



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Neuropatía de fibras delgadas y disfunción autonómica  
en el síndrome de Sjögren primario.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

P R E S E N T A:

DRA. ENOÉ CRUZ MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ALEJANDRA GONZÁLEZ DUARTE BRISEÑO

COAUTOR DE TESIS:

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL



AÑO 2013



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).

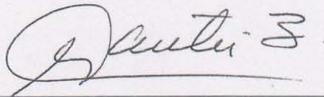
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



---

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

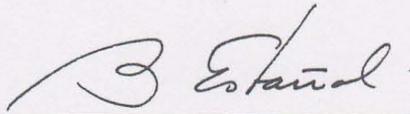
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO

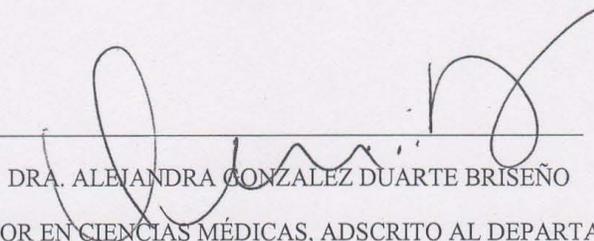
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA



---

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA



---

DRA. ALEJANDRA GONZALEZ DUARTE BRISEÑO

INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS, ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE  
NEUROLOGÍA

## ÍNDICE

I.- ANTECEDENTES.....	4
II.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	10
III.- JUSTIFICACIÓN.....	11
IV.- OBJETIVOS.....	12
V.- HIPÓTESIS.....	13
VI.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
VII.- VARIABLES.....	15
VIII.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
IX.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
X.- RESULTADOS.....	20
XI.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	28
XII.- BIBLIOGRAFÍA.....	30

## ANTECEDENTES

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria que se caracteriza por infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos y células plasmáticas. Los síntomas clínicos principales y las complicaciones están relacionados con la destrucción de las glándulas y la sequedad de las mucosas. Los síntomas típicos son la queratoconjuntivitis, por disminución de la secreción lacrimal, la xerostomía por disminución de la secreción de saliva y la sequedad vaginal. También se presentan otros síntomas menos específicos como fenómeno de Raynaud, fatiga o artralgias. La enfermedad puede ser órgano específico como labios o glándulas parótidas, o bien se puede manifestar como una enfermedad sistémica, afectando a los pulmones (neumonitis), páncreas (pancreatitis), riñones (acidosis tubular renal), músculos (miositis), ganglios espinales y nervios periféricos (neuropatía periférica), e incluso puede transformarse en una enfermedad proliferativa de células B (1).

El SS se divide en primario, cuando no se asocia a otra enfermedad autoinmune y en SS secundario, cuando se asocia con la presencia de enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, hepatitis crónica, crioglobulinemia, vasculitis y tiroiditis. Para su diagnóstico se han propuesto diversos criterios a lo largo del tiempo (2). Los criterios más utilizados actualmente son los que fueron propuestos por el Grupo de Estudio Europeo del síndrome de Sjögren (GECUSS) quienes establecieron un conjunto de criterios diagnósticos que incluyen las manifestaciones de sicca subjetivas y objetivas, junto con la producción de autoanticuerpos contra complejos ribonucleoproteínicos Ro/SSA y La/SSB y hallazgos histopatológicos en las glándulas salivales menores mediante biopsia de mucosa labial. Tabla 1 (3).

<b>Tabla 1. Criterios de Clasificación Internacional síndrome de Sjögren, según GECUSS (4 de los 6 criterios afirmativos confirman el diagnóstico)</b>	
1. Síntomas oculares: respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:	¿Ha tenido de manera cotidiana y persistente ojos secos por más de tres meses?
	¿Tiene sensación recurrente de arena en los ojos?
	¿Usa lágrimas artificiales más de 3 veces al día?
2. Síntomas orales: respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:	¿Ha tenido una sensación cotidiana de boca seca por más de 3 meses?
	¿Ha tenido cuadros persistentes o recurrentes de inflamación de glándulas salivales como adulto?
	¿Toma frecuentemente líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos?
3. Signos oculares:	Examen de Schirmer, realizado sin anestesia (igual o menor a 5 mm en 5 minutos)
	Puntuación de Rosa de Bengala u otro sistema de puntuación de tinción ocular igual o mayor a 4 de acuerdo al sistema de puntuación de Van Bijsterveld
4. Histopatología:	En glándulas salivales menores (obtenidas a través de biopsia de mucosa labial de apariencia normal), presencia de sialoadenitis linfocítica focal, evaluado por un patólogo experto, con una puntuación focal igual o mayor a 1, definido como un número de focos linfocíticos (50 o más linfocitos por 4 mm <sup>2</sup> de tejido glandular)
5. Evidencia objetiva de afectación de glándulas salivales:	Flujo salival no estimulado igual o menor a 1.5 ml en 15 minutos
	Sialografía parotídea que muestre la presencia de sialectasias difusas, sin evidencia de obstrucción en los ductos mayores
	Centellografía parotídea que muestre toma del radiotrazador retardado, en concentraciones disminuidas o excreción retardada del mismo
6. Autoanticuerpos:	Presencia en el suero de los siguientes autoanticuerpos: anti-Ro, anti-La o ambos.

## Neuropatía Periférica en el SS

La neuropatía periférica es una de las manifestaciones neurológicas más frecuentes del SS, con una prevalencia muy variable que se estima desde el 2 hasta el 60% (4). Los mecanismos patogénicos siguen sin resolverse completamente, ya que aunque en principio se atribuía a vasculitis en los nervios periféricos, se ha encontrado ganglionitis en los ganglios de la raíz dorsal sin evidencia de vasculitis. Por otro lado, el espectro de la neuropatía periférica asociada al SS es muy variable, e incluye ataxia sensorial, neuropatía trigeminal, neuropatía dolorosa, neuropatía anestésica o alteraciones autonómicas (4,5).

Aunque la neuropatía de fibras delgadas es la más común en el SS, su frecuencia como entidad aislada es desconocida (4, 5). Esto se debe a que la alteración de las fibras nerviosas delgadas no produce hallazgos en la exploración neurológica evidentes como la neuropatía de fibras gruesas que produce arreflexia y alteraciones motoras evidentes. Además, no es posible integrar un diagnóstico en la evaluación neurofisiológica convencional debido a que su función no llega a ser cuantificada ni por velocidad de conducción nerviosa ni por electromiografía. Recientemente se han introducido a la práctica clínica estudios diagnósticos específicos para cuantificar la función de las fibras nerviosas delgadas, tales como la evaluación cuantitativa sensorial computarizada (QST), cuantificación del reflejo sudomotoraxonal (QSART) y los marcadores panaxonales de las fibras nerviosas delgadas en las biopsias de piel (6).

