



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESPECIALIDADES MÉDICAS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“ASOCIACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CARDIOPULMONARES
SINTOMÁTICAS, CON ALTERACIONES EN ESTUDIOS DE IMAGEN EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO”**

Tesis presentada por:

Dra. Mayra Arteaga Moreno

Para Obtener el Título de Especialista en:

Reumatología

Asesor:

Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

Ciudad de México, julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

TITULAR DE ESEÑANZA
Dr. Jaime Mellado Abrego

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA
Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

ASESOR
Dr. Gustavo Esteban Lugo Zamudio

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS
HJM 0378/17-R

DEDICATORIA

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

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

AGRADECIMIENTOS

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

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

CONTENIDO

INTRODUCCION	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACION.....	23
OBJETIVOS.....	23
METODOLOGIA	24
RESULTADOS	29
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	36
ANEXOS	40

I. INTRODUCCIÓN

1-Definición de síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) se define como una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta glándulas exocrinas con agregación linfocitaria, provocando una alteración en su funcionamiento. Las manifestaciones clínicas características del SS son la queratoconjuntivitis sicca, xerostomía, sequedad de faringe laringe y/o vagina. en conjunto se le denomina complejo *sicca*. El término “queratoconjuntivitis sicca” es derivado del latín y su traducción es sequedad de la córnea y conjuntiva, xerostomía significa boca seca. Se puede presentar aislado, como síndrome de Sjögren primario (SSp) o en el contexto de otra enfermedad del tejido conectivo, u otro proceso inflamatorio crónico como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, esclerosis sistémica se denomina síndrome de Sjögren secundario.^{1,2,5,6}

2-Historia del síndrome de Sjögren

La primera aproximación al SS se atribuye a Johann Mickulicz en 1888, él describió el caso de un varón con tumefacción de glándulas lacrimales, parótidas y submandibulares relacionadas con infiltrados de células pequeñas, conformando una entidad que portó su nombre, hasta que en reportes posteriores se demostró que la enfermedad de Mikulicz no se consideraba una entidad patológica, sino una combinación de condiciones que incluían leucemia, linfoma y tuberculosis. Posteriormente, en 1925 Henri Gougerot, dermatólogo francés, describió tres casos de atrofia de la glándula salival, con sequedad de ojos, boca y vagina, relacionando la enfermedad de la glándula salival con xeroftalmia y xerostomía. El concepto moderno del SS fue definido en 1933, cuando el oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren, describió la queratoconjuntivitis sicca, que la identificó como sequedad extrema en los ojos, en una serie de casos de 19 pacientes de sexo femenino quienes cursaban con artritis reumatoide.^{1,8,12}

3-Epidemiología de síndrome de Sjögren

El SSp afecta de 0.2% a 0.3% de la población. La incidencia del SSp es de 4 por 1000 pacientes por año. Es la segunda causa más común de enfermedad autoinmune reumática

Afecta predominantemente a mujeres entre los 40 y los 60 años, con una proporción mujer/hombre 9:1.^{1,2,3,5}

4-Patogenia del síndrome de Sjögren

Aunque la etiología del SSp es desconocida, se describe una susceptibilidad a esta enfermedad cuando interactúan factores genéticos, ambientales y hormonales.⁴

Con respecto a los factores genéticos, En una familia pueden presentarse 2 o más integrantes con SS, hasta un 30% de los familiares de los pacientes con esta patología presentan enfermedades autoinmunes. En personas con ascendencia europea pueden identificarse asociaciones de HLA como DRB1*0301(DR3), DRB1*1501 (DR2), DQA1*0103, DQA1*0501, DQB1*0201 y DQB1*060.^{1, 4, 5,6}

Se ha postulado que factores ambientales, como agentes infecciosos, entre los cuales se mencionan virus del Epstein Barr, citomegalovirus, así como virus coxsackie (sepas A13 y B4), están involucrados como detonantes del SS. La alteración en la depuración en las células del epitelio de la glándula salival da lugar a la persistencia de los virus y a sialoadenitis linfocítica crónica con la formación de centros germinales.^{9,10}

Las características patológicas en SSp, son el infiltrado crónico en las glándulas exocrinas, principalmente constituido por células T y B activadas. Este daño mediado por inmunocomponentes, es favorecido por citocinas proinflamatorias de los linfocitos T cooperadores. Se ha documentado aumento de los niveles de interleucina 6 (IL-6), relacionándose con el grado de infiltración en glándulas lacrimales y el número de síntomas extraglandulares. Se ha identificado participación de la interleucina 17 (IL-17) en la respuesta autoinmune de esta patología, con una posible asociación entre la inflamación y la disrupción de la barrera corneal y conjuntival, favoreciendo erosiones epiteliales.^{4,7,11}

Las células epiteliales de las glándulas salivales de los pacientes con SS también presentan alteraciones en la adhesión de células y en su forma. La presentación histopatológica característica del SS es sialoadenitis crónica periductal, en estadios tempranos de la enfermedad, pueden encontrarse agregados focales de linfocitos en los lóbulos glandulares. Inicialmente, estos linfocitos infiltran el pequeño espacio alrededor de los ductos interlobulares e intralobulares, de manera subsecuente esto determina la involución atrófica del acino. El infiltrado linfocítico, se disemina de la posición periductal hacia el parénquima con el resultado final de un infiltrado linfocítico difuso y la pérdida de arquitectura del tejido.¹¹

En resumen, un estímulo gatillo (factores ambientales) favorece alteraciones en la depuración de presentación de antígenos y/o neoantígenos a consecuencia de antecedentes genéticos y hormonales. Interacciones subsecuentes entre células epiteliales glandulares activadas, células T y B, inducen y promueven autoinmunidad tanto local como sistémica.⁹

5-Interleucinas en síndrome de Sjögren

Las interleucinas (IL) son potentes reguladores de la inmunidad innata y adaptativa, desempeñan un papel central en controlar la dirección, amplitud y duración de la respuesta inflamatoria. La aberración en su expresión puede favorecer deficiencias inmunitarias, alergia o autoinmunidad. La mayoría de las IL tienen un efecto proinflamatorio o antiinflamatorio, pero algunas tienen ambas funciones dependiendo del ambiente.^{20,21} Son importantes en la activación de leucocitos y la quimiotaxis. Las interacciones entre IL y sus receptores promueven infiltración selectiva local de células específicas en zonas de inflamación.^{2,3,17}

5.1 Interleucinas proinflamatorias

Las interleucinas proinflamatorias involucradas en el SSp son interferones, IL-12, IL-18, TNF α , IL-1 β , IL-6, y Factor de activación de células B (BAFF), así como IL-17, IL-23.^{16,17}

5.1.1 Interferones

Fueron las primeras IL descubiertas, juegan un papel central en la patogénesis del SS, principalmente en la respuesta de la inmunidad innata contra los virus. Activan las células T y macrófagos, afectan el cambio de células B, realizan la presentación de antígenos y la regulación de las moléculas de adhesión celular, lo cual conlleva a una activación inmunológica para la respuesta en contra de patógenos. Son expresadas de forma aberrante en los pacientes con SSp, muchas otras IL y factores de transcripción sobre expresados son inducibles por Interferon.^{1,3}

5.1.2 Interleucina 12 y 18

Están relacionadas muy cercanamente a IFN γ , funcionan de manera sinérgica para conducir a la respuesta Th1. Ambas secretadas por monocitos y macrófagos, favorecen la secreción de IFN γ . En el SS se encuentran sobre expresadas. IL-12 es primordialmente observada en células infiltrantes, mientras que IL-8 es detectada en las células acinares, células ductales y macrófagos de las glándulas salivares, de pacientes con SSp, pero no en sujetos sanos.^{2,3,20,21} La IL-18 también es capaz de inducir la expresión de interleucinas inflamatorias como TNF e IL-1 β .^{5,6,15,16}

5.1.3 Factor de Necrosis Tumoral

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) es producido por monocitos, células T CD4+ y células epiteliales. Niveles elevados de TNF, células productoras de TNF α y sus receptores, TNFR – p55 Y TNFR – p75, han sido encontrados en sangre periférica y en infiltrados linfocíticos en glándulas salivales de pacientes con SSp.^{5,6}

5.1.4 Interleucina 1 β

Activa el endotelio vascular y los linfocitos. En conjunto con el TNF α es considerada una IL clave en la inflamación crónica, aunque poco es conocido su papel en SS. En algunos estudios donde se realizaron tinciones inmunohistoquímicas a las biopsias de

glándulas salivales de pacientes con SSp se evidenció la expresión de IL-1 β , en comparación a las biopsias de pacientes sanos, donde no había la presencia de IL-1 β .^{2,3,13}

5.1.5 Interleucina 6

La IL-6 es importante para el crecimiento y diferenciación de células B. Induce la producción de anticuerpos autorreactivos infiltrando células B y tiene un papel en la diferenciación terminal de inmunoglobulinas produciendo células B plasmáticas. La IL-6 tiene un rol en la estimulación y el reclutamiento de células T, ya que promueve la transición de células T nativas a células T citotóxicas. Es altamente expresada en el suero y en linfocitos periféricos circulantes, sus niveles altos se correlacionan con la infiltración en la glándula.^{2,3,14}

5.1.6 Interleucina 17

La IL-17 es producida por el subconjunto de células T, conocidas como linfocitos T cooperadores tipo 17 (Th-17), ha sido estudiada como una conexión posible entre la inflamación y la disrupción de la barrera corneal y conjuntival, lo que conlleva a una disminución en la cicatrización de heridas en la superficie ocular, favoreciendo la erosión epitelial. Estos cambios se deben a una reacción autoinmune que se presenta en el SS y se asocia también a padecimientos como ojo seco, así como escleritis y uveitis.^{1,12,15,16,17,19,20}

La IL17 media efectos poderosos en las células estromales resultando en la producción de interleucinas inflamatorias (TNF α) que conlleva al reclutamiento de leucocitos, especialmente neutrófilos, y en menor extensión monocitos en la zona de activación del linfocito T, creando así un vínculo entre la inmunidad innata y adaptativa.^{1,11} Esta IL puede encontrarse muy elevada en el plasma y en glándulas salivales y lacrimales de pacientes con SSp no tratado.^{2,16,17,18,19,30} La IL-17 tiene la habilidad de inducir la producción de mediadores de la inflamación, particularmente óxido nítrico.⁷

5.1.7 Interleucina 21

Promueve la proliferación células B, resultando en la diferenciación a células plasmáticas, que producen inmunoglobulinas, especialmente IgG. También se encuentra involucrada en la diferenciación de células T cooperadoras 17 (Th17), facilitando a la expansión de estas células a través de IL-23. El grado de infiltrado linfocítico se correlaciona con los niveles de IL-21.²⁴

