



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**ACTIVIDAD SEROLÓGICA PERSISTENTE EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN  
PRIMARIO**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA  
DR. JORGE MARIO LÓPEZ MORALES**

**TUTOR DE TESIS  
DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ MOLINA**

Ciudad de México  
2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

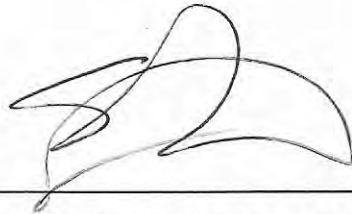
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

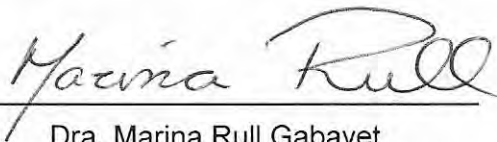
ACTIVIDAD SEROLÓGICA PERSISTENTE EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

PRIMARIO



---

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza INCMNSZ



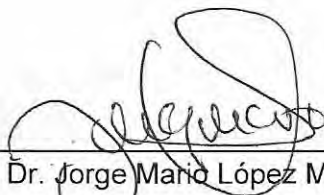
---

Dra. Marina Rull Gabayet  
Jefe del Departamento de Inmunología y Reumatología  
Profesor Titular del Curso de Reumatología del INCMNSZ



---

Dra. Gabriela Hernández Molina  
Investigador en Ciencias Médicas "E"  
Adscrito al Departamento de Inmunología y Reumatología  
Tutor de tesis



---

Dr. Jorge Mario López Morales  
Residente del Segundo año de Reumatología

## Índice

• Introducción	5
• Manifestaciones Clínicas	6
• Diagnóstico	8
• Medición de actividad –ESSDAI	9
• Medición de daño acumulado –SSDI	16
• Serología	17
• Actividad serológica	19
• Planteamiento del problema	19
• Hipótesis	20
• Objetivos	20
• Diseño de estudio	20
• Criterios de inclusión y exclusión	21
• Definiciones operacionales	21
• Análisis estadístico	21
• Resultados	22
• Discusión	28
• Conclusiones	30
• Referencias	31
• Anexos	35

## Resumen

Objetivo: Describir la prevalencia de la actividad serológica persistente en Síndrome de Sjögren primario (SSP) y su asociación con manifestaciones sistémicas y daño acumulado. Metodología: Estudio retrospectivo que evaluó 275 pacientes con SSP con al menos 2 determinaciones de complemento (C3, C4) y globulinas y/o inmunoglobulinas seguidas durante un año (fecha índice) y al menos un año de seguimiento después de la fecha índice (FI). Se capturaron datos demográficos, clínicos y serológicos. Se definió actividad serológica persistente como incremento de IgG  $\geq 1.6$  gr o globulinas  $> 3.7$  gr o niveles de C3  $< 52$  mg/dL o C4  $< 12$  mg/dL en por lo menos 2 determinaciones seguidas durante un año. Se definió actividad clínica, como la presencia de por lo menos 1 punto evaluada por el ClinESSDAI en la FI. Se realizó el ClinESSDAI acumulado así como el daño acumulado medido por el SSDDI a la fecha de la última visita. Se excluyeron pacientes con información incompleta. Resultados: 160 pacientes cumplieron los criterios de inclusión: mujeres 95%, síntomas oculares 94%, síntomas orales 91.2%, anti-Ro/SSA+ 90%, mediana de duración de la enfermedad 10.2 años y mediana de seguimiento de 5.3 años. Identificamos actividad serológica persistente en 85 pacientes (53.1%): 57 hiperglobulinemia, 5 niveles bajos de C3 o C4 y 23 por ambos. Durante el seguimiento, 13 pacientes cambiaron su estado serológico de activo a inactivo. Cuando se compararon los pacientes con (n=85) vs. sin (n=74) actividad serológica persistente, los pacientes activos presentaron mayor prevalencia de flujo salival no estimulado alterado (94% vs. 79.2%,  $p=0.01$ ), positividad anti-La/SSB (70.6% vs. 44.6%,  $p=0.001$ ) y FR (84.5% vs. 51%,  $p=0.0001$ ). También mayor puntaje ClinESSDAI acumulado (11 vs. 6  $p=0.0001$ ) y en los dominios constitucional (30.6% vs. 13.5%,  $p=0.02$ ), glandular (52.9% vs. 32%,  $p=0.01$ ), cutáneo (21.2% vs. 5.4%,  $p=0.005$ ), renal (17.6% vs. 2.75,  $p=0.002$ ) y hematológico (42.4% vs. 17.6%,  $p=0.001$ ). El puntaje del SSDDI fue similar entre grupos (3 vs. 2,  $p=0.18$ ), sin embargo el grupo de actividad serológica persistente presentó mayor puntuación en dominio oral (92.5% vs. 80%,  $p=0.03$ ) y renal (12.6% vs. 2.7%,  $p=0.02$ ). En el análisis de regresión logística, las variables que permanecieron asociadas fueron el dominio renal (RM 12.8, 95% CI 1.7-92,  $p=0.01$ ), hematológico (RM 4.7, 95% CI 1.6-13.4,  $p=0.004$ ) y FR (RM 6.4, 95% CI 1.8-22,  $p=0.003$ ). Conclusión: La mitad de los pacientes con SSP tienen actividad serológica persistente, siendo este estado constante en la mayoría en el seguimiento.

La actividad serológica persistente se asoció a algunos dominios clínicos así como a FR.

## **Introducción**

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune caracterizada por disminución en la función tanto de glándula lagrimal como de la salival. Existe infiltración linfocítica de dichas glándulas que conlleva a disfunción secretora inmune, manifestándose como xerostomía y xeroftalmía conocido como síndrome sicca. (1)(2)(3) El SS puede ser primario (SSP) cuando no se asocia a enfermedad reumatológica, y secundario cuando coexiste con Lupus Eritematoso Generalizado, Esclerosis Sistémica, Artritis Reumatoide o Miopatías Inflamatorias. Se estima que el 10% de todos los pacientes con xeroftalmía documentada padece de SS. (4) La incidencia y prevalencia del SS varía según la población y los criterios de clasificación empleados. El SSP afecta a 0.2%-3% de la población, predominantemente a mujeres, con una relación mujeres:hombres de 9:1, entre los 40 y 60 años. Además, el fenotipo de la enfermedad parece distinta entre ambos géneros; los hombres presentan síntomas oculares más severos y menos involucro sistémico que las mujeres.(5) En Norte América la tasa de incidencia es de 3.9 por 100 000 personas/año y prevalencia de 43 por 100 000 personas. (6)(7) El SS puede tener distintos espectros clínicos que van desde exocrinopatía ya mencionada, hasta manifestaciones sistémicas extraglandulares (8).

Dentro de su patogénesis se ha descrito que la interacción entre factores ambientales (en los que se incluyen agentes infecciosos) en individuos con susceptibilidad genética, predispone al desarrollo del SS. El incremento de niveles de citocinas y quimiocinas da como resultado una respuesta anormal de células B y T hacia autoantígenos como ribonucleoproteínas Ro/SSA y La/SSB expresadas por el epitelio de glándulas exócrinas con eventual pérdida de sus funciones fisiológicas. Las células epiteliales de glándulas salivales en pacientes con SS promueven y regulan una respuesta autoinmune local al mediar de manera activa la acumulación activación y diferenciación de células inmunes. Las células del sistema inmune y el microambiente inflamatorio además activa a las células epiteliales o regula su supervivencia, creando un círculo vicioso de la interacción de las células epiteliales y células del sistema inmune que perpetúa la respuesta inmune en el SS.(5)

La infiltración linfocítica en células epiteliales alrededor o invadiendo órganos, se asocia a exocrinopatía y afectación de parénquima de órganos. La teoría de la “epitelitis autoinmune”, se refiere a que células epiteliales son los reguladores centrales de la respuesta autoinmune al actuar como células presentadoras de antígenos atípicas y no ser solo espectadoras afectadas por las células del sistema inmune infiltrativas. (5)

A nivel genético se ha encontrado asociación entre SSP y el sistema HLA por medio de los alelos DRB1, DR2 y DR3. A este respecto, en nuestra población los pacientes con SSP presentan más frecuentemente alelos A\*68:01 y DRB1\*14:06 en comparación con pacientes con enfermedades del tejido conectivo sin SS y mayor prevalencia de DRB1\*01:01 y HLA-B\*35:01 en comparación con controles. (9) Asimismo se reconoce dentro de la fisiopatogenia de la enfermedad la presencia desregulación entre la inmunidad innata y la adaptativa.