## Neuropatía Autonómica

Las glándulas sudoríparas son glándulas exocrinas cuya función es mantener la temperatura corporal e hidratación. Están inervadas por las fibras nerviosas delgadas del sistema nervioso autónomo, también llamadas fibras sudomotoras. Estas fibras también regulan otras funciones corporales tales como el ritmo cardíaco, la presión arterial, la función vesical e intestinal, etc. Su disfunción puede manifestarse como anomalías en la sudoración o control de la temperatura, hipotensión postural, irregularidad de la frecuencia cardíaca o su variabilidad, gastroparesia, alteraciones en el tránsito intestinal, vaciado vesical incompleto, urgencia urinaria, disfunción sexual, cambios atróficos de la piel o anexos, etc. (7,8,9).

Tanto las fibras nerviosas amielínicas somáticas como las sudomotoras se pueden encontrar en abundancia en las capas profundas de la dermis y en el tejido subcutáneo. Ambos tipos de fibras nerviosas se pueden afectar en la neuropatía de fibras nerviosas, aunque su extensión, dependiendo del tipo de fibra, puede proporcionar información valiosa sobre la etiopatogenia (10). En las neuropatías autonómicas, existe selectividad de la afección en la densidad de las fibras nerviosas sudomotoras.

Existen diferentes métodos de evaluación de las fibras nerviosas delgadas:

La evaluación cuantitativa sensorial computarizada (QST) es un elemento diagnóstico clave y precoz para la evaluación del dolor crónico y el diagnóstico de las neuropatías periféricas. El equipo QST ha sido utilizado en la investigación de la afectación nerviosa sensitiva en los últimos 10 años pero solo recientemente se ha comenzado a introducir en la práctica clínica. El sistema permite cuantificar, a través de la sensación térmica, vibratoria y táctil, la integridad del sistema sensorial de la persona explorada, permitiendo detectar la simulación y los procesos generalizados y zonales que cursan con incremento de la percepción del dolor. Tabla 2. Es de gran utilidad para detectar alteración en las fibras nerviosas delgadas (A $\beta$ , A $\delta$ , y C) que no se detecta en los medios convencionales de electrofisiología (11, 21, 22, 23) Tabla 3.

**Tabla 2. Tipos de receptores.**

<b>Tipo de receptor</b>	<b>Estímulo</b>	<b>Fibras A<math>\delta</math></b>	<b>Fibras C</b>
<b>Nociceptores térmicos</b>	Temperaturas extremas >45°C o <5°C	X	
<b>Nociceptores mecánicos</b>	Presión intensa aplicada a la piel	X	
<b>Nociceptores polimodales</b>	Mecánicos, químicos o térmicos (tanto fríos como calientes de gran intensidad).		X

**Tabla 3. Tipo de estímulos de acuerdo al tipo de fibra nerviosa que lo conduce.**

Tipo de estímulo	A $\beta$	A $\delta$	C
Tacto, vibración, percepción, posición.	X		
Percepción de frío, dolor		X	
Percepción de calor, dolor		X	
Frecuencia cardíaca, presión sanguínea, sudoración, dolor			X

La cuantificación del reflejo sudomotoraxonal (QSART), es usado para evaluar las fibras delgadas, el cual evalúa la función a nivel postganglionar (fibras simpáticas y glándulas sudoríparas), esto se logra mediante la estimulación del reflejo axónicosudomotor en un área localizada de la piel (12). Se utiliza acetilcolina para la estimulación química, se recoge la secreción de sudor. Generalmente se explora cara medial del antebrazo, cara lateral y proximal de la pierna, cara medial y distal de la pierna y zona proximal del pie. Existe una nueva y prometedora técnica en desarrollo (QDIRT o test cuantitativo directo e indirecto del reflejo axonalsudomotor) en cual permite cuantificar el tamaño, número y distribución de las gotas de sudor mediante técnicas digitales. Sólo permite evaluar pequeñas áreas cutáneas por lo que no cuantifica el estado general de la función sudomotorapostganglionar.

La respuesta simpática de la piel (RSP): Es una prueba simple y reproducible, de la función de un reflejo polisináptico que tiene diversas vías aferentes a través de la médula espinal, fibras simpáticas pre y postganglionares, con las glándulas sudoríparas como efectoras. El reflejo es coordinado en el hipotálamo posterior o formación reticular del mesencéfalo. Ha sido usada en una variedad de desórdenes del sistema nervioso central y periférico. También llamada respuesta cutáneo galvánica, se basa en aplicar un estímulo generalmente eléctrico (pero también magnético, sonoro, doloroso o una inspiración profunda) obteniéndose como respuesta la activación de las glándulas sudoríparas. El sudor producido induce un cambio de la resistencia galvánica en la superficie cutánea. Se utilizan electrodos de superficie colocados en palmas o plantas (electrodo activo, G1) y en dorso de mano o pie respectivamente (el electrodo de referencia, G2). A continuación se estimula

eléctricamente el nervio mediano o tibial contralateral respectivamente, debemos evitar el fenómeno de habituación. La respuesta es procesada por un aparato de electromiografía standard, siendo ésta la mayor ventaja de la técnica (12).

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC): Se mide utilizando la duración de los intervalos RR. En el registro electrocardiográfico el punto R (dentro del complejo QRS) se refiere al punto positivo de la despolarización ventricular. Las variaciones latido a latido en la duración de los intervalos RR reflejan cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo. El análisis de la VFC, cuantifica y separa la respuesta cardíaca autónoma en respuesta parasimpática (vagal) y simpática (adrenérgica). La VFC se define como la variación de la distancia entre los intervalos RR y depende de fluctuaciones en la estimulación SNA sobre el corazón. La edad, el reflejo barorreceptor, la respiración, la temperatura y los cambios de postura, entre otros factores, influyen en la VFC. La VFC se obtiene del análisis de las variaciones en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos (13,14,15).