6- Quimiocinas en el síndrome de Sjögren

Su nombre es una contracción de “citocina quimiotática”. En la nomenclatura previa las quimiocinas se nombraban al azar y sin sistematización. Sus nombres se basaban en su función, tipo celular que produce la quimiocina o abreviaturas de sus nombres propios. Esto fue motivo de confusión por lo cual se optó por desarrollar una nueva nomenclatura, sin embargo, la antigua todavía se utiliza aislada o de forma simultánea con la nueva.^{11,15}

La nomenclatura actual, utilizada desde 1996, se clasifica en cuatro familias: C, CC, CXC y CX3C, al nombre de la familia le sigue una letra R para designar receptor y un número basado en el orden que fueron descubiertas. Las dos principales familias son las quimiocinas CC y la CXC.^{11,15}

Son importantes en la activación de los leucocitos y su quimiotaxis. Una interacción entre las quimiocinas y sus receptores promueven una infiltración selectiva local de células específicas en las áreas de inflamación^{1,17} También juegan un papel importante en el reclutamiento de células inflamatorias y neogénesis linfoide en órganos blancos.¹¹

Las quimiocinas implicadas en SS, atraídas por las células T y centros germinales son: (nomenclatura actual/previa) CCL3/MIP 1 α , CCL4/MIP-1 β , IL-8, CCL5/RANTES, STCP-1/MDC, CXCR3, CXCL-9/Mig, CXCL-10/IP-10, CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA1, CCL17/TARC, CCL19/ELC, CCL20/SLC/TCA.²⁵

7- Manifestaciones clínicas en síndrome de Sjögren

7.1 Locales

7.1.1 Manifestaciones Oculares

El SSp típicamente se presenta como ojo seco (xeroftalmia o queratoconjuntivitis sicca). La QCS es insidiosa, los pacientes suelen referir sensación de arena en los ojos.^{4,8}

El ojo seco es un síntoma común con una prevalencia de 95%, es secundario a un desorden complejo de la película lacrimal. La estructura de la película lacrimal se subdivide en una capa anterior de lípidos, una capa intermedia acuosa y una capa interna de mucina. Las capas de lágrimas son producidas por las glándulas de Meibomio, glándulas lacrimales, células caliciformes y las células epiteliales de la superficie ocular. La superficie ocular se considera parte de la unidad lacrimal funcional y sus componentes están representados por la glándula lacrimal, el epitelio conjuntival, el epitelio corneal, la película lacrimal y el borde del párpado con las glándulas de meibomio.^{4,8}

La disminución de la producción lagrimal favorece la destrucción del epitelio conjuntival, tanto corneal como bulbar, lo que se define como QCS. Al examen físico se pueden encontrar signos de dilatación de los vasos de la conjuntiva bulbar, inyección pericorneal, irregularidades de la imagen de la córnea y un crecimiento de la glándula lacrimal.^{2,3}

7.1.2 Manifestaciones Orales

La afección de las glándulas salivales menores, favorece a una disminución en la secreción salival resultando en boca seca con una prevalencia de 90%, con lo que incrementa la incidencia de infecciones orales, fragilidad de mucosa y la presencia de caries dentales debido a la pérdida de lubricación, efecto buffer y la capacidad antimicrobiana de la saliva. Las infecciones como candidiasis son comunes, y pueden presentarse como lesiones eritematosas o pseudomembranosas en la mucosa, fisuras en la lengua, atrofia de papilas y queilitis angular.¹⁵

Se puede presentar un crecimiento de las glándulas salivales mayores con una prevalencia de 49%, puede ser asintomático o autolimitado. El aumento persistente de la glándula debe ser seguido con precaución para excluir infección bacteriana o bien el desarrollo de linfoma.⁸

7.2 Sistémicas

Aproximadamente el 25% de paciente con SSp pueden desarrollar manifestaciones extraglandulares de intensidad moderada a severa.

7.2.1 Constitucionales

Pueden ser diversos desde fatiga ocurre hasta en un 70%, fiebre de bajo grado no asociada a infección 6%, y pérdida de peso.^{1,31,33}

7.2.2 Musculoesquelético

Artritis y artralgiás son los principales síntomas musculoesqueléticos identificados en SS. La afección principal consiste en artropatía simétrica, intermitente, no erosiva en un 40%. La artritis es menos común y ocurre en aproximadamente el 16% de los pacientes con y en su mayoría implica articulaciones interfalángicas proximales (35%),

articulaciones metacarpofalángicas (35%) y muñecas (30%). La fibromialgia se presenta en el 20%.^{8,26}

7.2.3 Fenómeno de Raynaud

Afecta a un tercio de las pacientes, se ha reportado una prevalencia de un 13 – 33% de los pacientes con SS primario, usualmente precede a los síntomas sicca por muchos años y está asociado a un incremento en la prevalencia de manifestaciones extraglandulares.^{1,8}

7.2.4 Gastrointestinal

Los pacientes presentan varios grados de dismotilidad esofágica, manifestado principalmente como reflujo gastroesofágico, pero también son propensos a desarrollar reflujo laringofaríngeo, diarrea y estreñimiento, con una prevalencia de 54%. A diferencia del reflujo gastroesofágico clásico, la esofagitis, la sensación de ardor retroesternal o regurgitaciones son raras.^{8,33}

7.2.5 Renal, y Hepático

La afección renal presenta una prevalencia de 0.4%, se puede manifestar predominantemente como enfermedad tubular o glomerular, en el contexto de una vasculitis sistémica secundaria a SSp. La acidosis hipocalémica e hiperclorémica es la manifestación más seria de la disfunción tubular. La glomerulonefritis se asocia comúnmente a crioglobulinemia e hipocomplementemia^{1,8,31}

La afección a hígado presenta una prevalencia de 4%, se puede manifestar con elevación de pruebas de función hepática, anticuerpos antimitocondriales y lesiones histopatológicas de estadio I de cirrosis biliar primaria.^{8,27,31}

7.2.6 Neurológico

La afección a sistema nervioso periférico (SNP) presenta una prevalencia de 2 – 60%. Su principal manifestación es la neuropatía periférica, la cual es secundaria a un daño por vasculitis de la *vasa nervorum*. El daño se debe a vasculitis y perivasculitis en músculos y nervios. Las manifestaciones periféricas pueden ser neuropatía sensitiva atáxica, polineuropatía axonal sensitivo motora, neuralgia del trigémino y neuropatía autonómica.^{8,26}

La afección a sistema nervioso central (SNC) es rara, su prevalencia es de 2 – 20%. Sus manifestaciones son: enfermedad similar a esclerosis múltiple, eventos vasculares cerebrales, mielitis transversa, neuritis óptica o manifestaciones psiquiátricas.^{8,26}

7.2.7 Vascular

Su prevalencia oscila entre el 5–10%. Los pacientes se pueden presentar con vasculitis, la cual es factor de mal pronóstico para una enfermedad más severa, en comparación con pacientes con SS sin vasculitis. Su causa se considera secundaria a un proceso autoinmune favorecido por las células B, las cuales producen anticuerpos contra antígenos SS-A y SS-B, resultando en la formación de inmunocomplejos circulantes.^{13,15}

Su presentación es localizada la cual, a nivel cutáneo, manifestándose como una purpura palpable (vasculitis leucocitoclástica). O sistémica manifestándose una vasculitis sistémica necrotizante, involucrando arterias de pequeño y mediando calibre de varios órganos que se relacionan a la presencia de crioglobulinemia.^{1,8,26}

7.2.8 Linfoma

Los pacientes con SS tienen un riesgo de 10 – 44 veces más que la población general de presentar linfoma, su prevalencia es de 1 – 2 %. Las linfadenopatías aisladas se pueden presentar con una prevalencia de 6%.^{8,27,33}

El linfoma que afecta a pacientes con SS suele ser de origen de células B, a pesar del hecho que la mayoría de las células que infiltran las glándulas salivales son células T. Se presenta clínicamente con linfadenopatía, vasculitis cutánea, afección de nervios periféricos, fiebre, anemia y linfopenia. También suele afectar glándulas salivales y otros órganos como pulmones, riñón o el tracto gastrointestinal.^{8,27}

7.2.9 Cardiopulmonar

La afección pulmonar presenta una prevalencia entre 9 – 75%, se manifiesta con síntomas como disnea de esfuerzo, dolor torácico y tos. La neumonitis intersticial linfocítica, neumonía intersticial no específica y neumonía intersticial usual son las presentaciones más frecuentes, son más prevalentes en mujeres de la sexta década de vida y aumenta 4 veces el riesgo de mortalidad a los 10 años.^{1,8,26,27}

Esto sugiere que relación de los síntomas respiratorios en SSp es común al inicio del diagnóstico y es probable que aumenten con la duración de la enfermedad Estudios recientes continúan apoyando la frecuencia de síntomas respiratorios relacionadas en pacientes con SSp. Bellido-Casado et al informaron en 2011 que de 36 pacientes con SSp, en España el 42% tenía tos y 12% tenía disnea.²²

Como se señaló anteriormente, el hallazgo de enfermedad pulmonar intersticial en SS no es infrecuente 6-70%. La neumonitis intersticial linfocítica (NIL) tiene una asociación clásica con SSp, pero puede no ser el subtipo patológico más común identificado en SSp. Por ejemplo, en una serie japonesa de Los pacientes de Sjögren que se sometieron a una biopsia pulmonar, el 61% de su cohorte tuvo neumopatía intersticial no específica inespecífica (NINE), 12% tenía bronquiolitis, 12% tenía linfoma, 6% tenía amiloidosis, y el 3% tuvo cambios en el patrón de panal de abeja.^{26,27,30}

La prevalencia depende de la población de pacientes estudiado y del método de diagnóstico. en un estudio se encontró en el 79% de los pacientes tuvieron cambios en TCAR (tomografía de alta resolución) sin presentar síntomas, mientras que solo el 11% de los pacientes tuvieron manifestaciones clínicas significativas. Las características en los hallazgos de TCAR son principalmente imágenes en vidrio deslustrado, imágenes reticulares y consolidación raramente patrón en panal de abeja.^{32,33}

La prevalencia e incidencia de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) por SSp son desconocidos, aunque en un estudio, 24 pacientes tenían evidencia de hipertensión pulmonar en un estudio ecocardiográfico de 107 pacientes consecutivos con SSp. La rareza de SSp-HAP a menudo resulta en un retraso para el diagnóstico con la mayoría de los pacientes, presentando una clase funcional avanzada y evidencia de insuficiencia cardíaca derecha. Por lo tanto, las estimaciones de supervivencia son bajas en 73 y 66% a 1 y 3 años, respectivamente.¹⁵