### Manifestaciones Clínicas

#### *a) Exócrinas*

Como se comentó previamente, el síndrome sicca es la característica clínica más común en el SSP, el cual se reportado hasta el 98% de pacientes ya sea xerostomía ó xeroftalmía, y el 89% reporta ambos. El ojo seco lleva a presentar queratoconjuntivitis sicca (KCS), con irritación crónica del ojo y destrucción del epitelio corneal. Pacientes con KCS presentan ojo rojo, prurito, sensación de ardor y fotosensibilidad mientras que aquellos con xerostomía reportan dificultad para la masticación y deglución de comida seca, dificultad para hablar de manera continua y sensación de ardor oral, también tienen mayor riesgo de halitosis, enfermedad periodontal y caries dentales. Otra manifestación a nivel glandular es la presencia de crecimiento o inflamación crónica o episódica de las glándulas salivales mayores reportada hasta en el 82% de pacientes. (1)(10)

#### *b) Manifestaciones extraglandulares*

Aunque los pacientes con SSP se caracterizan por presentar síntomas de exocrinopatía, 50-60% de estos pacientes puede presentar manifestaciones sistémicas, 15-20% llegan a presentar manifestaciones graves de la enfermedad y se calcula la prevalencia de Linfoma del 5%. Estas manifestaciones extraglandulares pueden presentarse al diagnóstico o más adelante en el curso de la enfermedad y se encuentran listadas en

*Tabla 1.* Fiebre, pérdida de peso y fatiga son síntomas constitucionales comunes al diagnóstico del SSP seropositivo o seronegativo para anti-Ro y anti-La, aunque Karageorgas y colaboradores describieron mayor discapacidad atribuida a estos síntomas en pacientes con SS seronegativo.(11) Además de síntomas constitucionales, los pacientes con SS pueden presentar manifestaciones articulares como artralgias, rigidez matutina y artritis no erosiva. Se ha reportado que hasta el 50% de pacientes con SSP presentan actividad articular sin embargo Baldini y cols reportaron una frecuencia de artritis del 11% mientras que en el trabajo de Ramos-Casals y cols. se reportó una frecuencia de 9.5%.(12)(13) Las manifestaciones cutáneas del SS pueden ir desde eritema multiforme hasta vasculitis con una frecuencia entre 8.1-9% de los pacientes con SSP. La actividad muscular por SSP, va desde mialgias hasta miositis y se reporta prevalencia desde 35-50%. Mialgias sin debilidad muscular ni elevación de creatinina quinasa (CPK) indica actividad leve, mientras que miositis evidenciada por elevación de enzimas musculares, debilidad muscular, electromiografía o biopsia muscular se considera actividad moderada a grave de la enfermedad. De las manifestaciones extraglandulares del SSP que se ha asociado con peor calidad de vida y sobrevida es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). La neumopatía intersticial linfocítica y la neumonía organizada son dos tipos de EPI específicas del SSP que se han reportado como la manifestación inicial de la enfermedad. Otros tipos de neumopatías asociadas al SSP son la neumopatía intersticial no específica y la neumopatía intersticial usual que si no son tratadas apropiadamente pueden llevar a daño irreversible. El involucro renal es una complicación rara del SSP y se presenta en <10% de los pacientes. De las manifestaciones renales del SSP, la nefritis tubulointersticial (NTI), es la más frecuente. Además de la NTI, la glomerulonefritis membranoproliferativa puede desarrollarse sobre todo en pacientes con hipocomplementemia y con presencia de crioglobulinas.(14)(15) Manifestaciones del Sistema Nervioso Periférico (SNP) asociadas al SSP se han reportado desde 2-60% en distintos estudios. Aunque no se conoce completamente la causa de la neuropatía periférica, se ha propuesto vasculitis como posible etiología de afección a este nivel. La presentación clínica de trastornos del SNP en pacientes con SSP varía y va desde parestesias/disestesias hasta afección motora de extremidades. Dentro de las manifestaciones en SNP del SSP se encuentran: 1) neuropatía atáxica sensitiva, 2) neuropatía axonal sensitiva-motora, 3) neuralgia del trigémino, y 4) neuropatía autonómica. La prevalencia del involucro del Sistema Nervioso Central en el SSP se estima desde 2-10% y puede manifestarse como mielitis transversa, neuritis



óptica y accidente isquémico transitorio entre otras.

**Tabla 1. Manifestaciones del Síndrome de Sjögren primario**

Manifestación	Frecuencia
Síndrome SICCA	98%
Agrandamiento glandular	82%
Cutánea	10%,
Fenómeno Raynaud	10-37%,
Articular	>50%
Pulmonar	3.7-5.4
Renal	<3%
Sistema Nervioso	Periférico y central 5%
Hematológico	Linfoma hasta 5%,

Diagnóstico El diagnóstico de SS se debe sospechar en pacientes con síntomas persistentes de ojo y/o boca seca, crecimiento parotídeo, incremento inexplicable de caries dentales, o resultados serológicos anormales como lo son Anti-Ro, Anti-La, factor reumatoide (FR) e hiperglobulinemia. En la serie de casos más grande reportada, 6017/6110 (98%) de los pacientes con diagnóstico de SSP reportaron ojo o boca seca, de acuerdo con los criterios AECG, al momento del diagnóstico de la enfermedad. (10) Durante la última década, los criterios de clasificación más utilizados han sido los criterios del Grupo de Consenso Americano-Europeo (AECG), que han demostrado ser útiles en la práctica clínica y en la investigación. En 2012, el registro de la Alianza Clínica Colaboradora Internación de Sjögren (SICCA) publicó nuevos criterios para ser utilizados en ensayos clínicos. Y más recientemente la necesidad de tener un consenso internacional actualizado en criterios de clasificación, motivó al desarrollo de los criterios de clasificación para el SSP ACR/EULAR 2016 (*Tabla 2*). (1)(16)

**Tabla 2. Criterios de Clasificación SSP ACR/EULAR 2016: Se clasifica como SSP todo paciente que cumpla con los criterios de inclusión, que no padezca ninguna de las patologías listadas en criterios de exclusión y un puntaje acumulado  $\geq 4$  de los cinco criterios listados abajo. (16)**

Item	Puntaje
Glándula salival de labio con sialadenitis linfocítica focal con un focus score $\geq 1$ foco/4mm <sup>2</sup>	3
Anti-Ro positivo	3
Prueba de tinción ocular $\geq 5$ (o un puntaje van Bijsterveld $\geq 4$ )	1
Test de Schirmer $< 5$ mm/5min en por lo menos un ojo	1
Producción de saliva no estimulada $\leq 0.1$ mL/min	1

\*Criterios de inclusión:

a) Ojo ó boca seca, con respuesta positive a por lo menos una de las siguientes preguntas: (1) ¿ Ha presentado ojo seco todos los días, de manera persistente que ocasione molestias por más de 3 meses? (2): ¿Ha tenido la sensación de arena en los ojos? (3): ¿Utiliza lagrimas artificiales más de 3 veces al día? (4): ¿Ha presentado la sensación de boca seca por más de 3 meses? (5): ¿Utiliza frecuentemente líquidos para ayudar en la deglución de alimentos? o

b) Pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren por al menos un dominio positivo en el cuestionario ESSDAI

\*Criterios de exclusión incluye cualquiera de las siguientes condiciones previas al diagnóstico: (1) historia de radiación de cabeza y cuello, (2) infección por Hepatitis C activa (confirmado por PCR), (3) SIDA, (4) sarcoidosis, (5) amiloidosis, (6) Enfermedad de injerto contra huésped, (7) IgG4-RD.

### Evaluación de actividad clínica y daño en SSP

Los instrumentos para la medición de la actividad clínica son relevantes tanto en la práctica clínica como en los estudios terapéuticos. Actualmente se cuenta con el ESSDAI, instrumento validado para la evaluación de actividad sistémica de la enfermedad.(17)(18) Para su creación se utilizó metodología Delphi, y este instrumento incluye 12 dominios (Tabla 3), dentro de estos dominios se incluye un dominio (biológico) que abarca el estudio de marcadores serológicos como marcadores de actividad de células B.