La biopsia de epidermis es una prueba poderosa para el diagnóstico de neuropatía de fibras delgadas, ya que se puede demostrar la disminución en la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas tanto somáticas como sudomotoras (16,17, 18). La reducción de la densidad epidérmica de fibras nerviosas delgadas (DEFD) se realiza por medio de una biopsia de piel tipo “punch” de 3mm de espesor en la parte distal de la pierna a nivel superior del maléolo externo. Las fibras nerviosas se visualizan después de haber sido teñidas por inmunohistoquímica, utilizando un anticuerpo panaxonal, PGP-9.5. Posteriormente, la muestra se evalúa para encontrar el número y la integridad estructural de las fibras delgadas. Los pacientes con neuropatía de fibras delgadas exhiben una reducción de la DEFD, o bien, anomalías estructurales tales como dilatación o discontinuidad de las terminales nerviosas (4,10, 19, 20).

Cabe mencionar que desde 2012 el Departamento de Neurofisiología del INCMNSZ ha integrado un laboratorio de estudio de fibras nerviosas delgadas que cuenta con estos estudios.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

Los pacientes con SS primario refieren síntomas neuropáticos tanto negativos como positivos, así como síntomas autonómicos. Muchos de ellos incluso cuentan con estudios de neuroconducción (que solo evalúa las fibras axonales gruesas), con resultados en latencia, amplitud y velocidad de conducción de los potenciales motores compuestos y de los potenciales sensitivos con resultados normales o con cambios leves que no nos explican todos los síntomas del paciente. Esto afecta la decisión del médico tratante, ya que al no contar con un estudio que evalúe objetivamente los síntomas, e incluso erróneamente interprete el estudio de neuroconducción como normal, se cuestione entonces el diagnóstico de neuropatía, lo que le impide tomar una decisión terapéutica correcta y sobretodo, el pronóstico.

## **JUSTIFICACIÓN**

Al describir la incidencia, el tipo y las características clínicas de la neuropatía periférica y autonómica en los pacientes con SS primario y correlacionar el fenotipo de las manifestaciones sensitivas y los datos fisiopatológicos de la función de fibra delgada con los hallazgos en la clínica y por neurofisiología convencional (fibra gruesa), se tendrá un conocimiento más profundo de la patología. Esto tendrá la finalidad de ayudar al médico y al paciente a establecer el diagnóstico, contribuirá a enfocar el tratamiento, establecer un plan y un pronóstico más reales.

## **OBJETIVOS**

Objetivo General.-

Describir el fenotipo de neuropatía que se presenta en los pacientes con síndrome de Sjögren primario.

Objetivos Específicos.-

1. Correlacionar el fenotipo neuropático con la función a través de estudios de neurofisiología, estado clínico e inmunológico y pronóstico.

## **HIPÓTESIS**

El fenotipo de neuropatía está relacionado a la actividad inmunológica y, a la funcionalidad en los pacientes con síndrome de Sjögren primario, evaluado mediante estudios de neurofisiología.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Criterios de inclusión (considerar que no participen en otras investigaciones y anticoncepción en caso necesario)

Pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos del síndrome de Sjögren primario del Grupo de Estudio Europeo 2002 (GECUSS) que deseen participar en nuestro estudio. Con 4 criterios se establece el diagnóstico como síndrome de Sjögren definido.

b) Criterios de exclusión

1. Tener solo 3 criterios de GECUSS ya que será síndrome de Sjögren posible.

2. Síndrome de Sjögren secundario (diagnóstico previo de otras enfermedades inmunológicas como artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, poliarteritisnodosa, dermatopolimiositis, polimiositis, lupus eritematoso sistémico)

3. Diagnóstico de neuropatía periférica por otra causa no relacionada al síndrome de Sjögren (diagnóstico previo de diabetes mellitus, intolerancia a carbohidratos, alcoholismo, neuropatía hereditaria, infección por el virus de hepatitis B, C o VIH)

c) Criterios de eliminación (considerar embarazo en caso necesario).

1. Pacientes en los que no se pueda realizar técnicamente los procedimientos previamente mencionados.

2. Pacientes que no tengan capacidad de describir claramente la sintomatología

## VARIABLES

<b>Variables</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Frecuencia de medición</b>
Velocidad de conducción del nervio mediano	Cuantitativa continua	Una vez
Velocidad de conducción del nervio cubital		
Velocidad de conducción del nervio tibial		
Velocidad de conducción del nervio peroneo		
Umbral de temperatura al frío	Cuantitativa continua	Una vez
Umbral de temperatura al calor		
Umbral al dolor térmico frío		
Umbral al dolor térmico caliente		
Umbral a la vibración		
Latencia del reflejo axonalsudomotor	Cuantitativa continua	Una vez
Volumen de sudoración	Cuantitativa continua	
Latencia de la respuesta simpática de la piel	Cuantitativa discreta	Una vez
Variabilidad de la frecuencia cardíaca	Cuantitativa continua	Una vez

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se invitó a participar en este estudio a los pacientes con síndrome de Sjögren primario, con la intención de evaluar si existían síntomas positivos o negativos que nos indicaran neuropatía periférica así como la disfunción autonómica. La selección de pacientes fue de acuerdo a nuestros criterios de inclusión. Se les realizaron en 19 pacientes los siguientes estudios de neurofisiología: Velocidades de conducción nerviosa en cuatro extremidades tanto de nervio mediano, cubital, peroneo y tibial, respuesta simpática de la piel en cuatro extremidades, variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo, respiración rítmica y ortostatismo, umbrales sensitivos (QST) en miembro superior izquierdo y miembro inferior izquierdo, cuantificación de la sudoración en miembro inferior izquierdo en dos sitios, unos distal y otro proximal.

### *Fundamentación de las técnicas, aparatos e instrumentos.*

Todos los estudios de neurofisiología se realizaron en condiciones de temperatura cutánea por encima de los 30°C, con el paciente relajado y en decúbito supino. Los laboratorios cuentan con estrictas medidas para mantener la temperatura adecuada, así como las condiciones óptimas de silencio e iluminación. Para todas estas pruebas existen valores estándar de controles por grupo de edad y género. Se ocuparon los siguientes equipos: NicoletVikingQuest versión 12.0.0 de 4 canales, NeurosensoryAnalyzerModel TSA-II Medoc (VibratorySensoryAnalyzer VSA 3000 Option), Q-Sweat No. 6.269.265.

***Neuroconducción motora y sensitiva:*** Se colocaron electrodos de superficie sobre la piel por encima de los trayectos del nervio mediano, cubital, peroneo y tibial de manera bilateral. Se estimuló cada nervio y se registró la actividad eléctrica resultante del nervio para obtener potenciales de acción motores y sensitivos. La distancia entre los electrodos y el tiempo que le toma a los impulsos eléctricos viajar entre los electrodos se utiliza para determinar la velocidad de las señales nerviosas. Se analiza latencia, amplitud y velocidad de conducción nerviosa de cada potencial obtenido.