Los casos descritos en la literatura son típicamente mujeres en su tercera y cuarta décadas de vida. Normalmente, SSp precede al diagnóstico de hipertensión pulmonar, pero los dos pueden ocurrir concomitantemente.⁷

Los pacientes con HAP asociada a SSp tenían más probabilidades de presentar fenómeno de Raynaud, vasculitis cutánea y asociación con neumopatía intersticial. No parece haber ninguna correlación entre la gravedad de los síntomas sicca y el grado de hipertensión pulmonar. Los pacientes con SSp-HAP también fueron más frecuentemente antinucleares, anti-Ro / SSA, y autoanticuerpos anti-RNP, así como factor reumatoide positivo e hipergamaglobulinemia.⁵

Dentro de otras manifestaciones cardíacas encontramos de forma global hasta en un 5% de los pacientes con diagnóstico de SSp valvulopatías, miocarditis secundario a infiltración linfocítica, pericarditis, derrame pericárdico y disfunción diastólica, lo cual se encuentra asociado a un peor pronóstico de la enfermedad como es referido anteriormente de ahí la importancia de un abordaje oportuno y tamizaje intencionado de la búsqueda de estas manifestaciones.³⁰

8-Diagnóstico del síndrome de Sjögren primario

8.1 Criterios de clasificación:

La sospecha diagnóstica se inicia con los síntomas de síndrome seco de xeroftalmia y xerostomía. Muchos pacientes no suelen comentar estos síntomas de manera voluntaria durante el interrogatorio, ya que consideran que no son importantes para el médico. El siguiente paso después de identificar estos síntomas es confirmarlos de forma objetiva. Una forma de confirmar la xeroftalmia es mediante la prueba de Schirmer, que es un método para determinar el flujo lagrimal, el cual se realiza colocando un papel de filtro en el tercio medial o lateral del párpado, para posteriormente medir la distancia que la lágrima recorre en un tiempo de 5 minutos, en el papel filtro. Otra forma es mediante la coloración de rosa de bengala, la cual tiñe células dañadas o muertas en la superficie ocular. Los pacientes se suelen referir al oftalmólogo para estas pruebas.¹⁷

La xerostomía se puede corroborar mediante la sialometría, la cual es una prueba para valorar la disminución del flujo salival de las glándulas parótidas y submandibulares. Un flujo salival no estimulado menor o igual a 1.5 ml en 15 minutos cumple el criterio de xerostomía.¹

La biopsia de glándula salival labial es considerada desde hace mucho tiempo como el estándar de oro para el diagnóstico de SS primario. El procedimiento es una cirugía menor en el labio interno, requiriendo extraer 4 o más glándulas salivales menores. La biopsia se considera positiva si el análisis histopatológico muestra uno o más focos de tejido (1 – 4mm² con recuento de más de 50 linfocitos).^{1,7}

En los estudios de laboratorios muchos pacientes con SS primario, pueden presentar anticuerpos antinucleares positivos, con especificidades anti-Ro/SS- A y anti-La/SS-B, y así como factor reumatoide y anti CCP positivos.^{1,4}

En el año 2012 la Alianza Clínica de Colaboración Internacional para Sjögren (por sus siglas en inglés SICCA) propuso una nueva clasificación, siendo revisada por el Colegio Americano de Reumatología, donde se propone un nuevo abordaje que consiste en criterios completamente objetivos, los síntomas subjetivos de xeroftalmia y xerostomía fueron eliminados, así como el estudio objetivo de flujo salival. ^{1,2} Tabla 1

Tabla 1. Criterios de clasificación American-European Consensus Group (AECG) // American Collage of Rheumatology (ACR).

CRITERIOS	AECG 2002	ACR 2012
1	Síntomas oculares: una respuesta positiva a por lo menos una de las siguientes preguntas: ¿Ha tenido a diario, ojos secos, molestos persistentes durante más de 3 meses? ¿Tiene una sensación recurrente de arena o grava en los ojos? ¿Utiliza sustitutos de lágrimas más de 3 veces al día?	
2	Síntomas orales: una respuesta positiva a por lo menos una de las siguientes preguntas: ¿Ha tenido la sensación de sequedad en la boca todos los días durante más de 3 meses? ¿Ha tenido hinchadas de forma recurrente o persistente las glándulas salivales? ¿Con frecuencia se bebe líquidos para ayudar a tragar los alimentos secos?	
3	Signos oculares: Objetivo - Un resultado positivo para al menos una de las dos pruebas siguientes: Prueba I de Schirmer, realizada sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos) Puntuación de Rosa de Bengala u otro marcador de tinte ocular (≥ 4 de acuerdo con sistema de puntuación de van Bijsterveld)	Queratoconjuntivitis <i>sicca</i> con puntuación de tinción ocular ≥ 3
4	Histopatología: en las glándulas	Biopsia labial de

	salivales menores (obtenido a través de la mucosa de apariencia normal) sialoadenitis linfocítica focal, evaluado por un histopatólogo experto, con una puntuación ≥ 1 , definido como número de focos linfocíticos (adyacentes a acinos mucosos de apariencia normal y contenido de más de 50 linfocitos) por 4 mm ² de tejido glandular	glándula salival exhibiendo sialoadenitis linfocítica focal con un Score ≥ 1
5	Participación de la glándula salival: evidencia objetiva de la implicación de las glándulas salivales definido por un resultado positivo para al menos una de las siguientes pruebas diagnósticas: Flujo salival continuo no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 min). Sialografía de la parótida con presencia de sialectasias difusas (puntiforme, cavitarias o patrón destructivo), sin evidencia de obstrucción en los conductos principales. Gammagrafía salival que muestra una absorción retardada, una concentración reducida y / o una excreción retardada del trazador.	
6	Autoanticuerpos: presencia en el suero de los siguientes autoanticuerpos: anticuerpos contra antígenos Ro (SSA) o La (SSB).	Autoanticuerpos: presencia en el suero de los siguientes autoanticuerpos: anticuerpos contra antígenos Ro (SSA) o La (SSB). Factor reumatoide positivo y ANA título $\geq 1: 320$
Reglas de Clasificación		
.	El SSp se diagnostica con la presencia de cualquiera de 4 de los 6 criterios, siempre y cuando incluya el punto 4 (Histopatología) o 6 (serología) positivo	El SSp se diagnostica con la presencia de cualquiera de 2 de los 3 criterios

El American College of Rheumatology (ACR, por sus siglas en inglés) ha desarrollado recientemente en el 2016, nuevos criterios de clasificación que incluyen variables más objetivas que los criterios previos del American-European Consensus Group (AECG,

por sus siglas en inglés) del 2012. Los nuevos criterios propuestos por el ACR difieren de los del AECG en que están enfocados en medidas más objetivas.¹⁸ Tabla 2

Tabla 2. Criterios de clasificación para Síndrome de Sjögren primario American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2016.

Item	Puntos
Glándula salival labial con linfocitos focales Sialoadenitis y puntuación focal de ≥ 1 foco / 4 mm ²	3
Anti-SSA / Ro positivo	3
Puntuación de tinción ocular ≥ 5 (o van Bijsterveld 4) en al menos 1 ojo.	1
Prueba de Schirmer ≤ 5 mm / 5 minutos en al menos 1 ojo	1
Flujo de saliva total no estimulado Velocidad $\leq 0,1$ ml / minuto	1

1.1 Escala de Actividad

La escala de actividad ESSDAI (Índice de Actividad de EULAR para síndrome de Sjögren) es un índice clínico desarrollado por un panel de expertos en SS, para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con complicaciones sistémicas por SS primario. La validez de esta herramienta fue confirmada por una asociación significativa entre todos los dominios incluidos en la escala con la actividad de la enfermedad. Es una herramienta útil para evaluar pronóstico y presenta la ventaja de detectar cambios en la actividad de una manera precisa, en el seguimiento de pacientes con SS. Se señalan únicamente las manifestaciones relacionadas a la enfermedad y se excluyen las manifestaciones crónicas y/o por daño.^{24,25}

El puntaje se obtiene mediante la evaluación del nivel de actividad en cada dominio multiplicado por el peso del dominio. El resultado final se obtiene mediante la suma del resultado de la multiplicación del nivel de actividad por el peso del dominio, de todos los dominios, siendo este puntaje entre 0-123. El puntaje 0 significa “no actividad” y 1-123, “actividad”.^{24,25}

Tabla 3. Índice de Actividad de EULAR para síndrome de Sjögren (ESSDAI)

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Constitucional Excluir fiebre por infecciones y pérdida voluntaria de peso -Fiebre / diaforesis nocturna (4 semanas) -Pérdida de peso (12 semanas)	Ausencia de síntomas / otra causa de los síntomas	0
	Fiebre leve o intermitente (37.5-38.5 °C)/diaforesis nocturna y/o pérdida involuntaria de peso de 5-10 % del peso corporal	3
	Fiebre severa (>38.5 °C)/diaforesis nocturna y/o pérdida involuntaria de peso >10% del peso corporal	6

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Linfadenopatía y linfoma Exclusión de infección (si no existen hallazgos clínicos no es necesario realizar estudios de imagen) -Desorden proliferativo células B de acuerdo a los criterios diagnósticos de OMS 2011	Ausencia de las siguientes características	0
	Linfadenopatía ≥ 1 cm en cualquier región o ≥ 2cm en la región inguinal	4
	Linfadenopatía ≥ 2 cm en cualquier región o ≥ 3 cm en región inguinal y/o esplenomegalia (palpable o imagen)	8
	Presencia de desorden linfoproliferativo de células B (< 6 a meses)	12

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Glandular o Exclusión de litiasis glandular o infección -Descartar otras causas de inflamación glandular (sarcoidosis o IgG 4)	Ausencia de inflamación glandular	0
	Pequeña inflamación glandular con aumento de parótida (≤3 cm) o submandibular limitada (≤2 cm) o inflamación de lagrimal (≤1 cm)	2
	Inflamación glandular mayor aumento de parótida (>3 cm) o submandibular importante (>2 cm) o inflamación lagrimal (>1 cm)	4

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Articular Excluir osteoartritis -Artralgias de tipo inflamatorio -En las últimas 4 semanas -las articulaciones incluidas de acuerdo a DAS28.	Ausencia de compromiso articular reciente	0
	Artralgias en manos, muñecas, tobillos y pies acompañado de rigidez matutina (>30 min)	2
	1-5 (de total de 28 art) sinovitis	4
	≥6 (de total de 28 art) sinovitis	6