Posteriormente también se publicó una versión modificada del ESSDAI, llamada Clin-ESSDAI la cual es la misma escala, sin embargo esta no toma en cuenta el dominio biológico.(19)

**Tabla 3. EULAR – SS Índice de Actividad de la Enfermedad (ESSDAI)**

Dominio	Nivel de actividad	Descripción
Constitucional Exclusión de fiebre de origen infeccioso y pérdida voluntaria de peso	Ausente = 0	Ausencia de los siguientes síntomas:
	Bajo = 3	Fiebre entre 37.5-38.5°C/Sudoración nocturna y/o pérdida involuntaria de peso 5-10%
	Moderado = 6	Fiebre >38.5°C/Sudoración nocturna y/o pérdida de peso >10%
Linfadenopatía Exclusión de infección	Ausente = 0	Ausencia de los siguientes:
	Bajo = 4	Linfadenopatía ≥1 cm en cualquier región nodal o ≥ 2 cm en región inguinal
	Moderado = 8	Linfadenopatía ≥2 cm cualquier región nodal o ≥ 3 cm en región inguinal, y/o esplenomegalia
Glandular Exclusión de infección y lito glandular	Alto = 12	Proceso actual linfoproliferativo de células B
	Ausente = 0	Ausencia de inflamación glandular
	Bajo = 2	Inflamación glandular leve con agrandamiento ≤ 3 cm de la parótida o ≤ 2 cm submandibular o ≤ 1 cm de la glándula lagrimal
	Moderado = 4	Inflamación glandular significativa con agrandamiento parotídeo >3 cm o submandibular >2 cm o lagrimal <1 cm

<p>Articular Exclusión de osteoartritis</p>	<p>Ausente = 0 Bajo = 2  Moderado = 4 Alto = 6</p>	<p>Ausencia de actividad articular Artralgias en manos, carpos, tobillos y pies con rigidez matutina &gt;30 min Sinovitis de 1-5 articulaciones (de 28 evaluadas) Sinovitis de 6 o más articulaciones (de 28 evaluadas)</p>
<p>Cutáneo Puntuar como “ausente” a características estables y crónicas relacionadas a daño</p>	<p>Ausente = 0 Bajo = 3 Moderado = 6  Alto = 9</p>	<p>Ausencia de involucro cutáneo activo  Eritema multiforme Vasculitis cutánea limitada, púrpura limitada a pies y tobillos o lupus cutáneo subagudo Vasculitis cutánea difusa incluyendo vasculitis urticariana, púrpura difusa o úlceras por vasculitis</p>
<p>Pulmonar Puntuar como “ausente” a características clínicas estables y crónicas relacionadas a daño o involucro pulmonar no relacionado a la enfermedad (tabaquismo, etc)</p>	<p>Ausente = 0 Bajo = 5    Moderado = 10</p>	<p>Ausencia de involucro pulmonar activo Tos persistente secundaria a involucro bronquial sin anomalías radiográficas en Rayos X o sin evidencia de enfermedad pulmonar intersticial por TACAR o Rayos X sin disnea y pruebas de función respiratorias normales Involucro pulmonar activo moderado, como enfermedad pulmonar intersticial en TACAR con</p>

---

		disnea al ejercicio (NYHA II) o pruebas de función respiratorias anormales con $70\% > \text{DLCO} > 40\%$ o $80\% > \text{FVC} \geq 60\%$
	Alto = 15	Involucro pulmonar altamente activo, como enfermedad pulmonar intersticial evidenciada en TACAR con disnea en reposo (NYHA III, IV) o con pruebas de función respiratorias anormales $\text{DLCO} < 40\%$ o $\text{FVC} < 60\%$
Renal	Ausente = 0	Ausencia de involucro renal con proteinuria $< 0.5$ gr/d, sin leuco-eritrocituria, ni acidosis
Puntuar como "ausente" a características clínicas estables y crónicas relacionadas a daño o involucro renal no asociado a la enfermedad.	Bajo = 5	Actividad renal leve limitada a acidosis tubular sin falla renal o glomerulopatía con proteinuria (entre $0.5-1$ gr/d) pero sin hematuria ni falla renal ( $\text{TFG} \geq 60$ mL/min)
En presencia de biopsia, puntuar actividad en base a hallazgos histológicos	Moderado = 10	Actividad renal moderada, acidosis tubular con falla renal ( $\text{TFG} < 60$ mL/min) o glomerulopatía con proteinuria entre $1-1.5$ gr/d y sin hematuria o falla renal ( $\geq 60$ mL/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extra membranosa o importante infiltrado linfocítico intersticial
	Alto = 15	Alta actividad renal como glomerulopatía con proteinuria $> 1.5$ gr/d o hematuria o falla renal ( $\text{TFG}$

		<60 mL/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa o actividad renal asociada a crioglobulinemia
Muscular	Ausente = 0	Ausencia de involucro muscular
Exclusión de debilidad debido a corticoesteroides	Bajo = 6	Miositis leve por EMG, RMN o biopsia sin debilidad con CPK elevada pero menor a 2 veces el VSN
	Moderado = 12	Miositis moderada por EMG, RMN, o biopsia con debilidad (máximo déficit de 4/5), o elevación de CPK entre 2 y 4 veces el VSN
	Alto = 18	Miositis grave por EMG, RMN, o biopsia con debilidad (déficit ≤ 3/5) o CPK elevada más de 4 veces el VSN
SNP	Ausente = 0	Ausencia de involucro en SNP
Puntuar como "ausente" a características clínicas crónicas y estables asociadas a daño o involucro del SNP no relacionado a la enfermedad	Bajo = 5	Involucro leve, polineuropatía axonal sensitiva pura evidenciada por velocidades de conducción nerviosa o neuralgia del trigémino
	Moderado = 10	Involucro moderado por velocidades de conducción nerviosa, neuropatía axonal sensitivo-motora con máximo déficit motor de 4/5, neuropatía sensitiva pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica, ganglionopatía con ataxia leve/moderada o

		<p>polineuropatía desmielinizante inflamatoria con déficit motor leve (máximo 4/5)/ ataxia leve o afección de par craneal de origen periférico (excepto V par craneal)</p>
	Alto = 15	<p>Alta actividad por velocidades de conducción nerviosa neuropatía axonal sensitiva-motora con déficit motor <math>\leq 3/5</math>, involucro de nervio periférico por vasculitis (i.e mononeuritis múltiple), ataxia severa por ganglionopatía, polineuropatía desmielinizante inflamatoria con déficit grave <math>\leq 3/5</math> o ataxia grave</p>
SNC	Ausente = 0	Ausencia de actividad en SNC
Puntuar como “ausente” a características clínicas crónicas y estables relacionadas a daño o involucro de SNC no relacionado a la enfermedad	Moderado = 10	Actividad moderada como afección de par craneal de origen central, neuritis óptica o síndrome parecido a esclerosis múltiple con síntomas de afección sensorial o cognitivo
	Alto = 15	Actividad grave como vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica o síndrome parecido a esclerosis múltiple con déficit motor
Hematológico	Ausente = 0	Ausencia de citopenias autoinmunes
Puntuar citopenias autoinmunes.	Bajo = 2	Neutropenia entre 1000-1500 por mm <sup>3</sup> , anemia con

Excluir citopenias por deficiencia de vitaminas y de hierro así como inducida por drogas

Biológico

Moderado = 4

Alto = 6

Ausente = 0

Bajo = 1

Moderado = 2

hemoglobina entre 10-12 g/dL y/o trombocitopenia entre 100,000-150,000 o linfopenia entre 500-1000 por mm<sup>3</sup>

Neutropenia entre 500-1000 por mm<sup>3</sup>, anemia con hemoglobina entre 8-10 g/dL y/o trombocitopenia entre 50,000-100,000 o linfopenia <500 por mm

Neutropenia <500 por mm<sup>3</sup>, anemia con hemoglobina <8 g/dL o trombocitopenia <50,000

Ausencia de cualquiera de los siguientes:

Componente clonal y/o hipocomplementemia (C3 bajo o C4 bajo o CH50 bajo) y/o hipergamaglobulinemia o niveles altos de IgG entre 16-20 g/L

Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o niveles de IgG >20 g/L, y/o inicio reciente de hipogamaglobulinemia o descenso reciente de IgG >5 g/L

---



En cuanto a la cronicidad, contamos con el SSDDI(20) basado en consenso de expertos e incluye los siguientes dominios que suman como máximo 16 puntos: oral, ocular, neurológico, pleuropulmonar, renal y linfoproliferativo (Tabla 4).