***Pruebas cuantitativas sensitivas (QST):*** Se colocó la platina de Peltier del neurosensibilizador sobre la piel de la región tenar de la mano izquierda y el dorso del pie izquierdo. Dicha platina, que consta de una superficie estandarizada de 9cm<sup>2</sup>, que inicia el estímulo térmico cuantitativo, de acuerdo a nuestro protocolo estandarizado, que consta del incremento o decremento de la temperatura a 1°C por segundo. El paciente detiene la rampa de ascenso o descenso de la temperatura de acuerdo a las instrucciones de la prueba para determinar umbral de dolor o de temperatura. Se aplicaron cuatro estímulos por prueba, para obtener una media del resultado en °C por arriba de la temperatura basal de 32°C.

***Cuantificación del reflejo sudomotoraxonal (QSART):*** Se colocó la cápsula del QSART en la piel, en la que de manera externa contiene la acetilcolina al 10% y mediante iontoforesis, se realizó la estimulación del reflejo sudomotor. La iontoforesis se consigue aplicando un estímulo de 2mA durante 5 minutos en la piel. La cápsula contiene en un apartado al sensor de humedad (sudorímetro) que cuantificó el volumen de la secreción de sudor evaporado por una corriente de nitrógeno. El estímulo se realizó sobre la pierna y pie izquierdo del paciente. El volumen y la latencia de sudoración se determinó en situación basal, durante el estímulo minuto a minuto y a los 5-10 minutos tras la iontoforesis

***Respuesta simpática de la piel (RSP):*** Se colocaron electrodos de superficie en palmas y plantas (electrodo activo, G1) y en dorso de mano y pie respectivamente (el electrodo de referencia, G2). A continuación se estimula eléctricamente el nervio mediano o tibial contralateral respectivamente (30-50 mA durante 0.2 ms). Se proporcionaron 4 estímulos repetidos a intervalos superiores a un minuto y la duración de cada estudio no superó los 15 minutos para evitar el fenómeno de habituación. Este estímulo eléctrico provoca la activación de las glándulas sudoríparas. El sudor producido induce un cambio de la resistencia galvánica en la superficie cutánea, que se registra a través de un potencial de acción. La respuesta es procesada por un aparato de electromiografía standard. Se analizó latencia, amplitud del potencial obtenido tanto en palmas como plantas.

***Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC):*** Se realizó un registro electrocardiográfico donde el punto R (dentro del complejo QRS) se refiere al punto positivo de la despolarización ventricular. La VFC es la variación de la distancia entre los intervalos RR y depende de fluctuaciones en la estimulación SNA sobre el corazón, edad, reflejo barorreceptor, respiración, temperatura y los cambios de postura, entre otros factores, por lo que éste registro se realizó con el paciente en reposo, durante la respiración rítmica y el ortostatismo.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las frecuencias de variables nominales se presentan como proporciones simples. La prueba *t de Student* fue usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal.

La prueba *U de Mann-Whitney* fue empleada en la comparación de medianas, para variables continuas no paramétricas. Se usó la prueba de *correlación de Pearson* para evaluar la asociación lineal entre dos variables cuantitativas continuas y el valor de la correlación resultante (*rho de Pearson*) fue elevada al cuadrado para obtener el coeficiente de determinación.

Se analizó la media aritmética y su desviación estándar, así como las propiedades de la distribución de los valores electrofisiológicos para determinar si éstos siguieron una distribución normal.

Todos los valores de *p* para comparaciones y correlaciones serán calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ .

El paquete estadístico SPSS v20.0 fue usado en todos los cálculos.

## RESULTADOS

**Características Demográficas.** Se estudiaron 19 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos del síndrome de Sjögren primario del Grupo de Estudio Europeo 2002 (GECUSS). Todos los pacientes fueron del sexo femenino, entre las edades de 41 a 82 años, con una media de 48.7 años de edad. Tabla 4.

**Manifestaciones del SS.** En promedio las pacientes presentaron 9.8 años del diagnóstico de la enfermedad reumatológica, con un rango entre 2 y 23 años de evolución, con una mediana de 10 años. Todas las pacientes cumplieron por lo menos con 4 criterios establecidos por GECUSS, lo que establece el diagnóstico definitivo de síndrome de Sjögren. El título de anticuerpos anti-Ro promedio fue de 590 y anti-La fue de 249. Tabla 4.

**Manifestaciones Neurológicas.** Todos los pacientes presentaron síntomas neuropáticos, sin embargo, sólo 17 (89.4%) pacientes reconocían los síntomas antes del estudio y 2 (10.5%) los refirieron durante el interrogatorio dirigido. Los síntomas positivos se presentaron en 13 (68.4%) pacientes y los más frecuentes fueron piquetes 7 (36.8%), toques eléctricos 7 (36.8%), quemazón 3 (15.7%), parestesias 3 (15.7%), calambres 3 (15.7%), ardor 2 (10.5%), comezón 1 (5.2%), resequedad 1 (5.2%), disestesia 1 (5.2%), alodinia 1 (5.2%), la localización de los síntomas positivos fue en miembros superiores e inferiores en el 26.3%, en miembros superiores en el 21% y en miembros inferiores en el 21%. Los síntomas negativos se presentaron en 3 (15.7%) pacientes más frecuentes fueron anestesia 3 (15.7%), adormecimiento 2 (10.5%), hipoestesia 1 (5.2%), y alteraciones en la termorregulación 1 (5.2%), los síntomas negativos se localizaron en miembros superiores e inferiores en el 21% y en miembros inferiores en el 10.5%. Los pacientes que presentaron ambos síntomas tanto positivos como negativos fueron 3 (15.7%), la localización fue en extremidades superiores e inferiores. Todos los pacientes presentaron alteraciones en el examen neurológico. Las alteraciones a la exploración neurológica más frecuentes fueron: Alteraciones en la sensibilidad fina 11 (57.8%), alteraciones en la propiocepción 9 (47.3%), hiperreflexia 8 (42.1%) y ataxia 3 (15.7%) Ningún paciente presentó disminución de los reflejos osteotendinosos. Tabla 4.