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Cutáneo Vasculitis es clasificada de	Ausencia de compromiso cutáneo activo, al momento de evaluación	0
	Eritema multiforme	3

acuerdo a la extensión moderado = <18% área de superficie corporal, actividad severa ≥18% de área superficie corporal	Vasculitis cutánea limitada, incluyendo vasculitis urticarial, púrpura o limitada a los pies y tobillos, o lupus cutáneo subagudo	6
	Vasculitis cutánea difusa, incluyendo vasculitis urticarial, púrpura o úlceras relacionadas a vasculitis	9

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Pulmonar Descartar otras causas: tabaco, biomasa y otros. Síntomas en los últimos 12 meses relacionados con daño	Ausencia de actividad	0
	Tos persistente, con involucro bronquial, no radiográfico o TCAR evidencia de neumopatía intersticial sin disnea y pruebas de función normales	5
	Neumopatía intersticial mostrado en TCAR, con disnea al ejercicio (NHYA II) o pruebas de función pulmonar anormales restrictivas: FVC≥60%	10
	Neumopatía intersticial en TCAR con disnea en reposo (NHYA III, IV) o pruebas de función pulmonar anormal: FVC <60%	15

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Renal No hay actividad si existe presencia de enfermedad renal concomitante. Si existe biopsia la actividad estará basada en características histopatológicas (12 meses)	Ausencia de actividad, proteinuria < 0.5 g/24 horas, no hematuria, no leucocituria, no acidosis.	0
	Acidosis tubular limitada sin falla renal, o involucro renal con proteinuria (entre 0.5 y 1 g/24 horas, y sin hematuria o falla renal.	5
	Acidosis tubular con falla renal, (TFG ≥60 mL/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa o importante infiltrado linfocítico intersticial	10
	Involucro glomerular con proteinuria >1.5 g/24 horas, o hematuria o falla renal (TFG <60 mL/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa o involucro renal relacionado con crioglobulinemia	15

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Muscular Exclusión miopatía por glucocorticoides, estatinas, infecciones, tóxicos.	Ausencia de actividad muscular	0
	Poca actividad de miositis demostrada por EMG, RMG, con debilidad y aumento ≤a 2 veces CK	6
	Actividad moderada demostrado en EMG, RMG, o biopsia o elevación de CK 2 a 4 veces el valor normal	12
	Actividad severa de miositis mostrada en EMG anormal RMG o por biopsia con debilidad muscular ≤3/5 o elevación de CK >4 veces su valor normal.	18

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
SNP El involucro no sea relacionado con la enfermedad	Ausencia de actividad	0
	Polineuropatía puramente sensorial demostrado por estudios de conducción nerviosa	5
	Actividad moderada demostrado por estudio de conducción nerviosa	10

Algunos tipos de neuropatía requieren estudios adicionales Neuropatía proximal desmielinizante: aumento de proteínas a nivel de LCR y/o potenciales evocados sensoriales Neuropatía de pequeña fibra demostrado por biopsia cutánea	axonal sensorial y motor, con déficit motor máximo de 4/5 neuropatía sensorial pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica, presencia de síntomas baja/moderada ataxia, neuropatía desmielinizante inflamatoria, con involucro craneal, periférico excepto neuralgia del trigémino.	
	Actividad alta mostrada por estudios de conducción nerviosa tanto neuropatía axonal motora como sensorial, con déficit motor $\leq 3/5$ involucro de nervios periférico por vasculitis, mononeuritis múltiple, ataxia severa, polineuropatía desmielinizante con disfunción severa, con deficiencia severa $\leq 3/5$ o taxia severa.	15

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Sistema nervioso central 12 meses,	Ausencia de actividad	0
	Actividad moderada involucro de nervios craneales de origen central neuritis óptica, esclerosis múltiple like, con involucro sensorial y cognitivo	10
	Vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular o isquemia transitoria, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica, esclerosis múltiple like con déficit motor	15

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Hematológico, incluidos anemia neutropenia y trombocitopenia excluir otras causas como deficiencia de hierro o Vit B	Ausencia de citopenias autoinmunes	0
	Citopenias autoinmunes neutropenia de 1000 a 1500/mm ³ y/o anemia 10 a 12 g/dL y/o trombocitopenia 100 000 a 150 000/mm ³ o linfopenia 500 a 1000/mm ³	2
	Citopenia de origen autoinmune con neutropenia 500 a 1000/mm ³ y/o anemia 10 a 8 g/dL y/o trombocitopenia 50 000 a 100 000/mm ³ o linfopenia ≤ 500 mm ³	4
	Citopenias de origen autoinmune neutropenia < 500/mm ³ , y/o anemia hemoglobina < 8g/dL y/o trombocitopenia < 50 000/mm ³	6

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Biológico	Ausencia de actividad	0
	Componente clonal hipocomplementemia C4 o C3 o CH50 bajo hipergamaglobulinemia, o IgG alta niveles entre 16 a 20 g/L	1
	Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o incremento reciente de IgG <5 g/L	2

2- Tratamiento

El manejo terapéutico para SS se basa en el tratamiento sintomático de las manifestaciones glandulares y el uso de los fármacos modificadores de la enfermedad para las afecciones sistémicas. El tratamiento sintomático con los substitutos de saliva y gotas oftálmicas es efectivo en controlar y aliviar los síntomas sicca.⁴

2.1 Tratamiento sintomático:

El tratamiento sintomático, tiene beneficios en aliviar las molestias de xeroftalmia y xerostomía, así también puede prevenir complicaciones del síndrome sicca. Un ojo seco no tratado puede resultar en úlceras corneales, vascularizaciones, opacidades y perforaciones, y la xerostomía puede complicarse con caries dentales, candidiasis y enfermedad periodontal.^{4,26}

2.2 Tratamiento tópico de la xeroftalmia

- a) Medidas no farmacológicas: el evitar ambientes secos, con mucho viento, o humo de cigarrillo, lectura prolongada, uso prolongado de la computadora, uso de humidificadores, gafas cerradas, o fármacos que pueden agravar la xeroftalmia como: diuréticos, beta bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos.⁴
- b) Reemplazo de volumen lagrimal: lágrimas artificiales (sin conservantes, soluciones hipotónicas y emulsiones), suero autólogo.⁴
- c) Fármacos tópicos: ciclosporina A, corticoesteroides, y antiinflamatorios no esteroideos.⁴
- d) Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) pueden ser efectivos en aliviar el dolor, pero solo pueden ser utilizados en corto plazo ya que reducen la sensibilidad corneal, predisponiendo a daño corneal.⁴

2.3 Tratamiento tópico de la xerostomía:

- a) Medidas no farmacológicas: incluyendo hidratación adecuada, evitar irritantes (café, alcohol, nicotina), sustitución de fármacos que favorezcan xerostomía, higiene oral meticulosa (uso de flúor, exámenes dentales frecuentes, y tratamiento oportuno de la candida), uso de goma de mascar libre de azúcar.¹
- b) Substitutos de Saliva: (mucina, carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa) como geles lubricantes, colutorios orales, pasta de dientes.²⁰

2.4 Fármacos sistémicos para los síntomas sicca

Los secretagogos están indicados en pacientes con SS severo que poseen sequedad y con función residual de glándula exocrinas. Pilocarpina y cevimeline que son agonistas de los receptores muscarínicos, han sido utilizados para la xerostomía como la xeroftalmia según estudios aleatorizados controlados, demostrando sus beneficios en los rangos de flujo de saliva y en las pruebas oculares. Cevimeline aprobada en el tratamiento de sequedad oral y ocular según la FDA. Como efectos secundarios en estos fármacos se incluyen diaforesis, poliuria, y rubor. Agentes mucolíticos como la N-acetilcisteína han sido utilizados para la xerostomía, aunque no existe evidencia sustanciosa.⁴

2.5 Fármacos modificadores de la enfermedad

La mayoría de fármacos utilizados actualmente en el manejo de las enfermedades autoinmunes, son utilizados también en SS, en orden de favorecer los síntomas sicca y modificar las vías inflamatorias involucradas en la progresión de la enfermedad.²⁰

a. Corticoesteroides:

Pocos estudios respaldan el uso de corticoesteroides orales en pacientes con SS. A dosis altas disminuyen el proceso inflamatorio inmune en la glándula salival y lacrimal, pero no existe evidencia que mejoren los flujos salivales ni lacrimales. El uso a dosis altas deberá ser evitado para disminuir el riesgo de efectos secundarios. Estos son más utilizados en pacientes con manifestaciones extraglandulares.⁴

b. Antimaláricos:

Mejoran los síntomas sicca y los síntomas constitucionales como la fatiga y las artralgias. La hidroxicloroquina mejora los flujos salivales inhibiendo la colinesterasa glandular, disminuye los índices de inflamación como la velocidad de sedimentación globular y proteína c reactiva y otras anomalías inmunológicas como la y globulina, IgG, IgM, factor reumatoide, Anti SSa-Ro y anti SSb-La.⁴

Además, la hidroxicloroquina tiene propiedades antineoplásicas, previene la mutación en células con un rango mitótico elevado y mejora los mecanismos celulares de protección y reparación del ADN. Esto es importante ya que los pacientes con SS tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma que la población general.⁸

c. Inmunosupresores:

Inmunosupresores como la Ciclosporina A, azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetil y leflunomida han sido utilizados de forma empírica en SS. Existen pocos estudios, con baja evidencia. Estos fármacos han sido utilizados en el manejo de las manifestaciones extra glandulares.⁶

d. Fármacos biológicos:

No existen fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de SS, sin embargo, han existido publicaciones que encontraron beneficio terapéutico en ciertos fármacos: como lo son los anti-TNF, (infiximab, etanercept), anti CD20 y anti CD22.⁴

Rituximab se ha utilizado en casos reportados de complicaciones de SS con linfoma, con efectos beneficiosos en complicaciones sistémicas y en la xerostomía, mejorando la estimulación de flujo de saliva.¹⁹

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SSp representa un problema para la salud pública, ya que es la 2da causa de enfermedad autoinmune más frecuente y puede llegar a afectar la calidad de vida por el impacto en los diferentes órganos y sistemas.

III. JUSTIFICACION

El diagnóstico de actividad extraglandular del SSp generalmente depende de la evaluación clínica aunado a métodos paraclínicos en caso de ser necesario, la afección cardiopulmonar tiene un impacto en la morbimortalidad del SSp, la identificación temprana por imagen de manifestaciones cardiopulmonares en pacientes asintomáticos y asintomáticos, debe realizarse por su alta prevalencia y así otorgar tratamiento temprano en busca de mejoría y evitar complicaciones y mortalidad asociada a estas manifestaciones.