**Tabla 4. Índice de daño acumulado del Síndrome de Sjögren (SSDDI)**

Item	Definición	Puntaje
Oral/Daño salival		
Trastorno en el flujo salival	Flujo salival <1.5mL/15min	1
Pérdida de piezas dentales	Pérdida parcial o completa de dientes	1
Daño ocular		
Trastorno en la producción de lágrima	Test de Schirmer <5mm/5min	1
Anomalías estructurales	Ulceras corneales, cataratas, blefaritis crónica	1
Daño neurológico		
Involucro de SNC	Daño crónico estable de SNC	2
Involucro de SNP	Daño crónico estable de SNP	1
Daño pleuropulmonar		
Fibrosis pleural	Confirmado por imagen	2
Fibrosis intersticial	Confirmado por imagen	
Daño funcional irreversible	Confirmado por espirometría	
Daño renal		
Incremento en la creatinina sérica o disminución en la TFG	Alteración crónica y estable de creatinina o TFG	2
Acidosis tubular	pH urinario >6 y HCO <sub>3</sub> <15 mmol/L en dos ocasiones consecutivas	
Nefrocalcinosis	Confirmado por imagen	
Trastorno linfoproliferativo		
Linfoma de células B	Confirmado clínica e histológicamente	5
Mieloma múltiple	Confirmado clínica e histológicamente	
Macroglobulinemia de Waldenström	Confirmado clínica e histológicamente	

## Serología

En esta entidad se han descrito también una gran diversidad de autoanticuerpos atribuida en parte a la hiperreactividad de células B. Algunos de ellos ayudan en el diagnóstico (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, FR, ANA), en otros se reconoce un posible rol patogénico (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-anhidrasa carbónica, anti-muscarínico, anti-fodrina), otros predicen la aparición de una segunda enfermedad autoinmune y otros ayudan a identificar fenotipos clínicos y pacientes con una enfermedad más grave candidatos posiblemente a un tratamiento más agresivo.

La presencia de ANA, FR, anti Ro/SSA y anti La/SSB son hallazgos serológicos característicos en el SSP. En este sentido, Theander y cols reportaron que el 81% de pacientes con SSP con anticuerpos positivos tras el diagnóstico, presentaron al menos un anticuerpo (ANA, FR, Ro60, Ro 52 o La en orden de frecuencia) en suero hasta 20 años antes del diagnóstico.(21)

### a) Anticuerpos Antinucleares

Se han reportado en suero de pacientes con SSP hasta en el 85%, siendo el patrón moteado fino o nucleolar los más frecuentes. En 1984, Elkon y colaboradores reportaron la asociación entre la presencia de ANAs y crecimiento parotídeo, fenómeno de Raynaud, vasculitis e hipergamaglobulinemia. Debido a su asociación con manifestaciones clínicas y serológicas, estos anticuerpos son parte de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología.(1)(22)

### b) Factor Reumatoide

La presencia de FR en el SSP se ha asociado a vasculitis y artritis así como a inicio más temprano de la enfermedad.(23) Su prevalencia es del 40-50% y su asociación con ANAs está considerado criterio de clasificación ACR.(22)(23)(24)(25)

### c) Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB

Desde 1981, Lerner y colaboradores demostraron que el antígeno Ro se asocia a RNA pequeño citoplásmico y forman partículas Ribonucleoproteicas (Ro-RNP), sin embargo luego se encontró que el antígeno Ro consiste en 2 diferentes proteínas, Ro52 kD y Ro60 kD, mientras que el antígeno La consiste de una proteína de 48 kD.(26) Se reporta la presencia de anti-Ro en el 50-70% de los pacientes con SSP, y del 30-60%

junto a anti-La. La presencia de ambos anticuerpos se ha asociado a inicio más temprano de la enfermedad, disfunción glandular, agrandamiento parotídeo, linfoma, y anomalías serológicas como hipergamaglobulinemia,  $\beta 2$  microglobulina y anti alfa-fodrina(1)(27)

Mientras que los ANAs, FR, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se han utilizado en los distintos criterios de clasificación de SSP, otros marcadores serológicos se han propuesto y se utilizan actualmente para el seguimiento de los pacientes con SSP, siendo crioglobulinas, inmunoglobulinas e hipocomplementemia los principales marcadores pronósticos de la enfermedad.(28)

#### d) Crioglobulinas

La presencia de crioglobulinas se da en el 10-15% de los pacientes con SSP y se ha asociado con inicio temprano de la enfermedad, manifestaciones extraglandulares graves, como neuropatía, glomerulonefritis y vasculitis cutánea, e hipocomplementemia.(23)(29) También es un factor de mal pronóstico el cual predice el desarrollo de linfoma y de incremento en la mortalidad. (28)(30)

#### e) Gamaglobulinemia

El SSP se caracteriza por activación policlonal de células B lo que lleva a hipergamaglobulinemia crónica. La prevalencia de hipergamaglobulinemia en el SSP es de 51% y se ha reportado asociación con manifestaciones clínicas como fenómeno de Raynaud, artritis y crecimiento de glándulas salivales. También se reportó incremento de riesgo para desarrollar afección pulmonar, positividad de FR, anti Ro, anti-La y anticuerpos antifosfolípidos (OR 3.17, 3.39, 3.8, 3.69 y 2.49, respectivamente), en pacientes con SSP e hipergamaglobulinemia.(23)

#### f) Complemento

La prevalencia de niveles bajos de complemento varían según el componente de complemento medido. Los niveles bajos de C3 se ha reportado en el 1.5-21% y niveles de C4 bajo se han reportado en 7.6-21.7% de los pacientes con SSP. Los niveles bajos de C3 se ha asociado con linfoma y mortalidad, mientras que niveles bajos de C4 se ha asociado con linfoma, glomerulonefritis, neuropatía periférica y vasculitis cutánea, así como con marcadores serológicos como FR y crioglobulinas.(31)(32)

## Actividad serológica

La literatura al respecto de la actividad serológica en SSP es escasa. En este sentido, Martel y colaboradores en una cohorte de 445 pacientes con SSP reportaron que el 51% de los pacientes presentaron hipergamaglobulinemia al diagnóstico y se asoció afectación pulmonar (OR 3.17, IC 1.3-7.6). Por otro lado identificaron la presencia de FR en el 41% de los pacientes, el cual se asoció con menor edad al diagnóstico, parotiditis, afección extraglandular y perfil inmunológico activo. Finalmente, los autores encontraron asociación entre crioglobulinemia con linfoma y muerte relacionada al SSP.(23)

En otro estudio, Ramos-Casals y colaboradores evaluaron la afectación sistémica en 921 pacientes con SSP e identificaron la asociación entre crioglobulinemia con actividad en 5 dominios del ESSDAI (linfadenopatía, articular, cutáneo, pulmonar y renal), niveles bajos de C3 con actividad en 3 dominios del ESSDAI (constitucional, linfadenopatía y renal). Asimismo encontraron asociación entre niveles bajos de C3 y crioglobulinas con mayor puntaje ESSDAI al diagnóstico y al final seguimiento. (12) Finalmente, Baldini y colaboradores describieron en una cohorte de 1115 pacientes con SSP que el 46.6% presentaron manifestaciones extraglandulares y que la presencia de crioglobulinas confiere riesgo para el vasculitis cutánea (OR 7.23), afección renal (OR 6.45), afección neurológica (OR 4.61), leucolinfopenia/neutropenia (OR 3.13) y Linfoma no Hodgkin (LNH) (OR 2.87); por otra parte los niveles bajos de C3 incrementa el riesgo de vasculitis cutánea (OR 2.36) y leucolinfopenia/neutropenia (OR 2.2); que la positividad del FR y de hipergamaglobulinemia aumenta el riesgo de vasculitis cutánea (OR 2.64 y 2.17, respectivamente); y niveles bajos de C4 aumenta el riesgo de desarrollo de LNH (OR 4.7).(13)

### **Planteamiento del problema**

Los estudios hasta el momento han evaluado la presencia de actividad serológica basal o positiva alguna vez en el seguimiento y su asociación con manifestaciones clínicas.