**Tabla 4. Descripción de la Población y manifestaciones neurológicas.**

<b>n=19</b>	
<b>Edad (años)</b>	48.7±10.3 (33-71)
<b>Años del Diagnóstico de SS</b>	9.8 ±4.5 (2-23)
<b>Síntomas neuropáticos positivos</b>	<b>13 (68.4%)</b>
Piquetes	7 (36.8%)
Toques Eléctricos	7 (36.8%)
Quemazón	3 (15.7%)
Parestesias	3 (15.7%)
Calambres	3(15.7%)
Ardor	2(10.5%)
Comezón	1(5.2%)
Resequedad	1(5.2%)
Disestesia	1(5.2%)
Alodinia	1(5.2%)
<b>Síntomas neuropáticos negativos</b>	<b>3 (15.7%)</b>
Anestesia	3(15.7%)
Adormecimiento	2(10.5%)
Piel fría	1(5.2%)
Hipoestesia	1(5.2%)
<b>Síntomas autonómicos</b>	<b>3 (15.7%)</b>
Palpitaciones	7 (36.8%)
Hipo o Hiperhidrosis	5(26.3%)
Diarrea	5(26.3%)
Constipación	4(21%)
Pérdida de Peso Involuntaria.	3(15.7%)
Síncope	2(10.5%)
Retención Urinaria	2(10.5%)
Hipotensión	1(5.2%)
Incontinencia Urinaria	0
<b>Localización de Síntomas</b>	
Miembros Superiores	4(21%)
Miembros Inferiores	6(31.5%)
Ambos	9(47.3%)
<b>Exploración Neurológica</b>	
Normal	6(31.5%)
Alteraciones Sensibilidad Fina	11 (57.8%)
Alteraciones Propiocepción	9(47.3%)
Hiperreflexia	8(42.1%)
Ataxia Sensitiva	3(15.7%)
Hiporreflexia	0
<b>Anormalidades en estudios de fibra delgada</b>	<b>15(78%)</b>
<b>Anormalidades en estudios de fibra gruesa</b>	<b>5(26.3%)</b>
<b>Anormalidades en estudios autonómicos</b>	<b>7 (36.8%)</b>

### ***Estudios Neurofisiológicos.***

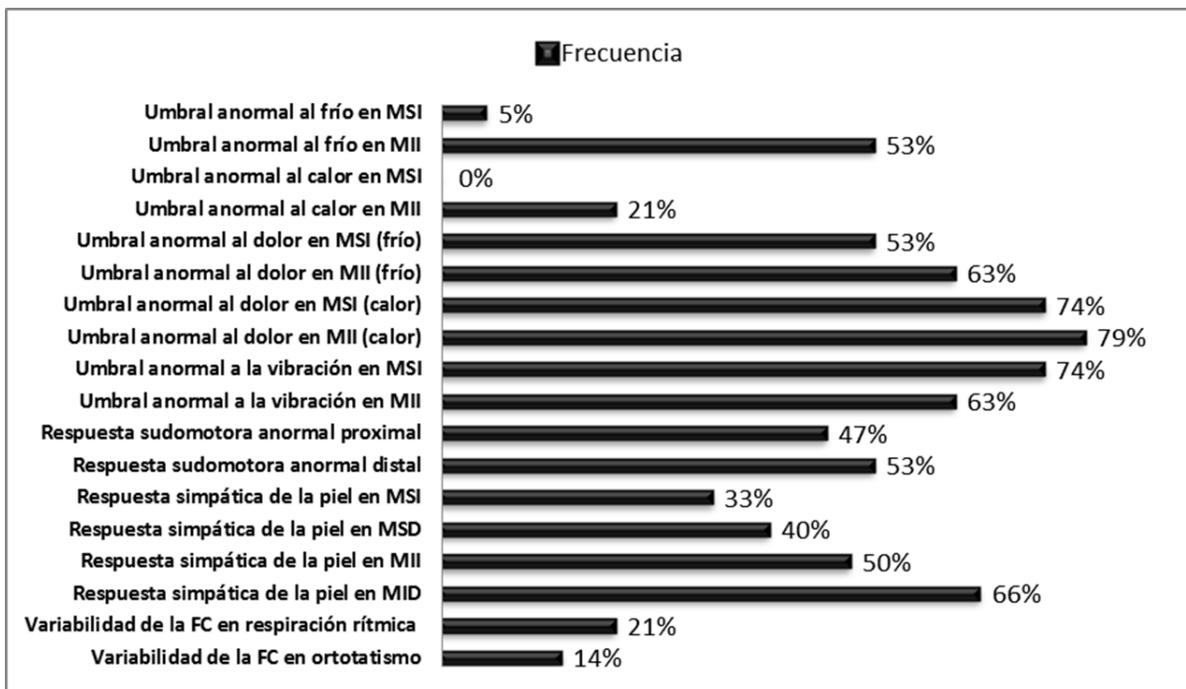
***QST:*** El promedio en miembros superiores/inferiores de umbral al calor fue de 37.9°C, al frío fue de 25.5°C, dolor por calor fue de 48.25°C y de dolor al frío 8.7°C. Los umbrales de temperatura estuvieron más afectados en miembros inferiores 14 (73.6%) que en miembros superiores 1 (5.2%), siendo mayor la afección al frío en 10 (52.6%) pacientes, seguido de calor 4 (21,1%). En relación con los umbrales de dolor, todos los pacientes tuvieron afección tanto de miembros superiores como de miembros inferiores, con mayor frecuencia en el umbral dolor por calor en miembros inferiores en 15 (78.9%) pacientes, y superiores en 14 (73.7%) pacientes, seguido de dolor por frío en miembros inferiores en 12 (63%) pacientes y en miembros superiores en 10 (52.6%) pacientes. Por último, los umbrales a la vibración estuvieron alterados en 12 (63%) en miembros inferiores y 14 (73.7%) en superiores. Tabla 5,6.

***QSART.*** El promedio del volumen de sudoración proximal/distal se encontró muy disminuido en 0.210µl, siendo mayor el promedio en el estímulo proximal (0.255µl) que el promedio en el estímulo distal 0.165µl. Tabla 5,6.

***RSP:*** El promedio de latencias del potencial de respuesta simpática de la piel en miembros superiores/inferiores fue de 1000ms, la respuesta simpática de la piel anormal en miembro superior izquierdo (MSI) en 5/15 (33,3%), anormal en miembro superior derecho (MSD) 6/15 (40,0), anormal en miembro inferior izquierdo (MII) 7/14 (50,0), anormal en miembro inferior en miembro inferior derecho (MID) 10/15 (66,7%). Con mayor afección en miembros inferiores.