IV. OBJETIVOS

a. Objetivo primario

Evaluar la presentación de manifestaciones cardiopulmonares por medio de estudios de imagen en pacientes sintomáticos y asintomáticos con Síndrome de Sjögren primario.

b. Objetivos secundarios

Determinar la frecuencia de presentación de manifestaciones cardiopulmonares en paciente con síndrome de Sjögren primario del Hospital Juárez de México.

V. METODOLOGIA

1. Tipo de Estudio

Observacional, Descriptivo, Retrolectivo, Transversal

1. Lugar

Servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México

2. Período

De agosto del 2017 a julio del 2018

3. Criterios de Selección de la Muestra

3.1 Criterios de Inclusión

3.1.1 Edad \geq 18 años.

3.1.2 Mujeres

3.1.3 Pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Juárez de México

3.1.4 Diagnóstico de SSp, acorde a los criterios ACR/EULAR 2002/ ACR 2012 // ACR/EULAR 2016

3.1.5 Firma del consentimiento informado.

3.2 Criterios de no inclusión

3.2.1 Embarazo

3.2.2 Neoplasia activa

3.2.3 Infección

3.2.4 Tabaquismo

3.2.5 Otra enfermedad autoinmune

3.3 Criterios de eliminación

3.3.1 Retiro del consentimiento informado

4. Consideraciones éticas

4.1 Investigación de riesgo mínimo.

4.2 Fue sometida a comités de investigación y ética.

5. Procedimiento



Paso 1: Identificación de Pacientes

Se realizó una revisión de las hojas diarias de la consulta externa del servicio de Reumatología para identificar los pacientes con diagnóstico de SS primario. Se obtuvo un listado de pacientes con nombre y número de expediente, se revisó cada expediente para verificar criterios de clasificación y obtener número telefónico.

Paso 2: Firma de consentimiento informado

Se solicitó vía telefónica a los pacientes con SSp seleccionados, su colaboración, se les explicó el objetivo del estudio y los beneficios obtenidos así como los riesgos. Se citaron a los pacientes que aceptaron participar para el llenado y firma del consentimiento informado. Véase anexo 1.

Paso 3: cuestionario de sintomatología

Posterior a la firma de consentimiento informado se determinó la sintomatología realizando un cuestionario basado en los datos de la herramienta ESSDAI. Anexo 2

Paso 4: Realización de Tomografía de tórax de alta resolución y ecocardiograma

Se realizó una búsqueda en el sistema digital en el archivo de cada paciente a quienes no contaban con tomografía de tórax de alta resolución se le fue solicitada en el servicio de radiología, se asignaron fechas para acudir al servicio de ecocardiograma del Hospital Juárez de México donde se realizaron todos los ecocardiogramas por el mismo operador.

Paso 5: Análisis de TCAR

Se observaron todas las tomografías de los 20 pacientes incluidos, junto con el servicio de neumología, se clasificaron de acuerdo a las características halladas y lo establecido en la literatura en cuanto a nomenclatura.

Paso 6: Análisis Estadístico

Se realizó el análisis estadístico en el programa IBM SPSS statistics 22, se calculó la estadística descriptiva de las variables edad, sintomatología, hallazgos en TCAR análisis de correlación se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman para determinar la correlación entre la presencia de sintomatología y alteraciones por imagen.

6.1 Definición de Variables

Independiente	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual
Síndrome de Sjögren	Cualitativa dicotómica nominal	Ausencia	Sin criterios de SS
		Presencia	Con criterios de clasificación de SS
Dependiente	Tipo	Unidad de medida	Definición conceptual
Manifestaciones cardiopulmonares	Cualitativa Dicotómica Nominal	Ausencia o presencia	<p>Diagnóstico por TCAR de:</p> <ul style="list-style-type: none"> --NINE --NIU --BF --NIL - NOC - Pleuritis - Derrame pleural - Nódulos pulmonares - Bronquiectasias No clasificable <p>Diagnostico por Ecocardiograma de: HAP</p>
Síntomas	Cualitativa Dicotómica Nominal	Ausencia o presencia	Tos Disnea

VI. RESULTADOS

La estadística descriptiva de los 20 pacientes incluidos en el estudio se presenta en la tabla 4 para la variable edad.

Tabla 4. Estadística descriptiva de la variable edad de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	20	32	78	58.85	12.274
N válido (por lista)	20				

La distribución de las variables se determinó mediante asimetría y curtosis. La variable edad presentó distribución libre (Fig. 1).

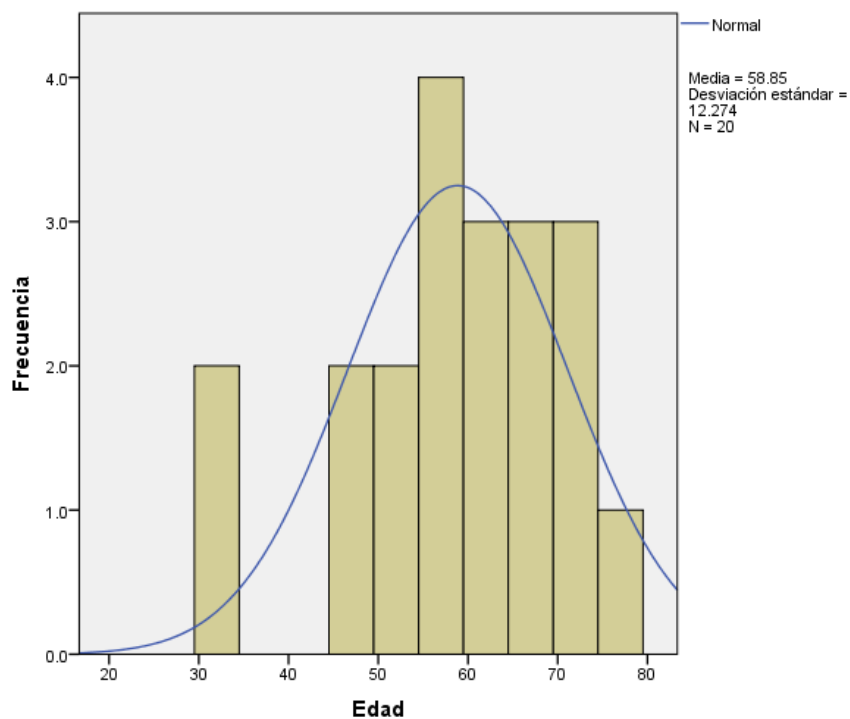


Figura 1. Histograma de frecuencias y distribución de la variable edad (años) de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario

Tabla 5: Tabla de frecuencia de la variable Síntomas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	10	50.0	50.0	50.0
	disnea	7	35.0	35.0	85.0
	tos	3	15.0	15.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Tabla 6: Tablas de frecuencia de la variable Manifestaciones Cardiopulmonares

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	normal	5	25.0	25.0	25.0
	NINE	1	5.0	5.0	30.0
	NIL	5	25.0	25.0	55.0
	BF	1	5.0	5.0	60.0
	No clasificable	8	40.0	40.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

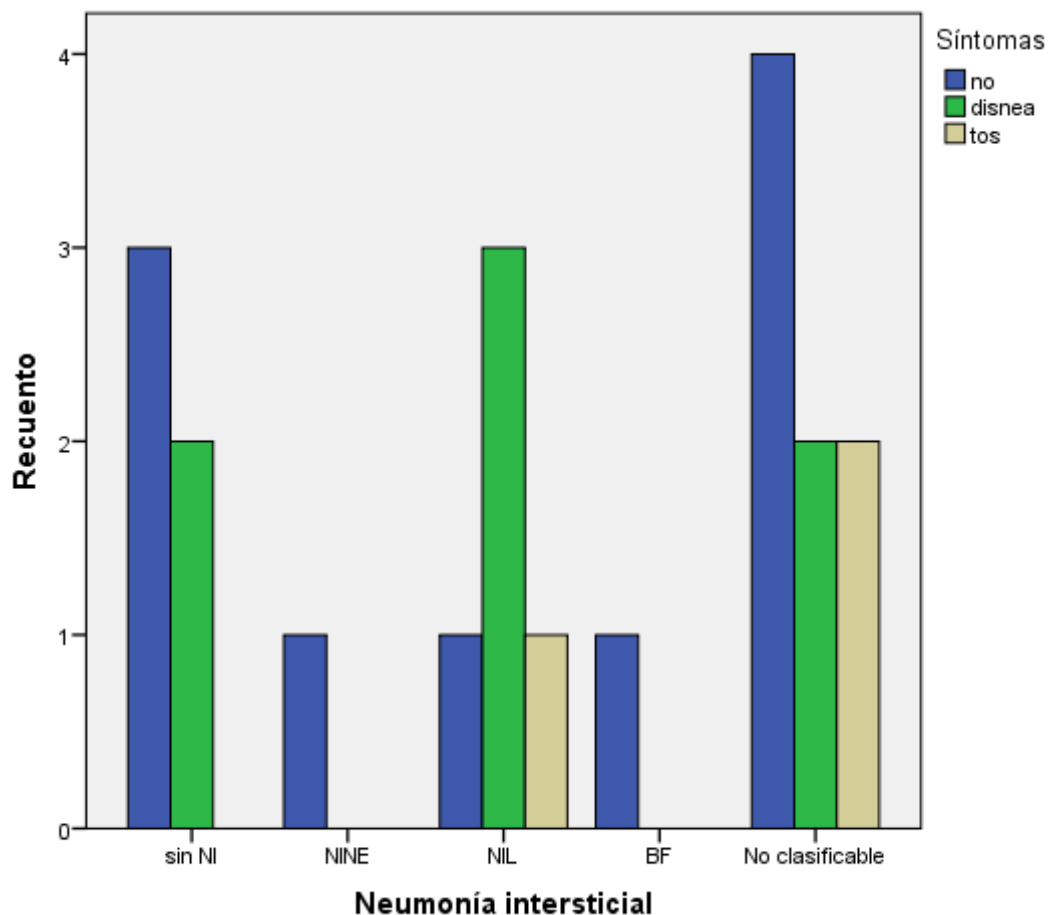
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HAP	7	35.0	35.0	35.0
	no HAP	13	65.0	65.0	100.0
	Total	20	100.0	100.0	

Se encontró presencia de sintomatología en el 50 % de las pacientes estudiadas 35 % en forma de disnea y 15 %. De las manifestaciones cardiopulmonares halladas en forma de neumonía intersticial 7 pacientes 35% la mas frecuente Neumonía intersticial linfoidea, seguido de neumonía intersticial no especifica y bronquiolititis folicular, 40% presentaron cambios a nivel de la tomografía de alta resolución sin embargo no clasificables dentro de las neumonías intersticiales de estas los principales cambios son la presencia de

bronquiectasias en diferentes regiones, la presencia de cambios en la tomografía de tórax de alta resolución en total fue del 75% del total de las pacientes. En cuanto a la presencia de hipertensión arterial pulmonar se encontró en 35% de las pacientes siendo ligera en todos los casos solo una moderada.