Sin embargo se desconoce la prevalencia de actividad serológica persistente en estos pacientes y si esta actividad persistente se asocia con manifestaciones clínicas (glandulares y extraglandulares) y el daño acumulado al final del seguimiento.

## **Hipótesis**

La actividad serológica persistente se asocia a manifestaciones glandulares y extraglandulares en pacientes con SSP, así como a daño acumulado.

## **Objetivo General**

- Describir la prevalencia de actividad serológica persistente (y cada uno de sus componentes) en una cohorte retrospectiva de pacientes con SSP en un período índice.

## Objetivos Específicos

- Describir la prevalencia de actividad serológica persistente en una cohorte retrospectiva de pacientes con SSP.
- Describir si la actividad serológica persistente se asocia a mayor actividad evaluada por el ClinESSDAI acumulado.
- Describir si la actividad serológica persistente se asocia a mayor daño evaluado por SSDDI al final del seguimiento

## **Diseño del estudio**

Se trata de un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con diagnóstico de SSP quienes acudieron (2000-2018) a la consulta externa de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, centro de atención de tercer nivel.

Se revisó el expediente clínico y se registró la siguiente información en una hoja de datos estandarizada (Anexo 1).

- Datos demográficos
- Flujo salival no estimulado, prueba de Schirmer, tinción ocular
- Manifestaciones glandulares y extraglandulares
- Tiempo seguimiento

- Autoanticuerpos: ANA, FR, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB
- Serología: inmunoglobulinas, globulinas, C3, C4

Dos reumatólogos calificaron el Clin-ESSDAI basal, acumulado al año de la fecha índice y al final del seguimiento. Asimismo calificaron el SSDDI al final seguimiento de cada paciente.

#### Criterios inclusión

- Pacientes con SSP de acuerdo a criterios AECG 2002
- Tener al menos 2 visitas consecutivas con determinaciones de IgG o globulinas y complemento durante un año (fecha índice)
- Tener seguimiento de al menos un año posterior a la fecha índice

#### Criterios de exclusión

- Pacientes sin determinaciones de IgG y globulinas o complemento
- Pacientes en quienes se diagnosticó otra ETC en el seguimiento
- Expediente clínico incompleto (sin seguimiento)

#### Definiciones Operacionales

- a) Fecha índice: Es el año de referencia en la que cuentan con al menos 2 visitas consecutivas con IgG o globulinas y complemento
- b) Actividad serológica persistente: Pacientes que tengan niveles de IgG  $\geq 1.6$  gr o globulinas  $>3.7$  gr o disminución de complemento C3  $<52$  ó C4  $<12$ , en las dos visitas consecutivas del período índice

#### Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva. De acuerdo a la distribución de las variables se utilizó prueba T-student, U de Mann-Whitney y  $X^2$ . Para el análisis multivariado se utilizó análisis de Regresión Logística reportando RM con IC 95%. Se consideró como valor significativo una  $p < 0.05$  a dos colas. Se empleó el Software SPSS 20

## Resultados

En nuestro registro institucional se cuenta con 275 pacientes con SSP. Se revisaron todos los expedientes, y de estos 160 pacientes cumplieron nuestros criterios de inclusión y 115 pacientes no contaban con ellos. La Tabla 5 muestra que ambos grupos eran similares en género y duración de la enfermedad, sin embargo el grupo que si contaba con serología tomada era más joven.

**Tabla 5. Pacientes evaluados con y sin serología disponible**

	Con serología n=160	Sin serología n=115	p
Mujer	152 (95%)	110 (95.7%)	0.80
Edad	55.2 +- 14.4	60.2 +- 14	0.01
Duración	11.1 +- 8.1	12.7 +- 11.8	0.19

Por lo que en el presente estudio se incluyeron 160 pacientes, de los cuales el 95% eran mujeres, la mayoría presentaron síntomas oculares/orales, 74.4% tenían biopsia de glándula salival menor y el 90% con anti-Ro/SSA positivo. (Tabla 6).

**Tabla 6. Características basales**

Variable	n (%)
Femenino	152 (95)
Síntomas oculares	151 (94.4)
Síntomas orales	146 (91.2)
Edad	55.7+- 14.4
Duración de la enfermedad	11.1 +- 8.1
Parotiditis	75 (46.9)
Schirmer +	125/140 (89.3)
Flujo salival no estimulado alterado	99/113 (87.6)
Fluoroscéina	73/101 (72.3)
Biopsia de glándula salival menor	119 (74.4)
Anti-Ro +	144 (90)
Anti-La +	93 (58.1)
Factor Reumatoide +	109/158 (68.9)

De los 160 pacientes, de acuerdo a nuestra definición se identificaron a 85 pacientes con actividad serológica persistente: 37 presentaron hiperglobulinemia, 5 hipocomplementemia (niveles bajos de C3 o C4) y 23 pacientes presentaron ambas hiperglobulinemia e hipocomplementemia.

Durante el seguimiento, únicamente 13 pacientes cambiaron su estado serológico de persistentemente activo a inactivo.

Al evaluar la presencia de actividad clínica y serológica en el año posterior a la fecha índice se observó la siguiente distribución de pacientes (Tabla 7).

**Tabla 7. Grupos según estado clínico y serológico en período índice**

Grupo	Estatus Clínico/Serológico	n
1	Actividad serológica y clínica	58
2	Actividad Clínica únicamente	49
3	Actividad serológica únicamente	27
4	Sin actividad clínica ni serológica	27

Para su análisis, se agruparon los grupos con serología positiva (Grupo 1+3) vs. los grupos con serología negativa (Grupo 2+4) independientemente de su actividad clínica. Los pacientes con actividad serológica persistente fueron similares en edad, género, duración de la enfermedad, síntomas orales, síntomas oculares, positividad prueba de Schirmer y flujo salival no estimulado alterado que el grupo sin actividad serológica persistente. (Tabla 8) Asimismo presentaron una prevalencia similar de anti-Ro/SSA (92.9% vs. 87.85%). Por otra parte, el grupo con actividad serológica persistente presentó de manera significativa más positividad para anticuerpos anti-La/SSB (60% vs. 33%) y FR que los pacientes sin actividad serológica persistente (84.5% vs. 51%). (Tabla 8) Asimismo observamos que los pacientes con actividad serológica persistente presentaron mayor puntaje ClinESSDAI en el período índice (4 vs. 2) y al final de seguimiento (11 vs. 2) (Tabla 8).



**Tabla 8. Actividad serológica persistente vs sin actividad serológica persistente**

Variable	Grupo 1+3 Actividad serológica n=85	Grupo 2+4 Sin actividad serológica n=74	Valor P
Edad, DE	55.6 ± 15.3	55.7 ± 13.1	0.92
Años enfermedad, DE	11.6 ± 7.9	10.4 ± 8.2	0.84
Femenino, n (%)	82 (96.5)	69 (93.2)	0.35
Síntomas oculares, n (%)	83 (97.3)	67 (90)	0.13
Síntomas orales, n (%)	78 (91.8)	68 (91.9)	0.52
Parotiditis, n (%)	45 (52.9)	29 (39.2)	0.08
Schirmer +, n (%)	68/75 (90.7)	56/64 (87.9)	0.54
Flujo salival no estimulado alterado, n (%)	44/59 (74.6)	28/41 (68.3)	0.49
Anti-Ro, n (%)	79 (92.9)	65 (87.8)	0.27
Anti-La, n (%)	60 (70.6)	33 (44.6)	0.001
Factor Reumatoide, n (%)	71/84 (84.5)	38/74 (51)	0.0001
ANA, n (%)	71 (87.7)	58 (80.6)	0.22
ClinESSDAI Período Índice, mediana (rango)	4 (0-34)	2 (0-17)	0.001
ClinESSDAI Final de Seguimiento, mediana (rango)	11 (0-47)	2 (0-17)	0.0001
SSDI	3 (1.8)	2 (0.7)	0.18

Con respecto a la actividad en el período índice desglosada por dominios del ClinESSDAI, se encontró que el grupo de actividad serológica persistente presentó mayor actividad cutánea (8 vs. 0), pulmonar (8 vs. 1) y hematológico (17 vs. 5) que el grupo sin actividad serológica persistente (Tabla 9).

