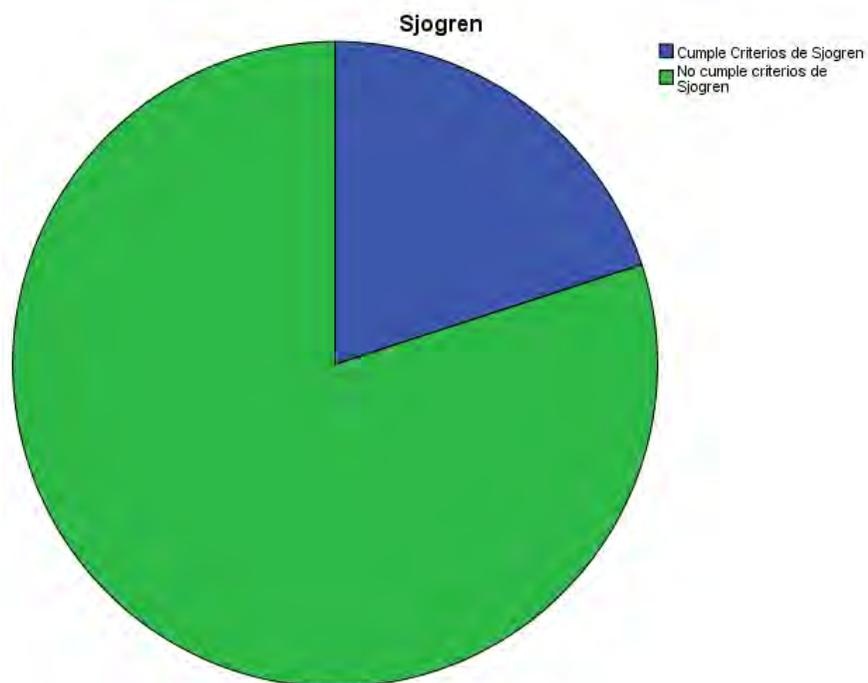


Gráfico 5: Participantes que cumplen criterios de síndrome de Sjögren

Discusión y conclusiones

La media de edad fue de 42.90 años, lo cual se correlaciona con la mayor incidencia de artritis reumatoide en pacientes adultos jóvenes. De igual manera, se observó un predominio del sexo femenino, lo cual también concuerda con la mayor prevalencia de las enfermedades autoinmunes en pacientes del sexo femenino.

La incidencia reportada de ojo seco en la población normal es del 5 al 17%, siendo esta más alta en pacientes con artritis reumatoide (19 al 31%). Diversos estudios en diferentes poblaciones han reportado la presencia de ojo seco y síndrome de Sjögren secundario en pacientes con artritis reumatoide. Fujita et al, en Japón, encontraron ojo seco en 90% de pacientes con artritis reumatoide, cumpliendo los criterios de síndrome de Sjögren secundario solo 10% de ellos; sin embargo, otros autores han reportado una frecuencia mayor, como Cimmino et al en Italia (17.5%) y Martínez Castro et al en población española (55%).

Se ha reportado síndrome de Sjögren secundario en pacientes con artritis reumatoide como complicación en un 11 a 31% de estos pacientes. Sin embargo, también se ha reportado ojo seco en pacientes con artritis reumatoide sin síndrome de Sjögren. De igual manera, se ha reportado que la presencia de ojo seco o de síndrome de Sjögren no se correlaciona con el nivel de actividad de la artritis reumatoide, pudiendo presentarse aún en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica.

En este estudio se observó que de los 50 pacientes reclutados, el 20% de ellos cumplían con criterios diagnósticos para síndrome de Sjögren secundario (prueba

de Schirmer <5 mm, tinción con Rosa de Bengala medida mediante la escala de van Bijsterveld mayor o igual a 4), lo cual es similar a los reportes de otros estudios.

Por otra parte, se encontró un valor limítrofe en una proporción importante de los pacientes (prueba de Schirmer limítrofe en 44% y tinción con Rosa de Bengala medido mediante escala de van Bijsterveld limítrofe en un 48%), lo cual podría indicar la presencia de ojo seco no Sjögren.