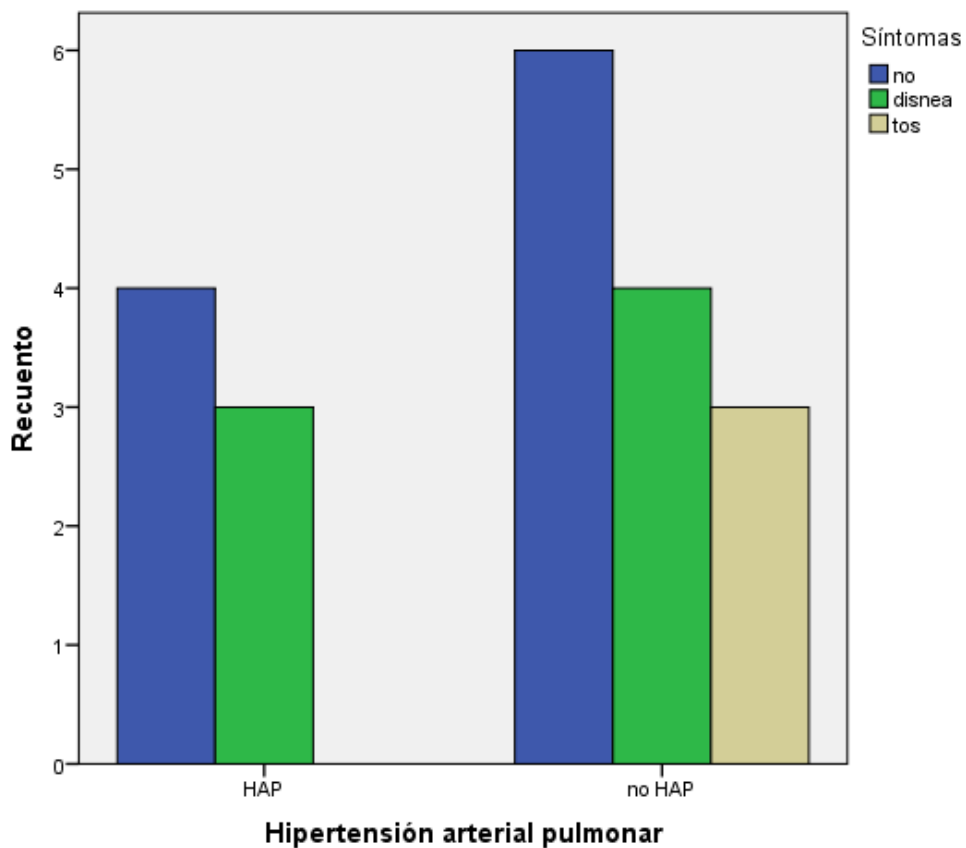
El análisis de correlación se determinó mediante el coeficiente de correlación de Spearman. No se demostró correlación positiva entre la presencia de síntomas y neumonía intersticial (NI) ($r = 0.135$, $p = 0.124$) (figura 2) y para presencia de síntomas e hipertensión arterial pulmonar ($r = 0.224$, $p = 0.189$) (figura 3).

Figura 2. Grafico de tabla cruzada de sintomatología y neumonía intersticial



No se demostró correlación entre sintomatología y presencia de alteraciones en la tomografía de tórax de alta resolución en forma de NI coeficiente de relación de Spearman ($r = 0.135$, $p = 0.124$).

Figura 3: Grafico de tabla cruzada de sintomatología e Hipertensión arterial pulmonar



No se demostró presencia de correlación de sintomatología y presencia de hipertensión arterial pulmonar coeficiente de relación de Spearman ($r = 0.224$, $p = 0.189$).

VII. DISCUSION

El SSp es la segunda enfermedad autoinmune más prevalentes después de la artritis reumatoide.

La población más afectada se encuentra entre la 5ta y 6ta décadas de vida lo que es muy similar a lo que se evidenció en esta investigación siendo la media de edad de 58 años.

La población más afectada por SSp suelen ser las mujeres por ello la decisión de incluir solo este grupo de pacientes.

Se han descrito prevalencias de enfermedad pulmonar en enfermos de SSp que varían entre el 9 y el 75%, dependiendo de los criterios y de los métodos usados para el diagnóstico.

En este estudio no se encontró una relación entre la presencia de sintomatología tos y disnea, y la presencia de cambios en estudios de imagen siendo más notorio a nivel de tomografía de alta resolución, encontrando alteraciones en un 75% de los casos, siendo la afección principal a nivel de la vía aérea en forma de bronquiectasias 40%.

Se NI en 35% de los casos en primer lugar neumonía intersticial linfoidea 25%, cabe destacar que el estándar para la realización de esta diagnostico es por medio de histopatología sin embargo al encontrar los hallazgos clásicos que son los quistes en parénquima pulmonar se supone dicho diagnóstico, seguido de neumonía intersticial no especifica y bronquiolitis folicular.

Solo 8 pacientes de los 15 con alteración en TCAR presentaron sintomatología de la principal fue disnea en un 25% y 15% tos.

Los síntomas de tos y disnea parecen ser muy comunes en series no seleccionadas de pacientes con SSp. Por ejemplo, en un estudio del 1985, Constantopoulos et al presentaron 36 pacientes con SSp aplicando cuestionarios de síntomas cardiorrespiratorios y descubrió que el 50% tenía tos y el 28% se quejaba de disnea. En una serie más grande de 100 pacientes consecutivos con SSp en el Reino Unido, el 43% tenía síntomas respiratorios, en una evaluación a los 6 meses del diagnóstico de SSp. Curiosamente, cuando se realizó un seguimiento 4 años después, el 57% de los pacientes tuvo síntomas.²⁹

La prevalencia e incidencia de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) por SSp son desconocidos, aunque en un estudio, 24 pacientes tenían evidencia de hipertensión pulmonar en un estudio ecocardiográfico de 107 pacientes consecutivos con SSp. La rareza de SSp-HAP a menudo resulta en un retraso para el diagnóstico con la mayoría de los pacientes, presentando una clase funcional avanzada y evidencia de insuficiencia cardíaca derecha. Por lo tanto, las estimaciones de supervivencia son bajas en 73 y 66% a 1 y 3 años, respectivamente.^{30,31}

En este estudio se encontró solo en 7 pacientes presencia de HAP siendo ligera en todos los casos, se relacionó el síntoma de disnea en 2 pacientes únicamente.

La importancia de esta investigación es que no existe relación entre la sintomatología y la presencia de alteraciones en los estudios de imagen, por lo que está justificada la

búsqueda intencionada de estas alteraciones en todos los pacientes con el diagnóstico de síndrome Sjögren primario.

VIII. CONCLUSIONES

Las manifestaciones cardiopulmonares en el síndrome de Sjögren primario tienen una prevalencia importante así mismo son uno de los factores que infieren mal pronóstico por aumento de la morbi-mortalidad, si bien, se pueden encontrar síntomas como tos y disnea que pueden no estar asociados a la presencia de cambios en imagen, por lo que es imperativo realizar una búsqueda intencionada de las manifestaciones sobre todo a nivel pulmonar ya que su presencia es alta en un 75% como demostró este estudio, y así contar con un diagnóstico temprano para instaurar tratamiento temprano y vigilar dicha manifestación, para mejorar la calidad de vida de los pacientes y favorecer el pronóstico.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I. Novel aspects of Sjögren's Syndrome in 2012. *Bio Med Central Medicine* 2013;11:93
2. Both Tim, Dalm Virgil, Van Hagen P. Martin, Van Daele Paul AL. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J. Med. Sci.* 2017; Volumen 14: 191-200.
3. Brito-Zerón Pilar, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert review of Clinical Immunology.* 2016; 1-20.
4. Fox RI, et al. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; Volumen 366: 321–331.
5. Reksten Tove R, Jonsson Malin V. Sjögren's Syndrome An Update on Epidemiology and Current Insights on Pathophysiology. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2014. Volumen 26: 1-12.
6. Shiboski Caroline, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology.* 2016. Volumen 00: 1-11.
7. Corominas H, Figuls R, Riera M. Síndrome de Sjögren. *Reumatol Clin* 2008;4 Supl 1:S22 – 7.
8. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, Nelson JD, Nichols KK, Pflugfelder SC, Tanzer JM, Asbell P, Hammitt K, Jacobs DS. Clinical guidelines for management of dry eye associated with sjögren disease. *THE OCULAR SURFACE* 2015;13(2):118-132.
9. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev* 2012;11:281–87
10. Larche J. A short review of the pathogenesis of Sjögren's syndrome *Autoimmun Rev* 2006;5:132 –35
11. Mavragani C, Moutsopoulos H. The Geoepidemiology of Sjögren Syndrome *Autoimmun Rev* 2010;10: A305 -10
12. Hansen A, Lipsky P, Dörner T. Immunopathogenesis of primary Sjögren's syndrome: implications of disease management an therapy *Curr Op Rheum* 2005;17: 558 – 65.
13. Yamamoto K. Pathogenesis of Sjögren syndrome *Autoimmun Rev* 2003;2: 13 -18
14. Moriyama M, Hayashida J, Ohyama Y. Cytokine/chemokine profiles contribute to understanding the pathogenesis and diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Clin*

- and Exp Immunol 2006;169: 17 – 26.
15. Bikker A, Van W, Kruize A. Increased expression of Interleukin – 7 in the Labial Salivary glands of patients with primary Sjögren syndrome correlates with increased inflammation. Arthritis & Rheum 2010;62: 969 – 77.
 16. De Paiva C, Chotikavanich S, Pangelinan S. IL – 17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. Mucosal Immunol 2009;2: 243 – 53.
 17. Jun-O J, Yu Q. T Cell – associated cytokines in the pathogenesis of Sjögren's Syndrome J Clin Cell Immunol 2013;9:1 – 14
 18. Mariette X, Gottenber J. Pathogenesis of Sjögren syndrome and therapeutic consequences. Curr Op Rheum 2010;22: 471 – 77.
 19. Yeop L, Jung H, Min N. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjögren Syndrome dry eye patients and non Sjögren Syndrome dry eye patients. Am J Ophthalmol 2013;156:247 – 53.
 20. Lenopoli S, Carson S. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's Syndrome. Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 2014;26: 91 - 99
 21. Ramos – Casals M, Brito – Zeron P, Bové A. Sjögren's Syndrome: beyond sicca involvement. Autoimmun Dis 2011;5: 45 – 65.
 22. Seror R, Theander E, Bootsma H. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome: A comprehensive review. J Autoimmun 2013;10:1 – 6
 23. Seror R, Ravaud P, Bowman S, Baron G. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren syndrome. Ann Rheum Dis 2010;69:1
 24. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. RMD Open 2015;1:e000022.
 25. Roland Jonsson, Petra Vogelsang, Roman Volchenkov, Alexander Espinosa, Marie Wahren-Herlenius, The complexity of Sjögren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis Immunology Letters 2011;145:1– 9
 26. Thomas B, Baskaran S, Dinesh K, Ella AK, Connective TissueDisease Associated Interstitial Pneumonia and Idiopathic Interstitial Pneumonia: Similarity and Difference Semin Ultrasound CT MRI 2014;35:29-38.
 27. Maryl Kreider, Kristin Highland, Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome Semin Respir Crit Care Med 2014;35:255–264.