**Tabla 9. ClinESSDAI entre pacientes con actividad serológica persistente vs sin actividad serológica persistente en el período índice**

Dominio	Grupo 1+3 Actividad serológica n=85	Grupo 2+4 Sin actividad serológica n=74	Valor P
Constitucional, n (%)	16 (18.6)	8 (10.8)	0.15
Ganglionar, n (%)	14 (16.5)	5 (6.8)	0.13
Glandular, n (%)	19 (22.4)	11 (14.6)	0.22
Articular, n (%)	31 (36.5)	28 (37.2)	0.45
Cutáneo, n (%)	8 (9.4)	0 (0)	0.007
Pulmonar, n (%)	8 (9.4)	1 (1.4)	0.02
Renal, n (%)	1 (1.2)	0 (0)	0.34
Muscular, n (%)	5 (5.4)	2 (2.7)	0.33
Hematológico, n (%)	17 (20)	5 (6.8)	0.01
SNC, n (%)	2 (2.4)	2 (2.7)	0.88
SNP, n (%)	5 (5.4)	2 (2.7)	0.33

Cuando se desglosó el ClinESSDAI al final del seguimiento se encontró diferencia entre ambos grupos en el dominio constitucional (26 vs. 10), glandular (45 vs. 2), cutáneo (18 vs. 4), renal (15 vs. 2) y hematológico (36 vs. 13) (Tabla 10).

**Tabla 10. ClinESSDAI entre pacientes con actividad serológica persistente vs sin actividad serológica persistente al final del seguimiento**

Dominio	Grupo 1+3 Actividad serológica n=85	Grupo 2+4 Sin actividad serológica n=74	P
Constitucional, n (%)	26 (30.6)	20 (13.1)	0.02
Ganglionar, n (%)	28 (32.9)	17 (23)	0.21
Glandular, n (%)	45 (52.9)	24 (32)	0.01
Articular, n (%)	59 (69.4)	57 (77)	0.28
Cutáneo, n (%)	18 (21.2)	4 (5.4)	0.005
Pulmonar, n (%)	9 (10.6)	4 (5.4)	0.26
Renal, n (%)	15 (17.6)	2 (2.7)	0.002
Muscular, n (%)	2 (2.4)	0 (0)	0.18
Hematológico, n (%)	36 (42.4)	13 (17.6)	0.001
SNC, n (%)	2 (2.4)	2 (2.7)	0.88
SNP, n (%)	17 (20)	11 (14.5)	0.39

El daño acumulado al final de seguimiento en el grupo de actividad serológica persistente fue mayor en el dominio oral (92.5% vs 80%, p=0.03) y renal (12.9% vs 2.7%, p=0.02) como podemos observar en la Tabla 11

**Tabla 11. Daño acumulado en pacientes con actividad serológica persistente vs. pacientes sin actividad serológica persistente**

Dominio	Grupo 1+3 Actividad serológica n=85	Grupo 2+4 Sin actividad serológica n=74	P
Ocular, n (%)	71/79 (89.5)	62/66 (93.9)	0.37
Oral, n (%)	62/67 (92.5)	48/60 (80)	0.03
Neurológico, n (%)	7 (8.2)	5 (6.8)	0.72
Pulmonar, n (%)	2 (2.4)	4 (5.4)	0.31
Renal, n (%)	11 (12.9)	2 (2.7)	0.02
Hematológico, n (%)	4 (4.8)	0 (0)	0.12

En el análisis de regresión logística (Tabla 12), las variables que permanecieron asociadas a la presencia de actividad serológica persistente fueron el dominio renal y hematológico del ClinESDAI al final del seguimiento y la positividad del FR.

**Tabla 12. Análisis de regresión logística.**

Variable	RM (IC 95%)
Dominio renal ClinESDAI final	12.8 (1.7-92, p=0.01)
Dominio hematológico ClinESDAI final	4.7 (1.6-13.4, p=0.004)
Factor Reumatoide	6.4 (1.8-22, p=0.003)

## Discusión

El SSP se caracteriza por una inflamación autoinmune crónica de las glándulas exócrinas. En esta entidad, la hiperactividad de células B con la consecuente producción de anticuerpos ha sido implicada dentro de su fisiopatogenia y la cual a su vez pudiera contribuir al desarrollo de manifestaciones sistémicas.

Por ejemplo un estudio reportó que la presencia de cadenas ligeras libres (CLLs) en suero, se asoció a mayor actividad serológica y renal, medido por el dominio biológico y renal del ESSDAI, así como a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB. Además los niveles de CLLs demostraron tener correlación con niveles de IgG y correlación inversa con los niveles de C4.(36) Asimismo, otro estudio reportó que los pacientes con SSP y actividad sistémica de Interferón (IFN) (tipo I o tipo I y II) tenían mayores niveles de IgG y presentaban con mayor frecuencia positividad para Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB que los pacientes sin actividad de IFN.(37)

En general los marcadores serológicos en diversas enfermedades autoinmunes incluyendo el SS son de utilidad para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento. Específicamente en el SSP, los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB son los marcadores inmunológicos claves para diagnóstico, mientras que las crioglobulinas y la hipocomplementemia han sido implicadas en el pronóstico.

En SSP algunos estudios previos han analizado la asociación entre marcadores inmunológicos y variables clínicas de la enfermedad , con resultados heterogéneos. No obstante se reconoce que los pacientes con positividad anti-Ro/La tienen un fenotipo clínico más activo. Por otra parte, otros trabajos han evaluado marcadores de actividad serológica y su correlación con manifestaciones clínicas, sin embargo en estos estudios la medición de las variables serológicas fueron basales y en una toma única. En este sentido, Ramos Casals y colaboradores reportaron la asociación entre niveles bajos de C3 y C4 con manifestaciones constitucionales, ganglionares y renales.(12) Asimismo la hipergamaglobulinemia se ha asociado a fenómeno de Raynaud, artritis y crecimiento de glándulas salivales. (23) Muy recientemente Brito-Zerón y colaboradores, evaluaron el impacto del perfil serológico al diagnóstico en el fenotipo clínico del SSP en 10,500 pacientes con SSP. Estos autores encontraron que el 13.4% tenía niveles bajos de C3 y 14.5% niveles bajos de C4, y que los niveles de C3 y C4 bajos correlacionaron con mayor actividad evaluada por ESSDAI.(34)

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la presencia de actividad serológica persistente (definida en nuestro estudio como presencia de hiperglobulinemia y/o hipocomplementemia al menos dos determinaciones consecutivas) y sus asociaciones clínicas y serológicas en una cohorte retrospectiva de pacientes con SSP.

La primera observación a la que llegamos, es que la actividad serológica no es medida rutinariamente en todos los pacientes. Ya que solo el 58.1% de los pacientes que evaluamos tenían determinaciones de complemento e inmunoglobulinas/globulinas seriadas. Al comparar los grupos con y sin estas determinaciones, observamos que los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron más jóvenes, lo cual pudiera limitar la validez externa de nuestro estudio. No obstante, los pacientes incluidos tuvieron características demográficas, prevalencia de síntomas, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, etc, similares a las descritas en otras cohortes de pacientes.

Posteriormente nosotros documentamos que más de la mitad (53%) de los pacientes presentaron actividad serológica persistente. Por otra parte Martel y colaboradores también describieron actividad serológica en el 51%, aunque en su estudio no se evaluó persistencia sino solo la presencia basal. (23) De forma interesante, observamos que solo el 15% de los pacientes con actividad serológica persistente, cambiaron a estado serológico inactivo durante el seguimiento, hallazgo que no se ha reportado previamente en la literatura.

Al evaluar las asociaciones de este estado de actividad serológica persistente encontramos que se relacionó con un mayor puntaje ClinESSDAI tanto en el período índice como al final de seguimiento. Y cuando desglosamos los dominios del ClinESSDAI observamos asociación con los dominios renal y hematológico.

A este respecto se reconoce una prevalencia del 1% para la afectación renal en los pacientes con SSP (35), y previamente se también se ha reportado asociación con hipergamaglobulinemia y crioglobulinemia (15). En cuanto a la actividad hematológica del SSP, en su cohorte en población italiana Baldini y colaboradores al evaluar el impacto de marcadores serológicos de actividad incluyendo hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia y la presencia de FR positivo, describieron que la presencia de 1, 2 ó más marcadores serológicos se asociaban con manifestaciones hematológicas. (13)

Otro de nuestros hallazgos fue la asociación de actividad serológica persistente con la positividad del FR. A este respecto, se sabe que la prevalencia de FR positivo es del 36-74% de los pacientes con SSP y su presencia se ha asociado con edad más temprana de diagnóstico, mayores puntajes de foco en biopsia de glándula salivar menor, con la presencia de manifestaciones extra glandulares, con la presencia de anti-Ro/SSA, anti-La/SSB y ANAs, así como hipocomplementemia, crioglobulinemia e hiper-gamaglobulinemia.(37)

Por otra parte, observamos una asociación con la actividad serológica persistente y el el daño acumulado de los dominios renal y oral del SSDDI, aunque estos hallazgos no permancecieron significativos en el análisis multivariado. A este respecto, se ha descrito en general una alta prevalencia del dominio oral en estos pacientes (39) y que el daño acumualdo en el dominio de SNP se asocia a la positividad de anticuerpos anti-Ro/SSA y ANA.(38)

El trabajo tiene como limitante su naturaleza retrospectiva. En este sentido, por ejemplo, no fue posible la evaluación de crioglobulinas por no contar con este dato en los expedientes clínicos. Además de que como se mencionó previamente no todos los pacientes llevaron el mismo seguimiento serológico.

### **Conclusión**

Alrededor del 50% de los pacientes con SSP cursan con actividad serológica persistente durante su seguimiento, y sola la minoría cambia este estado. La actividad serológica persistente se asoció a la presencia de FR y a mayor actividad clínica evaluada por el ClinESSDAI específicamente en el dominio renal y hematológico, pero no al puntaje de daño acumulado.

Consideramos que es importante llevar en la práctica médica habitual, la evaluación la actividad serológica de estos pacientes.

## Referencias

1. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):189–220.
2. Ramos-Casals M. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2004;64(3):347–54.
3. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, Pukander J, Miettinen A, Helin H, et al. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Ann Rheum Dis*. 1999;58(7):423–7.
4. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(6):593–9.
5. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(July):1–20.
6. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983–9.
7. Reksten TR, Jonsson M V. Sjögren's Syndrome: An update on epidemiology and current insights on pathophysiology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26(1):1–12.
8. Kyriakidis NC, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. A comprehensive review of autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes and regulatory mechanisms. *J Autoimmun*. 2014;51:67–74.
9. Hernández-Molina G, Vargas-Alarcón G, Rodríguez-Pérez JM, Martínez-Rodríguez N, Lima G, Sánchez-Guerrero J. High-resolution HLA analysis of primary and secondary Sjögren's syndrome: a common immunogenetic background in Mexican patients. *Rheumatol Int*. 2015;35(4):643–9.
10. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):137–56.
11. Croia C, Astorri E, Murray-Brown W, et al. Implication of Epstein-Barr virus & infection in disease-specific autoreactive B cell activation in ectopic lymphoid structures of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2545–2557.
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B,



- et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: Analysis of 921 spanish patients (GEAS-SS registry). *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(2):321–31.
13. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary sjögren's syndrome as a multi-organ disease: Impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(5):839–44.
  14. Ienopoli S, Carsons SE. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26(1):91–9.
  15. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2015;12(2):82–93.
  16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9–16.
  17. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1103–9.
  18. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022–e000022.
  19. Seror R, Meiners P, Baron G, Bootsma H, Bowman SJ, Vitali C, et al. Development of the ClinESSDAI: A clinical score without biological domain. A tool for biological studies. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1945–50.
  20. Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardieri S, Covelli M, et al. Sjögren's syndrome disease damage index and disease activity index: Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2223–31.
  21. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjögren's syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2427–36.

22. Shiboski C, Criswell L, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's syndrome. A data-driven expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res. Arthritis Care Res.* 2012;64:475–87.
23. Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):840–7.
24. Ramos-Casals M, Sonlans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren's syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:210–9.
25. Müller K, Oxholm P, Mier-Madsen M, Wiik A. Circulating Ig-A and IgM-rheumatoid factors in patients with primary Sjögren's syndrome. Correlation to extraglandular manifestations. *Scand J Rheumatol.* 1989;18:29–31.
26. Lerner MR, Boyle JA, et al. "Two novel classes of small ribonucleoproteins detected by antibodies associated with lupus erythematosus." *Science (80).* 1981;211(4480):400–2.
27. Hernández-Molina G, Leal-Alegre G, Michel-Peregrina M. The meaning of anti-Ro and anti-La antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2011;10(3):123–5.
28. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting Adverse Outcomes in Primary Sjögren's Syndrome: Identification of Prognostic Factors. *Rheumatol Int.* 2007;46:1359–62.
29. Fauchis A, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau M. Immunological profile in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9:595–9.
30. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:36–41.
31. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):741–7.
32. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.*

- 2000;29(5):296–304.
33. Goules A V., Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. *Immunol Res.* 2016;1–14.
  34. Brito-Zeron P, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol.* 2018. En prensa.
  35. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: A study of participants enrolled in an International Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(6):911–8.
  36. James K, Chipeta C, Parker A, Harding S, Cockell SJ, Gillespie CS, et al. B-cell activity markers are associated with different disease activity domains in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology.* 2018;(March):1–6.
  37. Bodewes ILA, Al-Ali S, van Helden-Meeuwsen CG, Maria NI, Tarn J, Lendrem DW, et al. Systemic interferon type I and type II signatures in primary Sjögren's syndrome reveal differences in biological disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(5):921–30.
  38. ter Borg E-J, Kelder JC. Is extra-glandular organ damage in primary Sjögren's syndrome related to the presence of systemic auto-antibodies and/or hypergammaglobulinemia? A long-term cohort study with 110 patients from the Netherlands. *Int J Rheum Dis.* 2017;1–7.
  39. Sutcliffe N, Stoll T, Pyke S, Isenberg D. Functional disability and end organ damage in patients with SLE, SLE and Sjögren's syndrome and primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 1998;25:63–8.

**Anexo 1.**

**Hoja de Recolección de Datos**

1. Datos Generales

Nombre:

Registro:

Número de cohorte:

2. Tiempos

Tiempo de diagnóstico a fecha índice:

Fecha de período índice:

Fecha de última cita:

3. Status Serológico índice

Actividad serológica

<sup>4</sup> Si

<sup>4</sup> No

Serología						
	Valor	Fecha	Valor	Fecha	Valor	Fecha
IgG						
Globulinas						
C3						
C4						

Serología						
	Valor	Fecha	Valor	Fecha	Valor	Fecha
IgG						
Globulinas						
C3						
C4						

Serología						
	Valor	Fecha	Valor	Fecha	Valor	Fecha
IgG						
Globulinas						
C3						
C4						

4. Status Clínico índice Puntaje Clin-ESSDAI acumulado desde dx a FUC:

Dominio	Descripción	Puntaje		
		Basal	Acumulado Indice/1 año	Acumulad o 1 año/FUC
Constitucional	0=Ausencia de los siguientes; 3=leve: fiebre entre 37.5-38.5/sudoración nocturna y/o pérdida de peso involuntaria del 5-10%; moderado=6: fiebre >38.5/sudoración nocturna y/o pérdida de peso involuntaria de >10%			
Linfadenopatía y Linfoma  Exclusión de Infección	0=No, Ausencia de los siguientes; 4=leve: linfadenopatía >= a 1 cm en cualquier región nodal ó >= a 2 cm en región inguinal; 8=moderado: linfadenopatía >= a 2 cm en cualquier región nodal ó >= 3 cms en región inguinal, y/o esplenomegalia; 12=alto: proceso linfoproliferativo de células B actual			
Glandular  Exclusión de calcificación ó infección	0=Ausencia de inflamación glandular; 2=leve: inflamación glandular leve con agrandamiento <= a 3 cms de la parótida, ó <= 2 cm submandibular ó <= a 1 cm de la glándula lacrimal; 4=moderado: Inflamación glandular significativa con agrandamiento parotídeo (>3cm), ó submandibular importante (>2cm) ó de glándula lacrimal (>1cm)			

<p>Articular</p> <p>Exclusión de osteoartritis</p>	<p>0=No: Ausencia de actividad articular; 2=leve: Artralgias en manos, carpos, tobillos y pies acompaña de rigidez matutina &gt; 30 min; 4=moderado: Sinovitis de 1-5 articulaciones (de 28 evaluadas); 6=alta: Sinovitis de 6 ó más articulaciones (de 28 evaluadas)</p>			
<p>Cutáneo</p> <p>Puntear de "No actividad", aquellos con características clínicas estables de larga evolución relacionada a daño irreversible</p>	<p>0=No: Ausencia de involucro cutáneo activo; 3=bajo: Eritema multiforme; 6=moderado: Vasculitis cutánea limitada, ó púrpura limitada a pies y tobillos, ó lupus cutáneo subagudo; 9=alto: Vasculitis cutánea difusa, incluyendo vasculitis urticariana, ó púrpura difusa, ó úlceras por vasculitis</p>			
<p>Pulmonar</p> <p>Puntear como "No actividad, aquellos con características clínicas estables de larga evolución relacionada a daño irreversible, ó involucro respiratorio no relacionado a la enfermedad (i.e tabaquismo)</p>	<p>0=No: Ausencia de involucro pulmonar activo; 5=bajo: Tos persistente secundario a involucro bronquial sin anomalías radiográficas en rayos x ó evidencia de enfermedad pulmonar intersticial por TACAR ó rayos x sin disnea y pruebas de función respiratorias normales; 10= moderado: Involucro pulmonar activo moderado, como enfermedad pulmonar intersticial en TACAR con disnea al ejercicio (NYHA II) ó pruebas de función respiratorias anormales con <math>70\% &gt; DLCo \geq 40\%</math> ó <math>80\% &gt; FVC \geq 60\%</math>; 15=alto: Involucro pulmonar altamente activo, como</p>			

	enfermedad pulmonar intersticial evidenciado en TACAR con disnea en reposo (NYHA III, IV) ó con pruebas de función respiratoria anormal DLCo<40% ó FVC <60%			
Renal  Puntear como "No actividad", aquellos con características de involucro y daño renal estable, de larga evolución y no relacionado a la enfermedad.  Si se cuenta con biopsia, puntear actividad según las características histológicas	0=No: Ausencia de involucro renal con proteinuria <0.5 gr/d, no hematuria, no leucocituria, no acidosis ó proteinuria de larga evolución relacionada a daño. Evidencia actividad renal leve limitada a acidosis tubular sin falla renal ó glomerulopatía con proteinuria (entre 0.5-1 gr/d) pero sin hematuria ó falla renal (TFG>=60 mL/min); 10=moderado: actividad renal moderada, acidosis tubular con falla renal (TFG<60mL/min) ó glomerulopatía con proteinuria entre 1-1.5 gr/d y sin hematuria ó falla renal (TFG>=60mL/min) ó evidencia histológica de GMN extra membranosa ó importante infiltrado linfoide intersticial; 15=alto: Alta actividad renal como glomerulopatía con proteinuria >1.5 gr/d, ó hematuria ó falla renal (TFG <60mL/min), ó evidencia histológica de GMN proliferativa ó actividad renal asociada a crioglobulinemia			
Muscular	0=No: Ausencia de involucro muscular; 6=bajo: miositis leve por EMG, RMN ó biopsia sin debilidad creatinin cinasa (CK) elevada pero			

<p>Exclusión de debilidad por esteroides</p>	<p>menor a 2 veces el limite superior normal; 12=moderado: Miositis moderada por EMG, RMN ó biopsia con debilidad (máximo déficit de 4/5), ó elevada CK entre 2 y 4 veces el valor superior normal; 18=alto: miositis severa por EMG, RMN ó biopsia con debilidad (&lt;=3/5) ó CK elevada más de 4 veces el valor superior normal</p>			
<p>Sistema Nervioso Periférico (SNP)</p> <p>Puntear como “No actividad”, aquellos con involucro a sistema nervioso periférico estable, de larga evolución en relación a daño irreversible no relacionado a la enfermedad</p>	<p>0=no: Ausencia de involucro en SNP; 5=bajo: involucro leve, como polineuropatía axonal sensorial pura evidenciada en Estudio de Conducción Nerviosa ó neuralgia del trigémino; 10=moderada: Involucro moderado demostrado por ECN como neuropatía axonal sensorial-motora con máximo déficit motor de 4/5, neuropatía sensorial pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica, ganglionopatía con ataxia leve/moderada ó polineuropatía desmielinizante inflamatoria (PNDI) con déficit motor leve (máximo 4/5)/ataxia leve ó afección de par craneal de origen periférico (excepto V par craneal); 15=alta: alta actividad demostrado por ECN, como neuropatía axonal sensorial-motora con déficit motor &lt;=3/5, involucro de nervio periférico por vasculitis (i.e mononeuritis múltiple), ataxia severa por</p>			



	ganglionopatía, PNDI con déficit severo $\leq 3/5$ ó ataxia severa			
<p>Sistema Nervioso Central (SNC)</p> <p>Puntear como “No actividad”, aquellos con características estables, de larga evolución en relación con daño ó involucro de SNC no relacionado a la enfermedad</p>	<p>0=No: Ausencia de actividad en SNC; 10=moderado: Actividad moderada en SNC, como afección de par craneal de origen central, neuritis óptica ó síndrome parecido a esclerosis múltiple con síntomas de afección sensorial ó cognitivo; 15=alto: Actividad severa, como vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular ó ataque isquémico transitorio, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica, síndrome parecido a esclerosis múltiple con déficit motor</p>			
<p>Hematológico</p> <p>Para anemia, neutropenia y trombocitopenia solo debe considerarse citopenia de origen autoinmune</p> <p>Exclusión de déficit vitamínico ó de hierro y de citopenias inducidas por drogas</p>	<p>0=No: Ausencia de citopenias autoinmunes; 2=bajo: Citopenia autoinmune con neutropenia entre 1000 y 1500 por mm<sup>3</sup>, y/ó anemia con hemoglobina entre 10 y 12 g/dL, y/ó trombocitopenia con plaquetas entre 100 000 y 150 000 ó linfopenia entre 500 y 1000 por mm<sup>3</sup>; 4=moderado: citopenia autoinmune con neutropenia entre 500 y 1000 por mm<sup>3</sup>, y/ó anemia con hemoglobina entre 8 y 10 gr/dL, y/ó trombocitopenia con plaquetas entre 50 000 y 100 000 por mm<sup>3</sup> ó linfopenia menor de 500 por mm<sup>3</sup>; 6=alto: citopenia autoinmune con</p>			

	neutropenia menor a 500 por mm <sup>3</sup> , y/ó anemia con hemoglobina menor a 8 gr/dL y/ó trombocitopenia menor a 50 000 plaquetas			
TOTAL				

5. SSDDI (Fecha de última consulta):

Variable	Definición	Puntaje
Daño oral/salivar		
Pérdida de flujo salival	Flujo	1
Pérdida de dientes	Completos o casi completos	1
Daño ocular		
Pérdida de lagrimeo	Schirmer <5 mm en 5 min, por método estándar	1
Anormalidades estructurales	Úlceras corneales, cataratas, blefaritis crónica	1
Daño Neurológico		
SNC involucrado	Daño estable a SNC	2
Neuropatía periférica	Daño estable al SNP ó autónomo	2
Daño Pleuro-pulmonar		
Fibrosis pleural	Confirmado por imagen	2
Fibrosis intersticial	Confirmado por imagen	2
Daño funcional irreversible significativo	Confirmado por espirometría	2
Daño Renal		
Creatinina aumentada ó TFG reducida	Anormalidades estables y duraderas	2
Acidosis Tubular Renal	pH urinario >6, HCO <sub>3</sub> <15 mmol/Lt en 2 exámenes consecutivos	2

Nefrocalcinosis	Confirmado por imagen	2
Enfermedad linfoproliferativa		
Linfoma de células B	Clínica e histológicamente	5
Mieloma Múltiple	Clínica e histológicamente	5
Macroglobulinemia de Waldenstrom	Clínica e histológicamente	5

6. Status Final (desde fecha índice a 1 año)

Serología	Clinica	Status
Positiva	Activa	
Positiva	Inactiva	
Negativa	Activa	
Negativa	Inactiva	

7. Status Final (desde fin de primer 1 año desde fecha índice a fecha de última consulta)

Serología	Clinica	Status
Positiva	Activa	
Positiva	Inactiva	
Negativa	Activa	
Negativa	Inactiva	

8. Tratamiento

Medicamento	
Prednisona	
Azatioprina	
Hidroxicloroquina	
Cloroquina	
Ciclofosfamida	
Rituximab	
Metotrexate	
Sulfasalazina	
Leflunomida	
Mofetil micofenolato	

9. Cambio de status serológico a fecha de última consulta

<sup>4</sup> SI

<sup>4</sup> NO