***VFC:*** El promedio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo fue de 14.57 latidos por minuto (lpm), en respiración rítmica de 16.7lpm, en ortostatismo fue de 12.2lpm con los siguientes resultados: VFC en respiración rítmica 3/14 (21,4%), variabilidad de la frecuencia cardíaca en ortostatismo 2/14 (14,3%). Figura 1.

**Figura 1. Frecuencia relativa de las anomalías en las pruebas del funcionamiento del SNA en pacientes con enfermedad de Sjögren.**



Quando revisamos la anomalía en las pruebas de funcionamiento del sistema nervioso autónomo considerando la presencia de  $\geq 2$  síntomas neuropáticos, encontramos que la anomalía en QSART o QST en 12 (92.3%) pacientes, umbral anormal al dolor en MSI (calor) 10 (76.9%), umbral anormal al dolor en MII (calor) 10 (76.9%), anomalía en RSP o VFC en 7 (70%), umbral anormal a la vibración en MSI 9 (69.2%), umbral anormal a la vibración en MII 8 (61.5%), umbral anormal al dolor en MII (frío) 8 (61.5%), umbral anormal al dolor en MSI (frío) 7 (53.8%), umbral anormal al frío en MII 6 (46.2%), respuesta sudomotora anormal proximal 6 (46.2%), respuesta sudomotora anormal distal 6 (46.2%), respuesta simpática de piel en MII 4 (40%), variabilidad de la FC en respiración rítmica 3 (33.3%), respuesta simpática de piel en MSD 2 (20%), respuesta simpática de piel en MSI 2 (20%), respuesta simpática de piel en MID 6 (20%), umbral anormal al calor en MII en 2 (15.4%), variabilidad de la FC en ortostatismo 1 (11.1%), umbral anormal al frío en MSI en 0, umbral anormal al calor en MSI en 0.

**Tabla 5. Correlación entre los umbrales a temperatura en los miembros estudiados, con otras variables de la evaluación del SNA.**

		dfmsi °C	dfmii °C	dcmsi °C	dcmii °C	vmsi u	vmii u	qsartmiP mL	qsartmiD mL	rspmsi mseg	rspmsd mseg	rspmii mseg	rspmid mseg	vfcRR lpm	vfcortosta lpm
ufmsi °C	rho de Pearson	,031	,001	-,076	-,088	-,264	-,007	-,136	,133	-,104	,257	,168	,260	-,441	-,615
	Valor de p	,901	,996	,757	,721	,275	,977	,590	,599	,712	,356	,566	,349	,115	,019
ufmii °C	rho de Pearson	-,180	,570	,005	-,154	-,595	-,261	-,104	,292	,497	,409	,599	,431	,105	,013
	Valor de p	,460	,011	,984	,529	,007	,281	,681	,240	,060	,130	,024	,109	,722	,965
ucmsi °C	rho de Pearson	,079	-,079	-,096	,018	,552	,008	,074	-,361	,154	-,075	-,418	-,299	,308	,358
	Valor de p	,747	,749	,695	,941	,014	,974	,771	,142	,585	,790	,137	,279	,284	,209
ucmii °C	rho de Pearson	-,008	-,268	-,092	,650	,515	,277	,115	-,342	-,215	-,165	-,472	-,320	,302	,256
	Valor de p	,975	,268	,708	,003	,024	,251	,648	,165	,442	,556	,088	,244	,295	,377

**Tabla 6. Correlación entre los umbrales al dolor a temperaturas límite en los miembros estudiados, con otras variables de la evaluación del SNA.**

		dfmsi °C	dfmii °C	dcmsi °C	dcmii °C	vmsi u	vmii u	qsartmiP mL	qsartmiD mL	rspmsi mseg	rspmsd mseg	rspmii mseg	rspmid mseg	vfcRR lpm	vfcortosta lpm
dfmsi °C	rho de Pearson	,031	-,180	,079	-,008	-,083	-,183	-,045	,037	,111	,042	,087	,309	-,212	,306
	Valor de p	,901	,460	,747	,975	,735	,452	,858	,883	,693	,883	,768	,262	,467	,288
dfmii °C	rho de Pearson	,001	,570	-,079	-,268	-,408	-,217	,124	,603	,622	,602	,521	,357	-,116	-,241
	Valor de p	,996	,011	,749	,268	,083	,372	,623	,008	,013	,018	,056	,191	,693	,406
dcmsi °C	rho de Pearson	-,076	,005	-,096	-,092	,156	,119	,302	,036	-,077	-,016	,013	-,251	,110	-,177
	Valor de p	,757	,984	,695	,708	,523	,627	,224	,886	,784	,955	,965	,368	,707	,544
dcmii °C	rho de Pearson	-,088	-,154	,018	,650	,444	,313	,013	-,330	-,304	-,265	-,219	-,274	,291	,214
	Valor de p	,721	,529	,941	,003	,057	,192	,959	,181	,271	,340	,451	,324	,312	,462

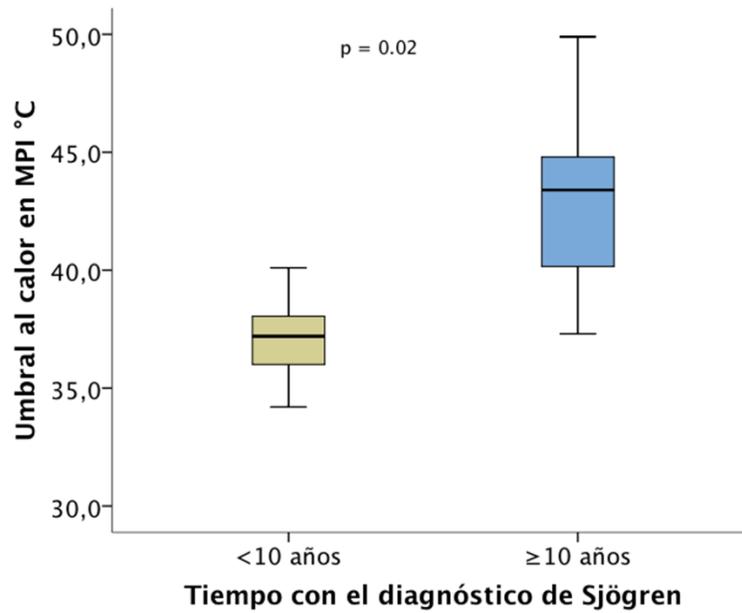
Por anormalidad en las pruebas de funcionamiento del sistema nervioso autónomo con la presencia de  $\geq 2$  síntomas autonómicos por tiempo de evolución (tabla 7), obtuvimos los siguientes resultados, anormalidad en QSART o QST, a menos de 10 años 7 (87.5%) y a más de 10 años 10 (90.9%), anormalidad en RSP o VFC a menos de 10 años 4 (57.1%), a más de 10 años 7 (87.5%). Figura 2, 3.

**Tabla 7. Tiempo de evolución con síntomas.**

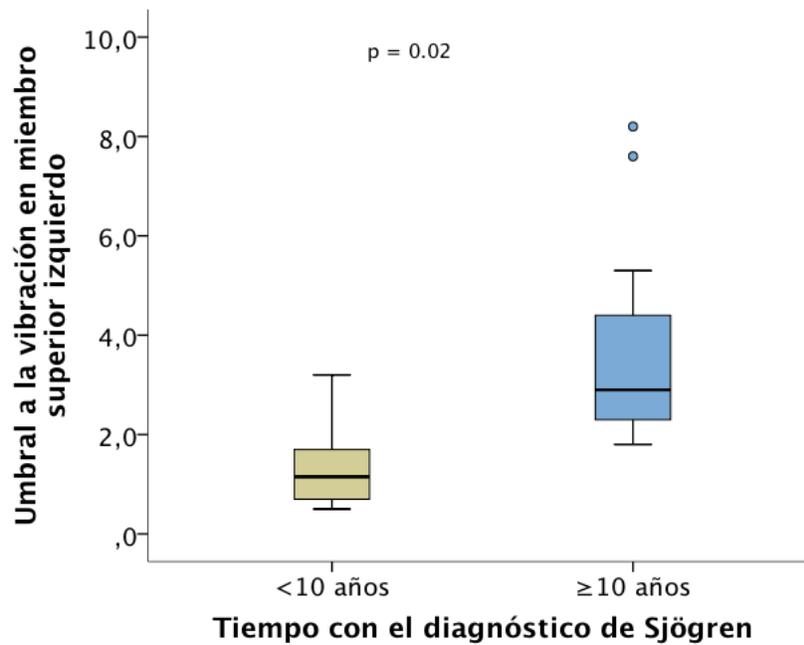
Variable	>10 años con el diagnóstico de Sjögren *		Valor de p
	No	Sí	
Anormalidad en pruebas del SNA, n (%)	7 (87.5)	11 (100)	NS
Anormalidad en RSP o VFC, n (%)	4 (57.1)	7 (87.5)	NS
Anormalidad en QSART o QST, n (%)	7 (87.5)	10 (90.9)	NS
Algún síntoma neuropático, n (%)	8 (100)	11 (100)	NS
$\geq 2$ síntomas neuropáticos, n (%)	6 (75.0)	7 (63.6)	NS
Síntomas positivos, n (%)	8 (100)	8 (2.7)	NS
Síntomas negativos, n (%)	1 (12.5)	4 (36.4)	NS
Síntomas neuropáticos en MS, n (%)	1 (12.5)	3 (27.3)	NS
Síntomas neuropáticos en MI, n (%)	2 (25.0)	4 (36.4)	NS
Síntomas neuropáticos en MS y MI, n (%)	5 (62.5)	4 (36.4)	NS
Hiporreflexia, n (%)	0	0	NS
Algún síntoma autonómico, n (%)	4 (50)	5 (45.5)	NS
$\geq 2$ síntomas autonómicos, n (%)	4 (50.0)	4 (36.4)	NS

\*\* Se anota el valor alfa de las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

**Figura 2. Diferencias en el umbral al calor en miembro inferior izquierdo, de acuerdo al tiempo de evolución con la enfermedad de Sjögren.**



**Figura 3. Diferencias en el umbral a la vibración en el miembro superior izquierdo, de acuerdo al tiempo de evolución con la enfermedad de Sjögren.**



**Manifestaciones neurológicas en relación con SS.** No existió una asociación significativa en el tiempo de diagnóstico del SS y la severidad de la neuropatía, ni con los títulos de anticuerpos AntiRo y AntiLa. Tabla 8. En el grupo de pacientes estudiados, con menos de 10 años, encontramos que presentaron desde 1 a 10 síntomas tanto positivos, negativos como autonómicos, mientras que aquellos evolución del SS mayor a 10 años, presentaron de 1 a 11 síntomas.

**Tabla 8. Correlación entre los títulos de autoanticuerpos (SSA y SSB), con variables de la evaluación del SNA.**

	ufmsi °C	ufmii °C	ucmsi °C	ucmii °C	dfmsi °C	dfmii °C	dcmsi °C	dcmii °C	vmsi u	vmii u	qsartmiP mL	qsartmiD mL	rspsmi mseq	rspsmd mseq	rspsmi mseq	rspsmd mseq	vfcBasal %	vfcRR lpm	vfcortosta lpm	
antiro	rho de Pearson	,212	-,478	-,142	-,082	,447	-,147	-,365	-,415	-,017	-,095	-,140	,181	-,380	-,318	-,248	-,129	-,339	-,470	-,308
	Valor de p	,383	,039	,561	,737	,055	,548	,124	,077	,946	,699	,580	,473	,162	,248	,392	,647	,235	,090	,284
antila	rho de Pearson	,015	,113	,029	-,123	,203	,187	-,234	-,332	,000	-,247	,263	,285	,096	,139	,161	,252	,190	-,181	-,112
	Valor de p	,953	,644	,906	,615	,404	,443	,336	,165	,999	,307	,291	,252	,735	,622	,582	,365	,515	,536	,703

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La manifestación más frecuente extra-neurológica en el síndrome de Sjögren es la sequedad ocular y oral, ya que el órgano blanco son las glándulas exócrinas. Sabemos también que en algún momento de la evolución podemos encontrar alteraciones sistémicas con afección en otros órganos como pulmón, hígado y páncreas. Las alteraciones neurológicas más frecuentemente descritas son a nivel de nervio periférico.

En este estudio de 19 pacientes con síndrome de Sjögren definitivo, todos los pacientes presentaron síntomas neuropáticos en el interrogatorio inicial, a pesar de que sólo 89% los reconocían antes de la evaluación inicial. Los síntomas positivos como dolor neuropático y parestesias se reconocieron con mayor frecuencia, mientras que los síntomas negativos como hipo o anestesia y adormecimiento y los síntomas autonómicos eran constantemente ignorados o atribuidos a otras causas como trastornos emocionales, menopausia, etc. Tabla 4.

A diferencia de lo que comúnmente se espera, en la exploración neurológica encontramos que las alteraciones en la sensibilidad fina, seguido de las alteraciones en la propiocepción. Esto es relevante ya que por lo general la exploración neurológica se dirige generalmente a la búsqueda de alteraciones en los reflejos osteotendinosos, que se esperan normales o disminuidos y se omite el resto de la exploración sensitiva si estos se encuentran normales.

No encontramos relación estadísticamente significativa entre el nivel de anticuerpos Anti-Ro y Anti-La con los datos clínicos y/o resultados de los estudios neurofisiológicos. Tabla 7.

En relación a los estudios neurofisiológicos realizados, la prueba más sensible fue *el umbral anormal al dolor por calor, umbral anormal al dolor por frío, umbral anormal a la vibración, y en QSART respuesta sudomotora distal*, seguido de anormalidad en la respuesta simpática de la piel. Figura 1.

Aún en aquellos pacientes con más de 10 años de evolución, donde se esperaría que las VCN fueran más anormales, se encontró que las pruebas de fibra nerviosa delgada fueron más sensibles, específicamente, hasta el 92.3% de los pacientes tuvieron anomalías en *QST o QSART*. Por otro lado, aún en estos pacientes con larga evolución del SS no presentaron alteraciones cardiovasculares frecuentes en las pruebas autonómicas como la variabilidad de la frecuencia cardíaca tanto en reposo, como respiración rítmica y ortostatismo, sin embargo tuvieron afectación del reflejo sudomotor hasta en el 87.5%. Tabla 5.

**Conclusión.** En esta cohorte de 19 pacientes del INCMNSZ con diagnóstico definitivo de síndrome de Sjögren primario encontramos que la neuropatía periférica de fibra nerviosa delgada es el tipo de afectación neurológica más frecuente, aún en aquellos pacientes con más de 10 años de evolución. El fenotipo más frecuente fue de síntomas positivos (68% positivos vs 15% negativos vs 15% autonómicos), es decir, no existe un aumento de la prevalencia de hipo o anestesia en relación con el tiempo de evolución. La localización de los síntomas fue similar en miembros superiores e inferiores, indicando que no existe la clásica progresión longitud-dependiente de otras enfermedades metabólicas como diabetes mellitus. El estudio que identificó dichas alteraciones con mayor frecuencia fue el QST, siendo el umbral al dolor por calor y temperatura, lo más frecuentemente alterado, lo cual identifica a las fibras delgadas A $\delta$  y C como las más afectadas, seguidas de las fibras A $\beta$  por las alteraciones en el umbral a la vibración. Es importante mencionar que a pesar de una larga evolución, no encontramos alteraciones en las fibras gruesas, lo que correlaciona con los pocos o nulos hallazgos en las velocidades de conducción nerviosa: Otro hecho interesante es que las pacientes no presentaron alteraciones autonómicas importantes aun después de 10 años de evolución de la enfermedad inmunológica. Por último, las alteraciones de fibra nerviosa delgada no presentaron relación con el título de anticuerpos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gemignani F, Marbini A, Pavesi G, et al. Peripheral neuropathy asociated with primary Sjögren´s syndrome. J Neurosurg Psychiatry 1994; 57:983-986.
- 2.- Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The spectrum of clinical manifestations in Sjögren´s syndrome-associated neuropathy. Brain 2005; 128: 2518-2534.
- 3- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al, European Study Group on classification criteria for Sjögren's syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002; 61:554-8.
- 4.- Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren´s syndrome: A critical update on clinical features and pathogenic mechanisms. Journal of autoimmunity 2012; 39: 27-33.
- 5.-Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarssen VJM, et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren´s syndrome. Ann Rheum Dis 2001; 60:876-881.
- 6.-Yaprak M. The axon reflex.Neuroanatomy 2008; 7: 17-18.
- 7.- Chai, MBBS, Herrmann MBBCh, Stanton MD, et al. Painful small fiber neuropathy in Sjögren´s syndrome. Neurology 2005; 65:925-927.
- 8.- .-Mandl T, Granberg V, Apelqvist J, et al. Autonomic nervous symptoms in primary Sjögren´s syndrome. Rheumatology 2008; 47:914-919.
- 9.- Mandl T, Hammar O, Theander E, et al. Autonomic nervous dysfunction development in patients with primary Sjögren´s syndrome: a follow-up study. Rheumatology 2010; 49: 1101-1106.

- 10.-Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarssen VJM, et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren´s syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:876-881.
- 11.- Doreen B, Geber C, Birklein F, et al. Quantitative sensory testing of neuropathic pain patients: Potential mechanistic and therapeutic implications. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16: 199-206.
- 12.- Shimada H, Kihara M, Kosaka S, et al. Comparison of SSR and QSART in early diabetic neuropathy—the value of length-dependent pattern in QSART. *Autonomic Neuroscience* 2001; 92 (1): 72-75.
- 13.-Gallo J, Farbiarz J, Alvarez D. Análisis Espectral de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. *IATREIA* 1999; 12 (2): 62-71.
- 14.-Segal B, Carpenter A, Walk D, et al. Involvement of nervous system pathways in primary Sjögren´s syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 885-906.
- 15.- Goransson, MD, Herigstad MD, Tjensvoll MD, et al. Peripheral neuropathy in primary Sjögren´s syndrome: A population-based study. *Arch Neurol* 2006; 63 (11): 1612-1615.
- 16.- Van Dijk GW , Notermans NC, Kater L, et al. Sjögren´s syndrome in patients with chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *J Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:376-378.
- 17.- Novak, Freimer, Kissler, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001; 56: 861-868.
- 18.- Melo, Lee, Cichi et al. Large-fiber neuropathy in distal sensory neuropathy with normal routine nerve conduction. *Neurology* 2001;56:1570–1572.

19.-Periquet, Novak, Collins, et al. Painful sensory neuropathy : Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999;53;1641.

20.-Gibbon, Illigens, Wang, et al. Quantification of sweat gland innervation : A clinical-pathologic correlation. *Neurology* 2009;72;1479.

21.- Shy, Frohman, So, et al. Quantitative sensory testing : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60;898.

22.-Cannon. Small fiber neuropathy : A bit less idiopathic?. *Neurology* 2012;78;1626.

23.- Chai, Herrmann, Stanton, et al. Painful small-fiber neuropathy in Sjögren syndrome. *Neurology* 2005;65;925.