28. Thomas Flament, Adrien Bigot, Benjamin Chaigne, Helene Henique, Elisabeth Diot. Pulmonary manifestations of Sjögren's Síndrome Eur Respir Rev 2016; 25: 110–123
29. Sun Fei, et al. Association studies of TNFSF4, TNFAIP3 and FAM167A-BLK polymorphisms with primary Sjogren's syndrome in Han Chinese. Journal of Human Genetics. 2013; Volumen 58: 475–479.
30. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjogren syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2014; 35: 255-64.
31. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjogren's syndrome: radiographic and CT findings. Br J Radiol. 2003; 76: 880-4.
32. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 632-8.
33. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. Chest. 2006; 130: 1489-95.
34. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. The European respiratory journal. 2005; 25: 528-33.
35. Nanki N, Fujita J, Yamaji Y, Maeda H, Kurose T, Kaji M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. Internal medicine. 2002; 41: 867-70.
36. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM Connective tissue disease associated interstitial lung disease: a call for clarification. Chest 2010;138:251–256
37. Vij R, Noth I, Strek ME Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. Chest 2011;140:1292–1299
38. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir 2015;46:976–987
39. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. J Rheumatol 2011;38:3-8
40. Kruszka P, O'brian R. Diagnosis and management of Sjögren Syndrome. Am Fam

Physician 2009;79(6):465-70, 72.

41. Whitcher J, Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome international registry. *Am J Ophthalmol.* 2010;149: 405-15.



“Asociación de las manifestaciones cardiopulmonares, sintomáticas y asintomáticas con alteraciones en imagen en pacientes con síndrome Sjögren primario” HJM 0378/17-R

“Asociación de neumopatía intersticial con la presencia de anticuerpos anti-Ro en pacientes con Síndrome de Sjögren primario en el Hospital Juárez de México” HJM0311/17-R

“Evaluación de variantes genéticas de TNFAIP3 y la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mexicanos” HJM 0323/17-R

“Evaluación de variantes genéticas de PTPN22 y susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mexicanos” HJM 0400/18-R

“Relación de los HLA Clase I y II con la susceptibilidad de presentar Síndrome de Sjögren Primario en pacientes mestizos mexicanos” HJM 0337/17-R

FORMATO GENERAL

APLICABLE EN TODOS LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE INVESTIGACIÓN QUE SE LLEVARÁN A CABO EN HUMANOS DENTRO DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO Y CON RIESGO MÍNIMO O MAYOR AL MÍNIMO

ESTE FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO SOLO ES UNA BASE PARA LOS REQUISITOS QUE DEBE CONTENER EL MISMO, DEBE RETIRAR LAS RECOMENDACIONES QUE PARA SU LLENADO SE DAN EN CADA PUNTO MARCADOS ENTRE () Y ELIMINAR LOS ESPACIOS EN BLANCO, RECUERDE QUE CUANDO SON ESTUDIOS PROSPECTIVOS LONGITUDINALES EL SUJETO SE DEBE QUEDAR CON UNA COPIA DEL MISMO PUEDE SER EDITADO DE ACUERDO A LAS NECESIDADES DE CADA PROYECTO SIN RETIRAR LOS PUNTOS QUE ESTEN CON **

ES INDISPENSABLE QUE SEA LLENADO CON LENGUAJE CLARO NO MÉDICO Y SENCILLO, DEBE CONSIDERAR QUE SOLO SERÁ VALIDO CON SELLO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Investigador principal: Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos

**Teléfono 57477560 **Dirección Avenida Instituto Politécnico Nacional 5160 colonia Magdalena de las Salinas

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Consulta externa servicio de reumatología, Hospital Juárez de México

**Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado.

Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

****1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

Incrementar el conocimiento del “Síndrome de Sjogren”, para mejorar las pruebas de detección de actividad de la enfermedad y brindar tratamiento temprano.

****2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos Evaluar la relación entre los valores de marcadores de inflamación en lágrima, saliva y sangre y la actividad de la enfermedad.

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la composición de la lágrima, saliva y sangres es diferente a la de las personas sanas.

Con este estudio conocerá de manera clara la posible diferencia de los marcadores de inflamación a estudiar entre las personas con y sin el síndrome.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido si los marcadores de inflamación estudiados son útiles para la determinar actividad de la enfermedad.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos; revisión clínica, ecocardiograma y toma de muestras de lágrima, saliva y sangre.

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Este estudio consta de las siguientes fases en el mismo día: Interrogatorio, exploración física y toma de muestras de lágrima, saliva y sangre.

Posterior a la toma de muestras se puede presentar *dolor en ojo y sitio de punción, mareo o se puede llegar a formar un moretón en el área de punción.*

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o eIM. en C. Reynaldo Sánchez

Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Dra. Rosa Elda Barbosa Cobos _____

Firma del investigador Fecha

****7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del protocolo:

Investigador principal: _____

Sede donde se realizará el estudio: _____

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:
(Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

_____.

4.- Correo electrónico _____

5.- Domicilio

Calle no. Colonia

Delegación o Municipio Ciudad o Estado

6.- Fecha de nacimiento_/_/_/_/_/_ Lugar de nacimiento

dd mm aaaa

estado

7.- Escolaridad: ninguna () preescolar () primaria () secundaria () bachillerato () licenciatura ()

0 1 2 3 4 5

II. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

8.- Lugar de nacimiento:

padre _____ madre _____

Estado	si	no
Síndrome de Sjögren primario		
Artritis reumatoide		
Lupus eritematoso sistémico		

estado	si	no
Síndrome de Sjögren primario		
Artritis reumatoide		
Lupus eritematoso sistémico		

abuelo paterno _____ abuela paterna-

Estado	si	no
Síndrome de Sjögren primario		
Artritis reumatoide		
Lupus eritematoso sistémico		

estado	si	no
Síndrome de Sjögren primario		
Artritis reumatoide		
Lupus eritematoso sistémico		

materna _____ abuelo materno _____ abuela _____

	estado	
	si	no
Síndrome de Sjögren primario		
Artritis reumatoide		
Lupus eritematoso sistémico		

	estado	
	si	no
Síndrome de Sjögren primario		
Artritis reumatoide		
Lupus eritematoso sistémico		

Hermano (a)	si	no
Síndrome de Sjögren primario		
Artritis reumatoide		
Lupus eritematoso sistémico		

III.ANTECEDENTES PERSONALES

9.-Tabaquismo en los últimos 20 años Si () No ()

Si la respuesta fue "Si": Índice tabáquico (cigarrillos al día X número de años/20) _____

	Si	No
Infección activa		
Diabetes mellitus tipo 2		
Hipertensión Arterial Sistémica		
Hipotiroidismo		
Hipertiroidismo		
Dislipidemias		

IV. MEDICACIÓN ACTUAL

10.-Tratamiento local

	Si	No
Ocular		
Oral		
Vaginal		
Piel		

11.-Tratamiento sistémico:

	Si	No
Tratamiento sistémico sintomático de mucosas (pilocarpina o cevimeline)		
Tratamiento sistémico sintomático musculoesquelético AINE		
HCQ en el transcurso de la enfermedad		
MTX en el transcurso de la enfermedad		
RTX en el transcurso de la enfermedad		
CYC en el transcurso de la enfermedad		
MMF en el transcurso de la enfermedad		
CYA en el transcurso de la enfermedad		
GC en el transcurso de la enfermedad		

V. SINTOMATOLOGÍA EN EL TRANCURSO DE LA ENFERMEDAD

	Si	No
¿Tiene o tuvo usted: ojo seco molesto a diario y persistente desde hace más de 3 meses?		
¿Tiene o tuvo usted: sensación recurrente de arenilla o tierra en el ojo?		
¿Usa o uso usted lágrimas artificiales más de 3 veces al día?		
¿Tiene o tuvo usted: sensación diaria de boca seca desde hace más de 3 meses?		
¿Tiene o tuvo usted: inflamación persistente o recurrente de las glándulas salivales?		
¿Bebe o bebía líquidos con frecuencia para ayudar a tragar alimentos secos?		

Síntomatología en el transcurso de la enfermedad	no	Si		
		Al inicio	Últimos 3 meses	Posterior a inicio y antes de los 3 meses
2 o más episodios de fiebre sin explicación				
Diaforesis nocturna				
Pérdida de peso mayor a 1 Kg sin explicación				
Fatiga sin explicación				
Alteraciones en la visión (vista doble) (amaurosis)				
Sensación de adormecimiento de la mitad del cuerpo				
Alteraciones en la sensibilidad de miembros superiores e inferiores				
Fenómeno de Raynaud				
Tos no productiva				
Tos productiva				
Sensación de falta de aire				
Infección de vías respiratorias de repetición/Más de 3 infecciones de vías respiratorias en el año				
Sequedad mucosa nasal				
Sequedad mucosa vaginal				
Sensación resequedad piel				
Inflamación del músculo no ortopédico				
Dolor muscular persistente no ortopédico				
Lesión cutánea eritematosa, púrpura, macular				
Dolor articular no ortopédico				

Inflamación articular no ortopédica				
-------------------------------------	--	--	--	--

VI. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

12.- Peso _____ kg Talla _____ m Perímetro Abdominal _____ cm TA _____ mmHg

Dominio	Descripción	Nivel de actividad	X
Constitucional Excluir fiebre por infecciones y pérdida voluntaria de peso -Fiebre / diaforesis nocturna (4 semanas) -Pérdida de peso (12 semanas)	Ausencia de síntomas / otra causa de los síntomas	0	
	Fiebre leve o intermitente (37.5-38.5 °C)/diaforesis nocturna y/o pérdida involuntaria de peso de 5-10 % del peso corporal	3	
	Fiebre severa (>38.5 °C)/diaforesis nocturna y/o pérdida involuntaria de peso >10% del peso corporal	6	