Con esto, se concluye que el nivel de actividad del síndrome de Sjogren es independiente del nivel de actividad de la artritis reumatoide, y que se puede presentar aún en pacientes con artritis reumatoide en remisión clínica. Además, como ya se había demostrado previamente en otros estudios, se puede presentar ojo seco sin síndrome de Sjögren en pacientes con artritis reumatoide, en aquellos que a pesar de no cumplir con los criterios diagnósticos, presentan valores limítrofes en las pruebas de Schirmer y tinción con Rosa de Bengala.

ANEXOS: Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN “FRECUENCIA DE SÍNDROME DE SJOGREN SECUNDARIO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE REMITIDA”

No. Folio:

México, Distrito Federal a _____ de _____ de _____.

El presente documento tiene por objeto formalizar y hacer constar el CONSENTIMIENTO INFORMADO para la participación en el estudio de investigación. El paciente(o en su caso familiar, tutor, o representante legal) _____ con número de seguridad social _____.

La presente investigación a la que se le invita a participar tiene como objetivo determinar si existen manifestaciones de ojo seco una vez remitida o controlada la artritis reumatoide, y si estas manifestaciones se deben a una enfermedad llamada síndrome de Sjögren.

Los datos necesarios se obtendrán de la realización de una prueba llamada prueba de Schirmer en la cual se coloca un papel filtro en ambos ojos para medir la producción de lágrima, así como la colocación de un colorante en los ojos llamado Rosa de Bengala.

Su privacidad e intimidad serán respetadas, no serán divulgados o publicados nombres ni datos personales, únicamente los resultados de los datos obtenidos en las pruebas mencionadas.

Los riesgos al realizar las pruebas podrían ser irritación ocular ya sea con el papel filtro o con el colorante.

El beneficio de realizar esta investigación es detectar manifestaciones de ojo seco, con lo cual podría ser remitido al especialista para control y seguimiento de la enfermedad de ojo seco.

Tiene permitido preguntar todas sus dudas acerca de la información recibida, así como retirar su consentimiento de ser necesario en cualquier momento del estudio sin afectar su tratamiento o seguimiento con el médico especialista.

Por lo tanto es necesario su consentimiento libre, espontáneo y sin presión alguna para su participación en este protocolo de investigación.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, DF, CP 06720. Teléfono (55)56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del investigador:

_____.

Nombre y firma del paciente o representante legal:

_____.

Nombre y firma de testigo 1, domicilio y parentesco:

_____.

Nombre y firma de testigo 2, domicilio y parentesco:

_____.

ANEXOS

Criterios diagnósticos de Síndrome de Sjögren

Criterios diagnósticos de síndrome de Sjögren del grupo de Consenso Americano-Europeo		
I	Síntomas oculares	Al menos 1 respuesta positiva a las siguientes preguntas: a) ¿Ha presentado ojo seco a diario durante más de 3 meses? b) ¿Tiene sensación de arenilla ocular de forma repetida? c) ¿utiliza lágrimas artificiales 3 o más veces al día?
II	Síntomas orales	Al menos 1 respuesta positiva de estas preguntas: a) ¿Ha sentido la boca seca a diario durante más de 3 meses? b) ¿Se le han hinchado las parótidas siendo adulto? c) ¿Necesita beber agua para tragar los alimentos secos?
III	Signos oculares	Positividad de al menos uno de los siguientes: a) Prueba de Schirmer menos de 5 mm de humedad en 5 min b) Prueba con Rosa de Bengala con cuatro o más puntos en la escala de van Bijsterveld
IV	Hallazgos histopatológicos	En la biopsia de glándula salival menor la presencia de uno o más focos (más de 50 linfocitos)/ 4 mm ² de tejido granular
V	Afección objetiva de glándulas salivales	Uno de los siguientes: a) Flujo salival sin estimulación < 1.5 ml en 15 min b) Sialografía parotídea con alteraciones difusas (puntuales, cavitarias o patrón destructivo) sin evidencia de destrucción de los ductos mayores c) Gammagrafía parotídea con retraso en la captación, concentración reducida o excreción del trazador
VI	Auto anticuerpos	Positividad de antiRho (SSA) O anti La (SSB) o ambos
Síndrome de Sjögren Primario: <ul style="list-style-type: none"> • La presencia de 4 de los 6 puntos es indicativo, siempre y cuando cualquiera de los puntos IV (histopatología) o VI (serología) sea positivo. • La presencia de 3 de los 4 puntos de los criterios objetivos (puntos III-VI) 		
Síndrome de Sjögren Secundario: <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con una enfermedad potencialmente asociada, la presencia del punto I o punto II más dos de los puntos III, IV y V. 		
Fuente: Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's Syndrome: a revised versión of the European criteria proposed by the American European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002; 61:554-58		

ANEXOS

FÓRMULA PARA CALCULAR EL DAS28 (DISEASE ACTIVITY SCORE)

$$\text{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{\text{NAD}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAT}} + 0,7 \times \ln(\text{VSG}) + 0,014 \times \text{GH}$$

NAD	Recuento de dolor en 28 articulaciones
NAT	Recuento de tumefacción en 28 articulaciones
VSG	Velocidad de sedimentación globular
GH	Valoración del estado de salud y actividad del paciente

Los valores debajo de 2.6 se consideran en remisión clínica, valores entre 2.6 y 3.1 actividad leve, entre 3.1 y 5.1 actividad moderada y >5.1 actividad intensa

Existe una calculadora en la siguiente página de internet: <http://www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html>

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del paciente	NSS	Síntomas subjetivos	Prueba de Schirmer (mm)	Puntuación con rosa de Bengala (van Bijsterveld)

Bibliografía:

1. Min J et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Am J Ophthalmol* 2014; 158 1205-1214
2. La definición y clasificación de la enfermedad de ojo seco: Informe del Subcomité para definición y clasificación del Taller Internacional sobre ojo seco (2007). *The Ocular Surface*. 2007; 5(2): 75-92
3. Fujita M et al. Correlation Between Dry Eye and Rheumatoid Arthritis Activity. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:808-813
4. Karamursel E, et al. Evaluation of Patients With Dry Eye for Presence of Underlying Sjogren Syndrome. *Cornea* 2009;28:493–497
5. Corominas H, Figuls R, Riera M. Síndrome de Sjögren. *Reumatol Clin*. 2008;4 Supl 1:S22-7
6. Antero D, et al. Secondary Sjögren's syndrome and disease activity of rheumatoid arthritis. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(3):319-322
7. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology* 2014;6 247–255
8. Belmonte M. ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. *Reumatol Clin*. 2008; 4(5):183-90
9. Wei Y, Asbell P. The Core Mechanism of Dry Eye Disease Is Inflammation. *Eye & Contact Lens* 2014;40: 248–256

10. Yeop S et al. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjögren syndrome dry eye patients and non-Sjögren syndrome dry eye patients. *Am J Ophthalmol* 2013; 156:247-253
11. Min J, et al. Prevalence of and risk factors associated with dry eye: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2011. *Am J Ophthalmol* 2014;158: 1205-1214
12. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–558
13. Murra-Lascurain M, et al. Factores pronósticos de gravedad de la queratoconjuntivitis seca en pacientes con síndrome de Sjögren. *Rev Mex Oftalmol* 2010; 84 (4):209-217
14. Bahmani M, et al. A Modified Schirmer Test in Dry Eye and Normal Subjects Open vs Close and 1 vs 5 minutes. *Cornea* 2010;29:384–387
15. Masmali A. Comparative Study of Repeatability of Phenol Red Thread Test Versus Schirmer test in normal adults in Saudi Arabia. *Eye & Contact Lens* 2014;40: 127–131
16. Karampatakis V, et al. Comparison Between Normal Values of 2- and 5-Minute Schirmer test without anesthesia. *Cornea* 2010;29:497–501
17. Bawazeer A, Hodge W. One-Minute Schirmer Test With Anesthesia. *Cornea* 22(4): 285–287, 2003
18. Serin D, et al. A Simple Approach to the Repeatability of the Schirmer test without anesthesia. Open or closed? *Cornea* 2007;26:903–906

19. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology classification for Sjogren's syndrome: a data driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res.* 2012; 64:475-487
20. Karamursel E, et al. Treatment of Sjögren's Syndrome–Associated Dry Eye. An Evidence-Based Review. *Ophthalmology* 2011;118:1242-1252
21. Quing X, Li R. Topical Cyclosporine A in the Treatment of Dry Eye: A systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2014;33:760–767
22. Shim J, et al. Change in Prostaglandin Expression Levels and synthesizing activities in dry eye disease. *Ophthalmology* 2012; 119:2211-2219
23. Kawakita T, Shimmura S, Tsubota K. Effect of Oral Pilocarpine in Treating Severe Dry Eye in Patients with Sjögren Syndrome. *Asia Pac J Ophthalmol* 2015;4: 101-105