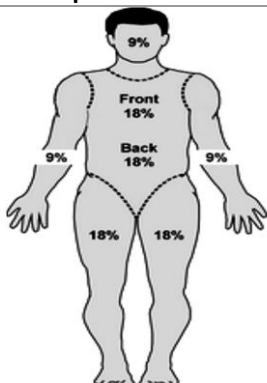
Dominio	Descripción	Nivel de actividad	X
Linfadenopatía y linfoma Exclusión de infección (si no existen hallazgos clínicos no es necesario realizar estudios de imagen) -Desorden proliferativo células B de acuerdo a los criterios diagnósticos de OMS 2011	Ausencia de las siguientes características	0	
	Linfadenopatía \geq 1 cm en cualquier región o \geq 2cm en la región inguinal	4	
	Linfadenopatía \geq 2 cm en cualquier región o \geq 3 cm en región inguinal y/o esplenomegalia (palpable o imagen)	8	
	Presencia de desorden linfoproliferativo de células B (< 6 a meses)	12	

Dominio	Descripción	Nivel de actividad	X
Glandular o Exclusión de litiasis glandular o infección -Descartar otras causas de inflamación glandular (sarcoïdosis o IgG 4)	Ausencia de inflamación glandular	0	
	Pequeña inflamación glandular con aumento de parótida (\leq 3 cm) o submandibular limitada (\leq 2 cm) o inflamación de lagrimal (\leq 1 cm)	2	
	Inflamación glandular mayor aumento de parótida (>3 cm) o submandibular importante (>2 cm) o inflamación lagrimal (>1 cm)	4	

Dominio	Descripción	Nivel de actividad	x
Articular Excluir osteoartritis -Artralgias de tipo inflamatorio -En las últimas 4 semanas -las articulaciones incluidas	Ausencia de compromiso articular reciente	0	
	Artralgias en manos, muñecas, tobillos y pies acompañado de rigidez matutina (>30 min)	2	
	1-5 (de total de 28 art) sinovitis	4	
	\geq 6 (de total de 28 art) sinovitis	6	

de acuerdo a DAS28.			
---------------------	--	--	--

Dominio	Descripción	Nivel de actividad	x
Cutáneo Vasculitis es clasificada de acuerdo a la extensión moderado = <18% área de superficie corporal, actividad severa ≥18% de área superficie corporal	Ausencia de compromiso cutáneo activo, al momento de evaluación	0	
	Eritema multiforme	3	
	Vasculitis cutánea limitada, incluyendo vasculitis urticarial, púrpura o limitada a los pies y tobillos, o lupus cutáneo subagudo	6	
	Vasculitis cutánea difusa, incluyendo vasculitis urticarial, púrpura o difusa o úlceras relacionadas a vasculitis	9	



Dominio	Descripción	Nivel de actividad	x
Pulmonar Descartar otras causas: tabaco, biomasa y otros. Síntomas en los últimos 12 meses relacionados con daño	Ausencia de actividad	0	
	Tos persistente, con involucro bronquial, no radiográfico o TCAR evidencia de neumatía intersticial sin disnea y pruebas de función normales	5	
	Neumatía intersticial mostrado en TCAR, con disnea al ejercicio (NHYA II) o pruebas de función pulmonar anormales restrictivas: FVC ≥60%	10	
	Neumatía intersticial en TCAR con disnea en reposo (NHYA III, IV) o pruebas de función pulmonar anormal: FVC <60%	15	

Dominio	Descripción	Nivel de actividad	x
Renal No hay actividad si existe presencia de enfermedad renal concomitante. Si existe biopsia la actividad estará basada en características histopatológicas (12 meses)	Ausencia de actividad, proteinuria < 0.5 g/24 horas, no hematuria, no leucocituria, no acidosis.	0	
	Acidosis tubular limitada sin falla renal, o involucro renal con proteinuria (entre 0.5 y 1 g/24 horas, y sin hematuria o falla renal.	5	
	Acidosis tubular con falla renal, (TFG ≥60 mL/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa o importante infiltrado linfocítico intersticial	10	
	Involucro glomerular con proteinuria >1.5 g/24 horas, o hematuria o falla renal (TFG <60 mL/min) o evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa o involucro renal relacionado con crioglobulinemia	15	

Dominio	Descripción	Nivel de	
---------	-------------	----------	--

		actividad	
Muscular Exclusión miopatía por glucocorticoides, estatinas, infecciones, tóxicos.	Ausencia de actividad muscular	0	
	Poca actividad de miositis demostrada por EMG, RMG, con debilidad y aumento \leq 2 veces CK	6	
	Actividad moderada demostrado en EMG, RMG, o biopsia o elevación de CK 2 a 4 veces el valor normal	12	
	Actividad severa de miositis mostrada en EMG anormal RMG o por biopsia con debilidad muscular \leq 3/5 o elevación de CK >4 veces su valor normal.	18	

Dominio	Descripción	Nivel de actividad	
SNP El involucro no sea relacionado con la enfermedad Algunos tipos de neuropatía requieren estudios adicionales Neuropatía proximal desmielinizante: aumento de proteínas a nivel de LCR y/o potenciales evocados sensoriales Neuropatía de pequeña fibra demostrado por biopsia cutánea	Ausencia de actividad	0	
	Polineuropatía puramente sensorial demostrado por estudios de conducción nerviosa	5	
	Actividad moderada demostrado por estudio de conducción nerviosa axonal sensorial y motor, con déficit motor máximo de 4/5 neuropatía sensorial pura con presencia de vasculitis crioglobulinemica, presencia de síntomas baja/moderada ataxia, neuropatía desmielinizante inflamatoria, con involucro craneal, periférico excepto neuralgia del trigémino.	10	
	Actividad alta mostrada por estudios de conducción nerviosa tanto neuropatía axonal motora como sensorial, con déficit motor \leq 3/5 involucro de nervios periférico por vasculitis, mononeuritis múltiple, ataxia severa, polineuropatía desmielinizante con disfunción severa, con deficiencia severa \leq 3/5 o taxia severa.	15	

Dominio	Descripción	Nivel de actividad	
Sistema nervioso central 12 meses,	Ausencia de actividad	0	
	Actividad moderada involucro de nervios craneales de origen central neuritis óptica, esclerosis múltiple like, con involucro sensorial y cognitivo	10	
	Vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular o isquemia transitoria, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica, esclerosis múltiple like con déficit motor	15	

Dominio	Descripción	Nivel de actividad	
Hematológico, incluidos anemia neutropenia y trombocitopenia excluir otras causas como deficiencia de hierro o Vit B	Ausencia de citopenias autoinmunes	0	
	Citopenias autoinmunes neutropenia de 1000 a 1500/mm ³ y/o anemia 10 a 12 g/dL y/o trombocitopenia 100 000 a 150 000/mm ³ o linfopenia 500 a 1000/mm ³	2	
	Citopenia de origen autoinmune con neutropenia 500 a 1000/mm ³ y/o anemia 10 a 8 g/dL y/o trombocitopenia 50 000 a 100 000/mm ³ o linfopenia \leq 500 mm ³	4	
	Citopenias de origen autoinmune neutropenia < 500/mm ³ , y/o anemia hemoglobina < 8g/dL y/o trombocitopenia < 50 000/mm ³	6	

Dominio	Descripción	Nivel de actividad
Biológico	Ausencia de actividad	0
	Componente clonal hipocomplementemia C4 o C3 o CH50 bajo hipergamaglobulinemia, o IgG alta niveles entre 16 a 20 g/L	1
	Presencia de crioglobulinemia y/o hipergamaglobulinemia o incremento reciente de IgG <5 g/L	2

VII. LABORATORIO CENTRAL

Estudios más recientes de los últimos 3 meses

13.- Leucos totales _____ $10^3 \times \text{mm}^3$ Neutros totales _____ $10^3 \times \text{mm}^3$ Linfos totales _____ $10^3 \times \text{mm}^3$
 Plaquetas _____ $10^3 \times \text{mm}^3$ HB _____ g/dL CK _____ mg/dL C3 _____ mg/dL C4 _____ mg/dL
 IgG _____ mg/dL IgM _____ mg/dL

Examen general de orina proteinuria () hematíes () leucocitos ()
 Proteinuria en 24: _____ TFG _____ ml/min

VIII. SEROLOGÍA

De cualquier momento de la evolución (si no se cuenta con ANA por IF y otros Acps por ELISA, solicitarlos)

14.- ANA: negativo () positivo () Dilución _____ Patrón _____
 Dilución _____ Patrón _____
 Dilución _____ Patrón _____

Lugar de realización: _____

15.- Ac. anti-Ro/SS-A _____ .- Ac. anti-La/SS-B _____
 Lugar de realización: _____

16.- FR _____ UI/mL () 14.- VSG _____ mm/h 15.- Proteína C reactiva _____ mg/L () mg/dL ()

IX. IMAGEN Y OTROS ESTUDIOS en caso de contar con el estudio (buscar en sistema) fecha de realización

____/____/____ en caso de que no, solicitarlo.

17.-TCAR tórax: en caso de contar con el estudio (buscar en sistema) fecha de realización

____/____/____ en caso de que no, solicitarlo.

Neumonía intersticial no específica () Neumonía intersticial usual () Neumonía Organizada con bronquiolitis obliterante () Neumonía organizada con bronquiolitis obliterante () neumonía linfocítica ()
 Fibrosis pulmonar () derrame pleural ()

18.-Espirometría: en caso de contar con el estudio: normal () patrón obstructivo () patrón restrictivo ()
 FVC pre _____ L _____ % FVC post _____ L _____ %

19.-Ecocardiograma: Programar en el consultorio 35 y anotar en el carnet **fecha programada** ___/___/_____
Gradiente máximo de válvula tricúspide _____ mmhg PSAP _____ mmhg

X. Valoración de otros servicios

20.-Oftalmología SCHIRMER
Fecha programada ___/___/_____

Schirmer (mm/5min) Rosa de Bengala o Verde de Lisamina (puntaje de Bijsterveld)
Ojo derecho
Ojo izquierdo

Flujo salival no estimulado

Flujo salival no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 min) positivo () negativo ()

Sialografía parotídea (sialectasia difusa, sin obstrucción en un conducto mayor) positivo () negativo ()

Gammagrafía salival (retraso en la captación, disminución de la concentración y/o retraso en la excreción del trazador) positivo () negativo ()

Biopsia de glándula salival si () no () BJ _____

Biopsia de piel si () no () BJ _____

PROCEDIMIENTO PARA INGRESO AL GRUPO CONTROL DE PROTOCOLOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES