



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y DE LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

**VARIABILIDAD DE ESSPRI Y EVALUACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

MARIA GRACIELA SANDOVAL FLORES

ASESOR DE TESIS

DRA. GABRIELA AURORA HERNANDEZ MOLINA

CIUDAD DE MEXICO, JULIO DE 2019





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

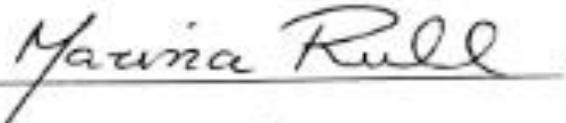
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

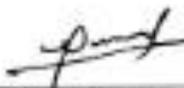
AUTORIZACIÓN DE TESIS



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Titular de la Unidad de Enseñanza INCMNSZ



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



Dra. Gabriela Hernández Molina
Tutor de Tesis
Investigador en Ciencias Médicas "E" Adscrita al
Departamento de Reumatología INCMNSZ



Dra. María Graciela Sandoval Flores
Residente de Segundo Año de Reumatología INCMNSZ

ÍNDICE

Resumen	4
Introducción.....	6
Epidemiología	6
Fisiopatología.....	7
Características clínicas	9
Diagnóstico.....	14
Criterios de clasificación	17
Evaluación de síntomas en Sjögren.....	22
ESSPRI.....	23
Justificación y planteamiento del problema	26
Hipótesis.....	26
Objetivos.....	27
Objetivo general	27
Objetivos específicos.....	27
Metodología	28
Criterios inclusión	29
Criterios de exclusión	29
Análisis Estadístico	29
Resultados	30
Evaluación ESSPRI	30
ESSPRI en el seguimiento	33
Discusión.....	35
Referencias	42

Resumen

Objetivo: El ESSPRI es un índice validado para la evaluación de síntomas (dolor, fatiga y sequedad) en el síndrome de Sjögren primario (SSP). Nuestro objetivo fue determinar su asociación con variables clínicas relacionadas con la enfermedad y otras no relacionadas a la misma, así como describir su variación a través del seguimiento.

Metodología: Se incluyeron pacientes con SSP de acuerdo con los criterios de clasificación ACR/EULAR que asistieron a un centro de referencia de tercer nivel durante 2016-2018. Se excluyeron pacientes con otra enfermedad del tejido conectivo. Un reumatólogo entrevistó a los pacientes y registró las siguientes variables: datos demográficos, escolaridad, tabaquismo, menopausia, IMC, duración de la enfermedad, comorbilidades como diabetes mellitus, hipotiroidismo, depresión y fibromialgia, así como el índice de comorbilidad de Charlson. Se registró el uso actual de reemplazo hormonal, diuréticos, antihistamínicos, anticolinérgicos, prednisona e inmunosupresores. Se evaluó el flujo salival no estimulado (FSNE), la prueba Schirmer y el puntaje de ESSDAI y ESSPRI. Además, en una submuestra de pacientes, obtuvimos un segundo ESSPRI al menos 6 meses después. Utilizamos estadísticas descriptivas, prueba X², T de Student, U de Mann-Whitney y prueba de Wilcoxon. Se utilizó análisis de regresión logística y se consideró significativo una P <0.05 a dos colas. Se utilizó SPSS.

Resultados: Se incluyeron 130 pacientes, la mayoría s mujeres (98.4%), con edad media de 57 años ± 13,4 y mediana de duración de la enfermedad de 9.3 años. Los síntomas oculares y orales estuvieron presentes en 93.8% y 88.4%,

respectivamente. La puntuación media del ESSPRI fue de 6 (6 puntos para fatiga, 4 para dolor y 8 para resequedad). Ochenta pacientes (61.5%) tuvieron una puntuación ESSPRI > 5 puntos. Cuando comparamos este grupo vs. el grupo con un ESSPRI ≤ 5 (n= 50), el primer grupo tuvo una mayor frecuencia de fibromialgia (12.5% vs. 2%, p= 0.05) y depresión (30% vs. 10%, p= 0.008), así como menor FSNE (0.2 ml / 15 min vs. 1.1 ml / 15 min, p=0.05). No observamos diferencias entre el resto de variables. En el análisis de regresión logística, las variables que permanecieron asociadas fueron depresión (OR 3.7, IC 95% 1.23-11.3, p = 0.02) y FSNE (OR 0.59, IC 95% 0.36-0.97, p = 0.03).

En 62 pacientes, realizamos una segunda evaluación ESSPRI después de una mediana de tiempo de 25 meses (6-41), con puntuación media de ESSPRI de 5.1 (5 puntos para fatiga, 4 para dolor y 6 para resequedad). Cuando comparamos los resultados ESSPRI basales vs. seguimiento, encontramos una diferencia estadística entre la puntuación global ESSPRI (p=0.01), fatiga (p=0.02) y resequedad (p = 0.004), pero no para el dolor. Entre los pacientes con una segunda puntuación ESSPRI, 44 (70%) pacientes aumentaron su ESSPRI en ≥1 punto. Ninguna de las variables estudiadas se asoció con este cambio en el ESSPRI.

Conclusión: El ESSPRI se asoció con un bajo FSNE, pero también con variables no relacionadas con la enfermedad, como la depresión. La mayoría de los pacientes experimentaron una variación de esta puntuación a lo largo del seguimiento, sin embargo las variables que influyeron en su cambio no pudieron ser dilucidadas.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren, ESSPRI

Introducción

El Síndrome de Sjögren primario (SSP) es una enfermedad autoinmune sistémica lentamente progresiva caracterizada por infiltrado linfocítico de las glándulas exocrinas y pérdida significativa de la función secretora con xerostomía y xeroftalmia.(1)(2) Los síntomas principales incluyen fatiga y dolor musculoesquelético generalizado, y en más de un tercio de los pacientes también experimentan afección inflamatoria extraglandular como polisinovitis, neuropatía o enfermedad pulmonar intersticial. El carácter autoinmune de la enfermedad es dado por la evidencia de respuesta linfocitaria crónica y patológica, tanto de linfocitos B que conlleva a la producción de diversos auto anticuerpos (en suero y saliva) y de linfocitos T que inician la infiltración linfocitaria evidente en glándulas salivales.

El SS puede ocurrir aisladamente o asociada a otra enfermedad como tiroiditis autoinmune o colangitis biliar primaria llamando SS primario (SSP) o en asociación a otra enfermedad autoinmune sistémica o SS secundario como son Lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, esclerosis sistémica.(3)

Epidemiología

El SSP afecta predominantemente a mujeres de mediana edad típicamente entre la cuarta y la sexta décadas de la vida (con un promedio de 56.2 años al momento del diagnóstico), y con relación mujer a hombre de 10:1. (2) (4). La incidencia de SSP aumenta progresivamente con la edad en las mujeres, alcanzando su punto máximo a los 55-65 años. En los hombres, la aparición de SSP se produjo principalmente en personas de 65 años o más. (2)

La incidencia varía de acuerdo a la población estudiada. En un meta-análisis se encontró una incidencia de 6.92 (IC 95% 4.98 to 8.86) por cada 100 000 personas año. Por otra parte, en Asia se ha informado una incidencia más alta que otras regiones entre 6 y 11.8 por 100 000 personas año, mientras que en Europa va de 3.9 a 5.3 y en Norteamérica de 3.9 por 100,000 personas año (1.47 (IC 95% 0.81 a 2.12). (2)

La prevalencia estimada en la población general es 0.02 a 0.1%.(2)(4) La incidencia estimada fue de 116.72 (IC 95% 70.39 a 163.05) por cada 100 000 habitantes en la población femenina y 5.53 (IC 95%: 2.49 a 8.58) por cada 100 000 habitantes en la población masculina. (2)

Fisiopatología

El SSP es el resultado de una compleja interacción entre varios factores, incluidos los controles genéticos y epigenéticos de la homeostasis inmune y la expresión de genes y los factores ambientales. La patogenia de la SSP no se comprende completamente, pero parece ser multifactorial. La predisposición genética y factores ambientales son los factores más importantes involucrados en su etiología. Las variantes en los genes HLA y los genes relacionados con la inmunidad innata y adaptativa se han asociado con SSP, con un efecto importante de los genes HLA (OR 3.5) y efectos moderados de seis loci genéticos no HLA (OR 0.7) (*BLK* y *CXCR5*, *STAT4*, *IL-12A* e *IRF5*). (4)

Los modelos actuales implican la activación de las células epiteliales de la mucosa, posiblemente a partir de la estimulación viral o de la producción anormal de

elementos endógenos virales. Este proceso conduce a la activación del sistema inmune innato y adaptativo con la secreción de autoanticuerpos. Los autoanticuerpos constituyen complejos inmunes que mantienen y amplifican la producción de interferón alfa, dando como resultado un ciclo de activación del sistema inmune que conduce al daño tisular.(4)

Se ha formulado la hipótesis de que los agentes virales múltiples tienen un papel en la enfermedad, aunque ninguno ha demostrado ser causal. Los estudios de asociación en todo el genoma han mostrado asociaciones entre el síndrome y los genes relacionados con las vías del interferón. La presencia de centros germinales ectópicos en las glándulas salivales resalta la activación de las células B que es característica del Síndrome de Sjögren primario. Estudios recientes han sugerido la presencia de plasmablastos en la sangre y células plasmáticas en glándulas salivales y células T CD8 activadas en la sangre y las glándulas. El nivel de activador de las células B (BAFF) una citoquina que promueve la maduración, proliferación y supervivencia de las células B, aumenta en el SSP, tanto en el suero como en las glándulas salivales. BAFF, inducido por interferón tipo I y tipo II, y proporciona un vínculo entre la inmunidad innata y la autoinmunidad en la patogénesis de la enfermedad. (4) El 55% de los pacientes con SSP tiene un aumento de la actividad de IFN tipo I frente al 4,5% en controles sanos. También se ha demostrado que la presencia de esta denominada 'firma IFN tipo I' en monocitos de pacientes con SSP está asociada con un mayor ESSDAI y la presencia de marcadores biológicos de actividad (niveles elevados de IgG y / o hipocomplementenemia). (3)

Por otra parte, las células Th1 se unen a las moléculas MHC 2 que inician una respuesta inmune. Las citocinas proinflamatorias de células Th1 (IL-1b, IL-6, TNF- α y INF- γ) se incrementan en la saliva de los pacientes con SSP. Además de las células Th1, el número de células T helper 17 (Th17) también aumenta en los sitios de inflamación en las biopsias de glándulas salivales de los pacientes con SSP.

Características clínicas

a) Manifestaciones generales

El SSP tiene diversas manifestaciones clínicas que van desde las manifestaciones glandulares leves hasta manifestaciones extraglandulares graves como vasculitis, neuropatía, enfermedad pulmonar intersticial y glomerulonefritis. (5) Por lo tanto las características clínicas se pueden dividir en dos facetas: 1. Síntomas benignos pero incapacitantes de los pacientes, como sequedad, dolor y fatiga, que afectan a la mayoría de los pacientes y 2. Manifestaciones sistémicas potencialmente graves que afectan al 20–40% de los pacientes.

El síndrome sicca incluye los síntomas clásicos asociados con el SSP, están presente en la mayoría de los pacientes. La xerostomía afecta hasta el 95% de los pacientes,(6) los cuales se quejan de incapacidad para tragar alimentos secos sin ingesta de líquidos, cambios en el gusto, ardor en la boca, dificultad para hablar continuamente y despertares nocturnos para beber agua. Generalmente se encuentra la mucosa oral seca, eritematosa, pegajosa, con lengua fisurada y caries dentales aceleradas principalmente en la región cervical y en la superficie lisa de los dientes. (7) La xeroftalmia se presenta hasta en el 93% de los pacientes, (6)

originando queratoconjuntivitis sicca (KCS) por irritación crónica del ojo y destrucción del epitelio corneal, los síntomas oculares incluyen sensación de arenilla en los ojos, prurito, ojo rojo con dilatación de los vasos conjuntivales bulbares, incapacidad para usar lentes de contacto y necesidad de uso de lubricantes. (7) Hasta el 89% de los pacientes reporta ambos. También puede presentar crecimiento de las glándulas salivares mayores hasta en el 82%.

Otras glándulas exocrinas podrían verse afectadas en pacientes con SSP con resequead nasal, en tracto respiratorio superior y faringe, que puede causar rinitis sicca, tos persistente, ronquera, xerosis cutis y sequedad vaginal. (7)

b) Manifestaciones extraglandulares

El 75% de los pacientes con SSP padecen manifestaciones extraglandulares y hasta el 20 al 25% desarrollan enfermedad extraglandular moderada o grave.(7) (8) Los niveles bajos de C3 y C4, hipergamaglobulinemia, crioglobulinas, factor reumatoide positivo o anticuerpos anti-Ro/SSA se asocian con una expresión clínica más importante y requerirán mayor seguimiento.(7) Los síntomas generales como fiebre, pérdida de peso y fatiga son características comunes. La fatiga y artralgi as o artritis están presentes en más del 80% de los pacientes con SSP y tienen un efecto importante en la calidad de vida, principalmente debido a la fatiga incapacitante y pérdida asociada de productividad laboral.(4) El síndrome de dolor crónico afecta al 6% de los pacientes al inicio de la enfermedad. (5) Los síntomas sistémicos y complicaciones del SSP puede afectar a la mayor parte de los sistemas del cuerpo. La infiltración linfocítica del epitelio de los órganos más allá de las glándulas exocrinas puede causar nefritis intersticial, colangitis biliar primaria autoinmune y

bronquiolitis obstructiva. El depósito de complejos inmunes como resultado de la hiperreactividad de células B en curso puede dar lugar a manifestaciones extraepiteliales como púrpura palpable, glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia, neumonitis intersticial y neuropatía periférica. (4)

i) Afección musculoesquelética

La presencia de artralgiyas se encuentra el 53% y artritis en el 11% de los pacientes con SSP. La artritis suele ser simétrica suele afectar menos de 5 articulaciones (88%) afectando principalmente interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) y muñecas. Generalmente se trata de artritis no erosiva encontrándose erosiones radiográficas en solo el 5% de los pacientes. La sinovitis subclínica se puede observar mediante ultrasonido musculo esquelético. Las mialgias pueden afectar 20 al 40% de los pacientes. (9)

ii) Afección Cutánea

El eritema anular afecta hasta el 9% de los pacientes con SSP y de estos el 91% de tienen anti-Ro/SSA y anti-La/SSB positivos. Afecta principalmente brazos, cuello, antebrazos, tronco y manos. La vasculitis suele incluir purpura palpable y se reportó en el 9.7% de los pacientes con SSP afecta principalmente en mujeres con relación 23:1, la característica histopatológica encontrada es vasculitis leucocitoclástica (9) y se asocia a vasculitis crioglobulinémica en el 36% de los pacientes.(7) Las úlceras cutáneas se encuentran en el 8% de los pacientes.

iii) Afección respiratoria

La afectación pulmonar se ha observado en el 16% de los pacientes con SSP, incluyendo alteraciones bronquiales y parenquimatosas, sin embargo es raro que sea clínicamente relevante. (10) La presentación clínica incluye disnea (62%), tos (54%), estertores (14%) y dolor torácico (5%). El 74 % de los pacientes con compromiso pulmonar tenían anti-Ro/SSSA positivo y 35% anti-La/SSB. Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo en el 64% de los pacientes vs. el 34% con patrón obstructivo. Los hallazgos en la TC principales son bronquiectasias y anomalías bronquiales (50%), opacidades de vidrio esmerilado y cambios intersticiales (49%) generalmente con patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) (45%), bronquiolitis (25%), neumonía intersticial usual (16%) y neumonía intersticial linfoidea 15%.(9)

iv) Afección renal

En una cohorte asiática se encontró que 14.16% de los pacientes con SSP tenía manifestaciones renales entre ellas nefritis intersticial crónica y glomerulonefritis (GMN).(5) La nefritis tubulointersticial crónica es la manifestación renal más frecuente de SSP.(4) La acidosis tubular renal (ATR) se caracteriza por disfunción generalizada de los túbulos renales con retención de ácido o pérdida de bicarbonato y se observa en el 8% al 9% de los pacientes con SSP, siendo el 97% ATR tipo I. La enfermedad renal con creatinina >1.2 mg/dl se puede encontrar hasta en el 24% de los pacientes. Los marcadores inmunológicos mostraron anti-Ro/SSA en 71% y anti-La/SSB en 54%. La GMN se reporta hasta en el 4% de pacientes con SSP, los resultados de biopsia renal revelan principalmente GMN membranoproliferativa,

proliferativa y membranosa. Otras alteraciones en menor porcentaje son litiasis renal y nefrocalcinosis. (9) Las manifestaciones urológicas incluyen poliuria, hidroureteronefrosis y estenosis uretral. (5)

v) Afección neurológica

Aproximadamente del 20% al 25% de los pacientes tienen manifestaciones neurológicas, pero la prevalencia exacta de la participación del sistema nervioso central (SNC) sigue siendo controvertida. (8) La mononeuritis múltiple 6%, polineuropatía simétrica 1.5%, síndrome del túnel del carpo 1.2%, neuropatía de trigémino y meningitis aséptica 0.3% son las más comunes. (5)

vi) Manifestaciones hematológicas

Las citopenias se han observado hasta en el 34% de los pacientes incluida leucopenia (20%), anemia (17%) y trombocitopenia (8%).(6) Otras que se han encontrado en pacientes con SSP son gammapatía monoclonal de significancia incierta (MGUS) y enfermedad de Kikuchi en menos del 1%.(5) En particular, los pacientes con Síndrome de Sjögren primario tienen un mayor riesgo de desarrollar linfoma de células B no Hodgkin, con un riesgo acumulado a los 15 años después del diagnóstico de 9.8%. La presencia de crecimiento de la glándula parótida, factor reumatoide, C4 bajo, crioglobulinemia, linfopenia y niveles más altos de actividad de la enfermedad medidos por ESSDAI predice un mayor riesgo de linfoma.

vii) Manifestaciones gineco-obstétricas

Incluyen infertilidad, muerte fetal por bloqueo cardiaco completo, abortos espontáneos asociados a anti-Ro/SSA y anti-La/SSB positivos. (5)

Diagnóstico

El principal desafío diagnóstico se relaciona con el hecho de que la resequedad bucal y ocular, el dolor en las extremidades y la fatiga son muy comunes en la población general y pueden asociarse con fibromialgia u otros síndromes de dolor, mientras que el Síndrome de Sjögren primario es relativamente raro. Aunque los criterios recientemente validados del Colegio Americano de Reumatología (ACR) - European League against Rheumatism (EULAR) se diseñaron a los fines de la clasificación, también pueden ser útiles para establecer un diagnóstico del síndrome de Sjögren primario en el contexto de estos síntomas comunes (4)

El diagnóstico del SSP se realiza sobre los síntomas clásicos de xerostomía y xeroftalmia, fatiga y dolor. Sin embargo, las complicaciones sistémicas a veces proporcionan las primeras pistas para la enfermedad. (4)

Las pruebas de diagnóstico para determinar los síntomas sicca intentan medir la disfunción glandular y cuantificar el grado de afectación de las glándulas principales afectadas. (7)

a) Pruebas orales: Medición de las tasas de flujo salival no estimulado y la gammagrafía de glándulas salivales. (7) Se encuentran alteradas en 93.3%. (6)

b) Pruebas oculares: Schirmer y el análisis de la superficie de la córnea con fluoresceína y verde de lisamina que tiñen las células degeneradas o muertas. (7)

El 88 % con pruebas de diagnóstico ocular alteradas. (6)

c) Ecografía y la resonancia magnética se utilizan principalmente para evaluar las complicaciones más comunes de la SSP, como las infecciones y el linfoma. La

ecografía de las principales glándulas salivales puede revelar múltiples áreas hipoeecogénicas o anecoicas en las cuatro glándulas salivales principales (glándulas parótidas y submandibulares) y puede ser útil en el diagnóstico o evaluación longitudinal, aunque dicha evaluación no está formalmente incluida entre los criterios de clasificación.(4)

d) Biopsia de glándula salival menor: se recomienda en ausencia de anticuerpos anti-Ro/SSA. (4) Es una prueba muy específica. Se requiere un número adecuado de glándulas (de 3 a 5 en total), con la evaluación de una superficie glandular suficiente y la determinación del puntaje de foco (número de agregados linfocíticos por 4 mm² de superficie analizados) (PF). La detección de PF se considera el estándar de oro para SSP, pero los resultados se deben interpretar con precaución en ausencia de manifestaciones clínicas sugestivas, estos hallazgos se encuentran hasta en el 88% de los pacientes con datos clínicos de SSP. (6) El PF se define como uno o más agregados densos de ≥ 50 linfocitos en las áreas perivasculares o periductales de las glándulas salivales y se considera la característica histopatológica clave de SSP. El hallazgo de uno o más centros germinales se asocia con un mayor riesgo de desarrollar linfoma. (7)

e) Autoanticuerpos y anomalías inmunológicas. Los autoanticuerpos son los marcadores serológicos clave de las enfermedades autoinmunes y pueden estar presentes hasta 20 años antes del diagnóstico de SSP.

i) Anticuerpos antinucleares (ANAs) >1:80: se encuentran en más del 80% al 90% de los pacientes con SSP. (4,6,7)

ii) Factor reumatoide (FR): está presente en el 50% de los pacientes con SSP y se ha asociado con las principales características clínicas, histopatológicas y de laboratorio de esta enfermedad. Ni los ANAs ni el FR se incluyen en los criterios de clasificación por su baja especificidad. (4) (7)

iii) AntiRo/SSA: son ANAS que se dirigen a dos proteínas Ro52 y Ro60 y están asociadas con moléculas pequeñas de RNA. Se encuentran hasta en el 70% de los pacientes con SSP, aunque la proporción de pacientes con estos anticuerpos puede variar según el método de detección; 12 a 20% de los pacientes con resultados negativos para antiRo/SSA podrían tener anticuerpos específicos contra Ro52 y Ro60. Los anticuerpos antiRo52 son estrechamente asociado con las principales características clínicas, inmunológicas e histopatológicas de SSP. (6,7)

iv) Anti La/SSB: se dirigen a la proteína La/SSB que participa en el metabolismo del ARN. Se detectan en hasta el 50% de los pacientes con SSP y se asocian con la presencia de anticuerpos antiRo/SSA. (6,7)

v) Crioglobulinas: son inmunoglobulinas que precipitan a <37°C in vitro. El 10% - 12 % de los pacientes con SSP presenta crioglobulinas circulantes tanto IgG como IgM. Son los principales marcadores inmunológicos que sugieren un mal pronóstico en SSP, que incluye una mayor prevalencia de enfermedad sistémica, mayor riesgo de linfoma de células B y mala supervivencia. (6,7)

vi) Hipocomplementemia: que se caracteriza por niveles bajos de complemento C3 y/o C4 en 10 a 25% de los pacientes con SSP y se asocia con resultados adversos de SSP como el linfoma y mayor mortalidad. (6,7)

vii) Inmunoglobulinas monoclonales circulantes: MGUS se encuentran en hasta el 20% de los pacientes con SSP, siendo IgG κ el tipo más frecuente. Se relaciona con una alta prevalencia de crecimiento de la glándula parótida y características extraglandulares, con un mal pronóstico, debido al desarrollo de neoplasia y muerte. (7)

Otras anomalías de laboratorio son: en un tercio de los pacientes tienen citopenias, incluyendo anemia normocítica, leucopenia, linfopenia o neutropenia y trombocitopenia principalmente en pacientes con Anti Ro/SSA y anti La/SSB positivos. También se han observado niveles elevados de β 2microglobulina en un tercio de los pacientes con SSP. Otras anomalías de laboratorio pueden sugerir una implicación renal relacionada con como niveles elevados de creatinina, proteinuria, hipokalemia y un pH en la orina de > 5.5 a pesar de una severa acidemia o enfermedad hepática asociada con niveles elevados de transaminasas o fosfatasa alcalina. (7)

Criterios de clasificación

El aspecto multidisciplinario de la enfermedad representa un desafío para la definición y validación de los criterios de clasificación porque no existe una única prueba estándar de oro para diagnosticar SSP y no es posible utilizar el diagnóstico de un solo médico para la definición de caso/control. (11)

Los criterios de clasificación AECG que fueron usados desde 2002 permiten uso de síntomas de sequedad de ojos y boca en la clasificación de pacientes pero requieren evidencia de un proceso autoinmune específico como la detección de

anticuerpos anti Ro/SSA y/o anti La/SSB o la presencia de PF en la biopsia de glándula salival y tienen una sensibilidad del 93.5% y una especificidad del 94%.(12)

En 2012, Shiboski et al. propusieron un nuevo conjunto de criterios de clasificación para SSP en nombre del American College of Rheumatology que es similar a la clasificación de AECG en sensibilidad (92.5%) y especificidad (95.4%). Estos se basan únicamente en pruebas objetivas y consideran los síntomas como criterios de inclusión para la población objetivo a la que se deben aplicar los criterios.(11)

En 2017 se publicaron los nuevos criterios ACR/EULAR para el diagnóstico de SSP (Tabla 1). Estos criterios se aplican a los pacientes que tienen al menos un síntoma de sequedad ocular u oral o la presencia de manifestaciones sistémicas sugestivas de SSP. La sensibilidad es del 96% (IC 95%: 92%, 98%) y la especificidad del 95% (IC 95%: 92%, 97%).

Se incluyen pacientes con una respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas:

1) ¿Ha tenido ojos secos persistentes y por más de 3 meses? , 2) ¿Tiene una sensación recurrente de arena o grava en los ojos? , 3) ¿Utiliza sustitutos de lágrimas más de 3 veces al día? , 4) ¿Ha tenido una sensación diaria de sequedad en la boca durante más de 3 meses? y 5) ¿Bebe líquidos frecuentemente para ayudar a tragar alimentos secos?).

Los criterios de exclusión incluyen la infección activa por el virus de la hepatitis C activa con PCR positiva, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, radioterapia en cabeza y cuello, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped, consumo de fármacos anticolinérgicos, y enfermedades relacionadas con IgG4.

Tabla 1. Criterios de clasificación ACR – EULAR 2016 para síndrome de Sjögren primario.

Elemento	Descripción	Puntuación
Puntaje de foco ≥ 1	Determinada por el número de infiltrados de células mononucleares que contengan ≥ 50 células inflamatorias por 4 mm^2 de glándula salival labial menor obtenida en biopsia.	3
Anticuerpo anti- Ro/SSA	Medidos en suero; solo deben considerarse los anticuerpos anti-Ro60; los anticuerpos anti-Ro52 aislados no son específicos para Síndrome de Sjögren	3
Puntaje SICCA de tinción ocular ≥ 5	Un puntaje determinado por un oftalmólogo en base al examen con tinción con fluoresceína y verde lisamina; las puntuaciones van de 0 a 12, las puntuaciones más altas indican mayor severidad. O puntaje de van Bijsterveld ≥ 4 en al menos un ojo.	1
Prueba de Schirmer de ≤ 5 mm por 5 min.	Ensayo para medir la producción de lágrimas insertando papel filtro en la conjuntiva en el párpado inferior y la evaluación de la cantidad de humedad en el papel.	1
Flujo salival no estimulado ≤ 0.1 ml por minuto.	Un ensayo para medir la tasa de flujo salival mediante la recolección saliva en un tubo durante al menos 5 minutos.	1
TOTAL		9

* El diagnóstico de SSP se define como una puntuación de 4 o más.

Evaluación de actividad y daño en SSP

Existen diferentes índices creados para evaluar la actividad y el daño en el SSP, definiéndose actividad como la entidad reversible donde el proceso inflamatorio puede tener un curso fluctuante y puede responder al tratamiento y el daño como la pérdida permanente de función representando un componente crónico e irreversible del proceso de la enfermedad. (13)

Para la evaluación de la actividad de la enfermedad se ha empleado los índices SSSDAI, el Índice de actividad clínica sistémica de Sjögren (SCAI) y el índice ESSDAI (Tabla 3).

El ESSDAI es un índice de actividad de la enfermedad que evalúa la actividad sistémica, se generó en 2009, mediante un estudio multicéntrico de un gran grupo de expertos mundiales de países europeos y norteamericanos utilizando 702 viñetas clínicas basadas en 96 pacientes reales. Evaluó la actividad sistémica de la enfermedad e incluye 12 dominios. Cada dominio está dividido en 3 a 4 niveles de acuerdo a su grado de actividad. El peso de cada dominio se obtuvo con modelos de regresión múltiple, utilizando la valoración global del médico de la actividad de la enfermedad como estándar de oro. El puntaje final, la suma de todos los puntajes ponderados, se ubica entre 0 y, en teoría, 123, con 0 que indica que no hay actividad de la enfermedad. Se ha definido como baja actividad un ESSDAI <5, actividad moderada entre 5 y 13 y alta actividad ≥ 14 . (13)

TABLA 2 Índices de Actividad sistémica de la enfermedad

	ESSDAI	SSDAI
Año de publicación	2009	2007
Desarrollo	Multicéntrico /Mundial	Multicéntrico/ Italia
Definición de ítems	Por consenso de expertos	Por consenso de expertos
Método para determinar el peso	Modelo de regresión múltiple	Modelo de regresión múltiple
Estándar de oro	Evaluación global del médico	Evaluación global del médico

Número de pacientes	702 viñetas clínicas basadas en 96 pacientes reales.	206 pacientes
Número de ítems	12	8
Puntuación de ítem	44 (3-4 por dominio clasificado por nivel de actividad)	11
- Presente/Ausente	Si	Si (8/15)
- Nuevo/Peor	No	Si (7/15)
Dominios	Constitucional, Linfadenopatía, Articular, Muscular, Cutánea, Glandular, Pulmonar, Renal, SNP, SNC, Hematológico, Biológico	Constitucional, adenopatías/esplenomegalia, cambio en vasculitis, cambio en la inflamación de las glándulas salivales, Pleuropulmonar, Actividad renal, Neuropatía periférica de inicio reciente, Leucopenia.
Puntuación final	Numérica	Numérica
Calificación	- Puntaje final = Suma del puntaje de cada dominio.	Puntaje final = Suma del puntaje de cada ítem
Rango de valores teóricos	- Puntuación de cada dominio= Nivel de actividad x peso del dominio	0-21
Rango de valores observados	0-123	0-7

Finalmente los índices de daño son el SSDI y el SSDDI. (10) (13) El más utilizado es el SSDDI y su objetivo es la evaluación de las consecuencias de la enfermedad a largo plazo.

El Índice de daño de la enfermedad SS (SSDDI) se desarrolló en el mismo estudio y con la misma metodología que ESSDAI. La valoración global del médico del daño

de la enfermedad se utilizó como el estándar de oro. En su versión final, la escala SSDDI incluyó 6 dominios y 15 ítems: daño oral / salival y ocular, daño neurológico (derivado de la afectación del sistema nervioso central y periférico), daño pleuropulmonar, insuficiencia renal y enfermedad linfoproliferativa. La puntuación total varió de 0 a 16.

Evaluación de síntomas en Sjögren

Por otra parte, los síntomas pueden ser evaluados con instrumentos como el Perfil de Fatiga y Malestar (PROFAD), el Inventario de Síntomas de Sicca (SSI) y más recientemente por el Índice reportado por el paciente con Síndrome de Sjögren del EULAR (ESSPRI) (Tabla 3).

Tabla 3 Índices que evalúan los síntomas en el paciente con SSP

	ESSPRI	SSI/PROFAD
Año de publicación	2010	2002/2004
Desarrollo	Multicéntrico /Mundial	Multicéntrico Reino Unido
Definición de ítems	Basado en estudios previos y revisión de la literatura.	Obtenido por los pacientes
Método para ítems y selección de dominio	Basado en la opinión del paciente utilizando modelos de regresión múltiple.	Frecuencia de síntomas
Método para determinar el peso de cada dominio	Modelo de regresión múltiple. Cada pregunta es un dominio (sin reunión)	Sin ponderación Análisis de componentes principales para recopilar elementos desde dominios
Estándar de oro	Evaluación global del paciente	Ninguna

Número de pacientes	230 pacientes.	112/137 pacientes
Número de dominios	3	4/4
Número de ítems	3	10/9
Puntuación de ítems	0-10 en escala numérica	Escala numérica 0-7
Dominios	Sequedad Dolor Fatiga	- Sequedad oral (5 ítems), Sequedad ocular (3 ítems), Sequedad vaginal (1 ítem), Sequedad cutánea (1 ítem)/ - Fatiga (4 ítems), Fatiga mental (2 ítems), Artralgias (2 ítems), Disfunción vascular (1 ítem)
Puntuación	- Puntuación final = Media de la puntuación de cada dominio.	- Puntaje final = Suma del puntaje de cada dominio. - Puntuación del dominio: media de la puntuación de cada elemento del dominio
Rango de valores	0-10	0-28

ESSPRI

Tiene como objetivo evaluar los síntomas de los pacientes, se desarrolló después de una colaboración multinacional de 21 centros en 12 países, donde se incluyeron 230 pacientes y se utilizó la evaluación global del paciente (EGP) como el "estándar de oro". Evalúa los siguientes ítems: resequedad, dolor y fatiga con una escala numérica de 0-10. Los dominios fueron seleccionados en base a datos previos del desarrollo del SSI y PROFAD. La selección de los dominios y sus pesos se determinó desde la perspectiva de los pacientes, utilizando un modelo de regresión lineal múltiple. Se encontró que la resequedad, la fatiga y el dolor en las

extremidades eran los síntomas más frecuentes. Y dentro la resequead solo se consideró a la resequead oral y ocular. (14) Tabla 4.

La escala ESSPRI se puntúa de 0 a 10, siendo el promedio de las tres escalas: (resequead + dolor en las extremidades + fatiga) / 3.

Las características objetivas tuvieron variaciones modestas a lo largo del tiempo(14), sin embargo Seror et al, en un estudio posterior demostró que el ESSPRI tuvo una sensibilidad al cambio significativamente mayor que el SSI y el PROFAD. A pesar de ser este un buen instrumento para la evaluación de síntomas, no se ha observado que exista correlación entre las puntuaciones de ESSDAI y ESSPRI ($r = 0.20$). (15) (16)

En un estudio Pertovaara et al encontraron que el ESSPRI correlacionó estadísticamente con la duración de la enfermedad y con los índices autoinformados de otros pacientes como la evaluación global del paciente, escala visual análoga de dolor y calidad de vida asociada a la salud. Por otra parte, el ESSPRI tuvo una correlación débil con los niveles de VSG y microglobulina β_2 y no se correlacionó con hemoglobina, leucocitos, plaquetas o PCR en suero, ni con los niveles séricos de IgG, IgM, IgA o C3 y C4. (17)

En 2014 Seror et al definió como estado de síntomas aceptables por el paciente, el tener un ESSPRI <5 . Y consideró mejoría mínima clínicamente importante la disminución de por lo menos el 15% de la puntuación base o cambio en al menos 1 punto. (13)

Tabla 4. Cuestionario ESSPRI

ESSPRI

Instrucciones Marque con una X el número correspondiente a la gravedad de cada uno de los síntomas siguientes durante las últimas **dos semanas**.

- 1) ¿Qué tan graves han sido sus síntomas de **resequedad** durante las últimas dos semanas?

No sequedad	<input type="checkbox"/>	Máxima sequedad imaginable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

- 2) ¿Qué tan grave ha sido su **fatiga** durante las últimas dos semanas?

No fatiga	<input type="checkbox"/>	Máxima fatiga imaginable										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

- 3) ¿Qué tan grave ha sido su dolor (Articular, muscular en brazos y piernas) durante las últimas 2 semanas?

No dolor	<input type="checkbox"/>	Máximo dolor imaginable.										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Justificación y planteamiento del problema

El ESSPRI una herramienta de desenlace reportado por el paciente que se ha propuesto como parte de las evaluaciones en los estudios clínicos aleatorizados y evalúa síntomas en pacientes con SSP: resequedad, fatiga y dolor. Se ha observado en un estudio que correlaciona con la calidad de vida de los pacientes con SSP, así como con otras escalas de síntomas como SSI y PROFAD. Por otra parte, se ha demostrado una correlación débil con ESSDAI.

Sin embargo, no se cuenta con algún estudio que evalúe el grado de variación del ESSPRI en el seguimiento en la práctica clínica diaria y se desconoce la asociación de este índice con otras variables clínicas.

Hipótesis

- El puntaje de ESSPRI estará asociado a diversas variables clínicas como comorbilidades.
- El puntaje de ESSPRI mostrará variación clínicamente significativa en el tiempo.

Objetivos

Objetivo general

- Evaluar el índice ESSPRI en pacientes con SSP que acuden a consulta de Externa de Reumatología y determinar su asociación con diversas variables clínicas incluyendo comorbilidades.

Objetivos específicos

- Evaluar el índice ESSPRI en pacientes con SSP que acuden a su consulta de Externa de Reumatología.
- Describir las variables demográficas, variables clínicas, serológicas y actividad sistémica, así como comorbilidades al momento de la evaluación del ESSPRI.
- Comparar los grupos con ESSPRI <5 puntos vs. ESSPRI ≥5
- Realizar una segunda evaluación del ESSPRI en un subgrupo de pacientes con diferencia de al menos 6 meses.
- Comparar la puntuación total del índice de ESSPRI basal y al seguimiento, así como por cada componente del índice.
- Identificar a los pacientes en quienes hubo un cambio en el ESSPRI >1 punto.
- Comparar los grupos con y sin cambio en el ESSPRI en cuanto a variables demográficas, clínicas, serológicas y actividad sistémica.

Metodología

Se trata de un estudio longitudinal y prospectivo. Se incluirán alrededor de 120 pacientes con SSP que acuden a la Consulta Externa de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán. Se realizará la revisión del expediente clínico de forma estandarizada para obtener la siguiente información:

- Datos demográficos
- Manifestaciones glandulares y extraglandulares
- Tiempo evolución
- Serología: FR, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, inmunoglobulinas, globulinas, C3, C4 y crioglobulinas
- Otras variables: IMC, menopausia, depresión, uso de fármacos antidepresivos y anticolinérgicos, tabaquismo, fibromialgia, hipotiroidismo, y el cálculo del Índice de Charlson para evaluar comorbilidades

Una reumatóloga aplicará las escalas del ESSPRI, ESSDAI y SSDDI. Asimismo realizará la medición de flujo salival no estimulado en 15 minutos por el método de recolección directa y la prueba de Schirmer-I durante la evaluación basal. Y en un subgrupo de pacientes, se realizará una segunda evaluación del ESSPRI con diferencia de al menos 6 meses.

El proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética Institucional.

Criterios inclusión

- Pacientes con SSP de acuerdo a criterios ACR/EULAR.
- Que acepten participar bajo consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes con otra Enfermedad tejido conectivo asociada al diagnóstico de SSP
- Pacientes que no sean capaces de contestar el cuestionario ESSPRI.

Análisis Estadístico

Se utilizará estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de las variables. Se usará prueba T-student, Prueba U-Mann Whitney, prueba T-student pareada, prueba de Wilcoxon, X^2 según corresponda a cada variable. Para el análisis multivariado se realizara Regresión logística. Se considerará un valor significativo una $p < 0.05$. Se utilizará el programa SPSS 20.

Resultados

En el presente estudio se incluyeron 130 pacientes con SSP quienes acudieron a la consulta externa de Reumatología. De estos pacientes, 128 (98.4%) fueron mujeres con un promedio de edad de 57 ± 13.4 años y un tiempo de evolución de 9.3 años (0.6-37.5). La mayoría de los pacientes refirieron síntomas oculares (93.8%) y orales (88.5%). La mediana de flujo salival no estimulado fue de 0.5 ml/15 min (0-3 ml) y 101 pacientes de 119 (84.8%) en quienes estuvo disponible la prueba de Schirmer, ésta fue positiva.

En 56 pacientes (43%) se documentó el uso de algún tipo de inmunosupresor al momento de la inclusión al estudio, siendo su distribución la siguiente: antimalárico 44 pacientes (33.8%), azatioprina 25 pacientes (19.3%), metotrexate 11 pacientes (8.4%), rituximab 3 pacientes (2.3%), y mofetil micofenolato 2 pacientes (1.6%).

Evaluación ESSPRI

La mediana de evaluación de 6 puntos (rango 0-10), correspondiendo una mediana de 6 puntos (0-10) para fatiga, mediana de 4 puntos (0-10) para dolor, y una mediana de 8 puntos (0-10) para el dominio de resequedad.

En base a estos resultados, se dicotomizó la muestra entre aquellos pacientes con ESSPRI <5 puntos y ESSPRI \geq 5 puntos, quedando 50 pacientes en el primer grupo y 80 en el segundo. En la Tabla 4 se reportan las características de los dos grupos de estudio. Como se puede observar, no se encontró diferencia al comparar los grupos en edad, IMC, tiempo de evolución ni actividad clínica medida por ESSDAI. No obstante, el grupo con ESSPRI \geq 5 puntos tuvo menor medición de FSNE al

compáralo con el grupo ESSPIR <5 puntos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No observamos diferencias en el uso de esteroide o inmunosupresores entre ambos grupos.

Tabla 4. Características basales

Variable	ESSPRI ≥5 n=80	ESSPRI < 5 n=50	p
Edad	56.3 (±12.8)	54.7(±0.92)	0.49
IMC	25.4 (±4.6)	24.4 (±5.3)	0.31
Tiempo de evolución	10.3 (0.1-37.5)	8.7 (0.35-31.8)	0.85
Schirmer < 5 mm/5 min	61/72	41/47	0.72
FSNE	0.2 (0-4)	1.1 (0-5)	0.05
ESSDAI	2 (0-16)	1 (0-40)	0.76
Inmunosupresor	47(58.5)	27(54)	0.45
Esteroides	13 (16.3)	7 (14)	0.72

FSNE: flujo salival no estimulado

En la Tabla 5 se muestran las diferentes comorbilidades y uso de fármacos en los grupos de estudio. No encontramos diferencias en cuanto a la presencia de tabaquismo actual, historia de tabaquismo, menopausia, comorbilidades, uso de fármacos que producen sequedad oral y ocular y uso de hormonas. Por otra parte, encontró mayor prevalencia de fibromialgia y depresión en el grupo de ESSPRI ≥5 puntos, estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 5. Evaluación de factores no asociados a la enfermedad reumatológica

Variable	ESSPRI ≥5 PUNTOS n=80	ESSPRI < 5 PUNTOS n=50	p
Tabaquismo, n(%)	7 (8.8)	3 (6.0)	0.56
Historia de tabaquismo, n (%)	30 (37.5)	16 (32.0)	0.57
Menopausia, n (%)	60 (75.0)	33 (66.0)	0.26
Hipotiroidismo, n (%)	28 (35.0)	13 (26.0)	0.28
Fibromialgia, n (%)	10 (12.5)	1 (2.0)	0.05
Depresión, n (%)	24 (30.0)	5 (10.0)	0.008
Diabetes Mellitus n(%)	9 (11.3)	4 (8.0)	0.54
Índice de Charlson	0.5 (± 1)	0.52 (± 0.92)	0.91
Fármacos asociados a resequedad, n (%)	21 (26.3)	10 (20.0)	0.41
Reemplazo hormonal, n(%)	11 (13.8)	7 (14.0)	0.96
Escolaridad, n (%)			
Primaria	20(25)	12(24)	
Secundaria	20(25)	15(30)	
Preparatoria	21(26.3)	10(20)	
Licenciatura	19 (23.8)	12(24)	0.66
Estación del año, n (%)			0.37
Primavera	17(21.3)	10(20)	
Verano	7(8.8)	14(10.8)	
Otoño	45(56.3)	68 (52.3)	
Invierno ,	11(13.8)	21(16.2)	

Posteriormente, se realizó el análisis de regresión logística. En el modelo se incluyeron las variables que se encontraron como significativas en el análisis univariado (flujo salival no estimulado, fibromialgia y depresión). Encontramos que las variables que permanecieron asociadas fueron la depresión y el flujo salival no estimulado (Tabla 6)

Tabla 6. Análisis de Regresión logística

Variable	RM	IC 95%	p
Depresión	3.7	1.23-11.3	0.02
Flujo Salival	0.59	0.36-0.97	0.03

ESSPRI en el seguimiento

En un subgrupo de pacientes n=62, se realizó una segunda determinación de ESSPRI con un intervalo de 25 meses entre cada uno (6 a 45 meses).

En la Tabla 7 se muestran los resultados al compararlo con el ESSPRI inicial, donde se puede observar una diferencia significativa en el puntaje total, así como en los dominios de resequeidad y fatiga.

Tabla 7. Diferencia entre ESSPRI 1 y 2

	ESSPRI 1	ESSPRI 2	p
Resequeidad	8 (0-10)	6 (0-10)	0.004
Dolor	4 (0-10)	4 (0-10)	0.89
Fatiga	6 (0-10)	5 (0-10)	0.02
Total	6 (0-10)	5.1 (0-9.3)	0.01

Posteriormente, para su análisis se agruparon los pacientes con 2 determinaciones de ESSPRI en aquellos que tuvieron un cambio ≥ 1 punto (44 pacientes; 71%) versus aquellos con cambio < 1 punto (18 pacientes; 29%). La Tabla 8 muestra las características demográficas y variables clínicas entre los grupos, donde no se observan diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 8. Diferencia entre grupo con ESSPRI con cambio mayor a 1 punto

	Cambio \geq 1 punto n = 44	Cambio $<$1 punto n= 18	p
Edad	56.1 \pm 12.1)	58.4 \pm 13.9	0.52
IMC	23.8 (21.5-41.6)	24.5 (19.1-38)	0.4
Flujo Salival no estimulado en ml/15 min	0.5 (0-3)	0.2 (0-2)	0.78
Esteroides , n(%)	7 (15.9)	4 (22.2)	0.55
Inmunosupresores, n(%)	26 (59)	9 (50%)	0.51
Mediana SDDI	2.61 (\pm 1.57)	4 (\pm 2.61)	0.01
Tabaquismo, n(%)	2 (4.5)	2 (11.1)	0.37
Historia de tabaquismo, n(%)	16 (36.4)	7 (38.8)	0.85
Menopausia, n(%)	32 (72.7)	13 (72.2)	0.96
Hipotiroidismo, n(%)	9 (20.5)	7 (38.8)	0.13
Fibromialgia, n (%)	4 (9.1)	2 (11.1)	1
Depresión, n (%)	11 (25)	5 (27.7)	0.82
Diabetes Mellitus tipo 2, n (%)	7 (15.9)	3 (16.7)	0.94
Mediana Índice de Charlson	0 (0-2)	0.5 (0-6)	0.48
Fármacos asociados a resequedad, n (%)	13 (29.6)	6 (33.3)	0.77
Uso de tratamiento de reemplazo hormonal, n (%)	4 (9.1)	1 (5.6)	0.64
Escolaridad			0.58
Primaria	12(27.3)	6(33.3)	
Secundaria	14(31.8)	6(33.3)	
Preparatoria	7 (15.9)	3(16.7)	
Licenciatura	11 (25)	11(25)	
Estación del año	8 (18.2)	4(22.2)	0.93
Primavera	6(13.6)	3 (16.7)	
Verano	26(59.1)	9 (50)	
Otoño	4(9.1)	2(11.1)	
Invierno			

Discusión

Los síntomas reportados por el paciente son desenlaces a los que cada vez se les da más peso en la evaluación global del paciente reumatológico, no siendo la excepción el Síndrome de Sjögren.

En esta entidad, los síntomas sicca son las manifestaciones clínicas más importantes hasta en el 95% de los pacientes. Asimismo las pacientes presentan frecuentemente fatiga, mialgias y artralgias, siendo su prevalencia alrededor del 65%.(18) En un estudio en población francesa, la fatiga (física o mental) y el dolor fueron síntomas prioritarios en el 36.5% y 18.1% de los pacientes. Incluso en otro estudio, el 36% de los pacientes con SSP reportó deseo de mejorar en cuanto al dolor, 31% en fatiga y 31% en resequead (41% resequead oral, 38% resequead ocular, 12% resequead cutánea).(19)

Para la evaluación de estos síntomas se han utilizado escalas visuales análogas (EVA) o escalas de Likert; mientras que la resequead además de estas escalas, se evalúa objetivamente con la prueba de Schirmer y FSNE. Por otra parte, existen escalas como el EuroQoL-5 (EQ-5D) y el cuestionario de forma corta (SF)-36, donde se puede obtener información en cuanto a fatiga y depresión en estos pacientes. No obstante, estas escalas no fueron diseñadas específicamente para SSP.

Debido a la importancia de evaluar estos síntomas, surgió la creación del ESSPRI, una herramienta validada y simple para medir resequead, dolor y fatiga en SSP. El ESSPRI utiliza una escala numérica del 0-10 en cada uno de los 3 dominios. Los tres dominios tiene el mismo peso dentro de la escala y la puntuación final es la media de los 3 elementos.(14) Esta herramienta ha mostrado correlación con la

valoración global del paciente ($r=0.70$), con el PROFAD ($r = 0.73$) y con el SSI (Sicca Symptoms Inventory) ($r=0.66$).^(14,20) En otro estudio, el ESSPRI se correlacionó con la duración de la enfermedad ($r=0.332$, $P= 0.001$) y con evaluación global del paciente ($r=0.753$, $P <0.0001$), EVA-dolor ($r=0.656$, $P <0,0001$) y HAQ ($r = 0,542$, $P <0,0001$), además con la evaluación global del médico ($r=0.70$).^(15,17) De forma interesante, la información sobre la correlación entre ESSDAI y ESSPRI es controvertida, aunque la mayoría de los estudios muestran que no existe correlación con el ESSDAI^(19–22) excepto en el estudio de Omma et al que reportó una correlación positiva ($r = 0,31$, $p <0,001$).⁽²³⁾ Por otra parte, se ha demostrado que la calidad de vida (CV) está afectada de forma considerable en pacientes con SSP. Pocos estudios han evaluado la relación del ESSPRI con la CV y los factores que la modifiquen. Cho et al., observó que el ESSPRI es un predictor independiente de CV al correlacionar negativamente con la escala SF-36 ($r=-0.41$ $P=0,002$).⁽²⁴⁾ Lee et al también mostraron una correlación negativa con el cuestionario EuroQoL-5 dimensiones (EQ-5D) ($r= -0.459$, $p <0.001$); y en el análisis de regresión lineal, el ESSPRI fue un predictor independiente de los valores de EQ-5D (coeficiente $\beta=-0.05$).⁽²⁵⁾ También Lendrem et al. investigaron la relación entre ESSPRI y CV, y encontraron una correlación negativa entre ESSPRI y EQ-5D ($r_s = -0.546$).⁽²⁶⁾

El primer objetivo de este estudio fue establecer si existen algunos factores tanto de la enfermedad propia (SSP), como comorbilidades asociadas o el uso de ciertos fármacos u otros factores externos, que puedan influir en los resultados del ESSPRI.

Iniciando con las comorbilidades, en un estudio previos se describió que alrededor del 57.1% de los pacientes con SSP pueden tener una comorbilidad concomitante.(27) En nuestro estudio, se observó que la presencia de comorbilidades (DM, hipotiroidismo y el Índice de Charlson) no tuvo un impacto en la puntuación del ESSPRI. Por otra parte, también evaluamos otras variables como menopausia, uso de fármacos que disminuyen el flujo salival, remplazo hormonal y estación del año cuando se aplicó el cuestionario. No observamos ninguna asociación con una mayor puntuación del ESSPRI. Sin embargo, si encontramos asociación con la presencia de fibromialgia y depresión; siendo esta última variable una de las que permaneció en el análisis multivariado.

La prevalencia de fibromialgia (FM) en SSP varia del 6.9 a 55%, en nuestro estudio encontramos una prevalencia de 8.1%. Torrente-Segarra et al. reportaron que la FM se asoció a más síntomas constitucionales, fatiga y artralgias, esplenomegalia y dislipidemia.(28)

Por otra parte, la depresión es un problema de salud mental común entre los adultos con SSP. Se ha reportado una prevalencia entre 8.33 y 75.56%, la cual se ha relacionado con fatiga, disminución de la CV, pérdida de productividad en el trabajo, aumento de los niveles de discapacidad física y costos médicos. Cui et al. encontraron un puntaje de depresión mayor en los pacientes con SSP que en los controles (6.71 ± 4.32 vs 3.87 ± 2.80); y la depresión se asoció a mayor índice de actividad, VSG más elevada, nivel educativo bajo y dolor. Estos autores también reportaron una correlación negativa entre el ESSPRI y la depresión ($r = -0.268$; $p < 0,002$). (29) En una revisión sistemática de 12 estudios con 1917 participantes con

SSP, esta entidad se asoció con mayor prevalencia de depresión (RM 5.36, IC 95%: 4.05–7.09, $p < 0.01$). Asimismo la puntuación de depresión mediante HADS, fue mayor en SSP vs el grupo control (SMD= 1.47, 95% CI: 0.81–2.12, $P < 0.01$).⁽³⁰⁾ González et al, al evaluar las molestias oculares informadas por los pacientes, encontraron que éstas se asociaban a depresión (RM 1.82, IC 95% 1.38 -2.40, $p < 0,001$).⁽³¹⁾

En nuestro análisis de regresión logística, otro de los factores asociados a la presencia de mayor puntuación de ESSPRI fue la presencia del flujo salival. En un estudio previo, se observó que el dominio de resequead de ESSPRI se correlacionó negativamente con el FSNE ($r = -0.23$, $p = 0.03$).⁽³²⁾ También otro estudio, corroboró este hallazgo.⁽³³⁾

Por otra parte, el ESSPRI tiene una excelente fiabilidad aunque poca sensibilidad al cambio, definiéndose un estado satisfactorio un ESSPRI < 5 puntos y un cambio mínimo clínicamente importante al menos 1 punto o un 15% de la puntuación basal.^(13,18) Sin embargo, son muy pocos los estudios que evalúan la sensibilidad al cambio de ESSPRI en SPP. Inicialmente, Seror et al reportó una baja sensibilidad al cambio de ESSPRI, aunque el cambio fue mayor que los cuestionarios SSI y PROFAD.⁽¹⁵⁾ La mayoría de la información sobre el cambio de ESSPRI, deriva de estudios clínicos donde se evalúa la respuesta a biológicos. Por ejemplo, un estudio mostró una mejora significativa (6.3 ± 2.2 basal vs. 4.6 ± 2.0 , $p = 0.001$ a las 16 semanas y 5.6 ± 2.2 ; $p = 0.04$ a las 60 semanas) después del tratamiento con rituximab.⁽²²⁾ En otro estudio Bowman et al., no encontró

diferencia significativa en el ESSPRI con o sin la aplicación de rituximab.(34) Mariette et al., observó disminución en la que la puntuación media del ESSPRI de 6.4 a 5.6 (diferencia de medias -0.8 , IC del 95% (-1.5 a -0.2), $p=0.017$) en pacientes tratados con belimumab. Este resultado, aunque fue estadísticamente significativo, no cumplió con el criterio de significancia clínica (cambio >1 punto).(35) Por otra parte, Meiners et al, observó que en pacientes tratados con abatacept, la mediana de ESSPRI disminuyó de 7.7 a 5.8 en la semana 24 ($p = 0.01$). Al evaluar por dominios, el dominio de dolor ($p = 0.001$) y la fatiga ($p = 0.021$) mostraron cambio.(36) En nuestro estudio, además más de la mitad de los pacientes mostró cambio en el ESSPRI >1 punto en un tiempo mínimo de 6 meses de seguimiento. Los dominios en los cuales hubo cambio fueron en fatiga y en resequead, y no hubo variación en el dolor. Además, no fue posible identificar alguna variable que estuviera asociada con este cambio.

La fatiga es uno de los síntomas del SSP con mayor impacto en CV.(27) Su prevalencia es del 57-68% y posiblemente está relacionada con disfunción subclínica del sistema nervioso autónomo y trastornos del sueño.(37) Estudios previos, han demostrado que la fatiga física medida con el componente somático de la escala de perfil de fatiga (PROFAD) es más prevalente y grave que la fatiga mental en SSP. Hackett et al. reportaron que el 40% de los pacientes calificaron a la fatiga o fatiga mental, como el síntoma "más necesitado de mejoría clínica". El modelo de fatiga física identificó al dolor, la depresión, la resequead y las puntuaciones en la escala de somnolencia diurna de Epworth, como las variables más importantes asociadas con las puntuaciones de fatiga física PROFAD (todas

$p \leq 0.0001$). (38) Priori et al. observaron fatiga en el 85.7% de sus pacientes con SSP, teniendo un EVA promedio de 6.83 (rango 0-10). (39) Segal et al. documentó que los factores predictores de fatiga fueron la depresión y dolor. (40) En nuestra cohorte, la prevalencia de fatiga fue de 70.76 % con mediana de 6 para el dominio del ESSPRI, y como se comentó previamente cambio en el tiempo.

En cuanto a los síntomas de resequedad, estos también variaron en su puntuación dentro del ESSPRI en el tiempo. Li et al. encontró que a mayor edad mayor, mayor actividad de la enfermedad y dolor y fatiga, los pacientes presentaban más sintomatología de ojo seco. Este autor no encontró asociaciones estadísticamente significativas con respecto a las comorbilidades, el uso de medicamentos, la duración de la enfermedad, reactantes de fase agudo y la presencia de anticuerpos anti-SSA/SSB. Sin embargo los factores asociados a boca seca fueron la edad, el nivel educativo, la duración de la enfermedad y la actividad de la enfermedad. (27)

En cuanto al dolor, en la literatura, se reporta que el 85.7% de los pacientes con SSP presentan dolor en más de un área del cuerpo con promedio de EVA de 55.7 (rango 5–100). (39) En nuestro estudio, la media de EVA fue de 4, no mostró ninguna variación en el tiempo.

En conclusión, documentamos que los principales factores que impactan en una mayor puntuación del ESSPRI son el flujo salival no estimulado y la presencia de depresión. En el seguimiento de los pacientes, más de la mitad de ellos presentaron cambios en el ESSPRI, no obstante no fue posible identificar las variables asociadas a este cambio.

Referencias

1. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct;69(10):1612-1616. doi: 10.1002/acr.23173. Epub 2017 Aug 31.
2. 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: 1983-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375.
3. Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017 Feb 23;14(3):191-200. doi: 10.7150/ijms.17718.
4. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):931-939. doi: 10.1056/NEJMcp1702514.
5. Sandhya P, Jeyaseelan L, Scofield RH, Danda D. Clinical Characteristics and Outcome of Primary Sjogren's Syndrome: A Large Asian Indian Cohort. *Open Rheumatol J*. 2015 Jun 26;9:36-45. doi: 10.2174/1874312901409010036.
6. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):321-31. doi:10.1093/rheumatology/ket349.
7. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 7;2:16047. doi: 10.1038/nrdp.2016.47.

8. Holdgate N, St Clair EW. Recent advances in primary Sjogren's syndrome. *F1000Res*. 2016 Jun 17;5. pii: F1000 Faculty Rev-1412. doi:10.12688/f1000research.8352.1.
9. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2230-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev200.
10. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2945-53. doi: 10.1002/art.38100.
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, 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 (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87.
12. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8.
13. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Mariette X, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):382-9. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206008.
14. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development

- of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):968-72. doi: 10.1136/ard.2010.143743.
15. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):859-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204615.
 16. Hackett KL, Newton JL, Frith J, Elliott C, Lendrem D, Foggo H, Edgar S, Mitchell S, Ng WF. Impaired functional status in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Nov;64(11):1760-4. doi: 10.1002/acr.21738. PubMed PMID: 23111856.
 17. Pertovaara M, Korpela M. ESSPRI and other patient-reported indices in patients with primary Sjogren's syndrome during 100 consecutive outpatient visits at one rheumatological clinic. *Rheumatology (Oxford).* 2014 May;53(5):927-31. doi: 10.1093/rheumatology/ket476.
 18. Seror R, Rauz S, Gosset M, Bowman SJ. Disease activity and patient reported outcome measures in Sjögren's – what are the best tools to evaluate? *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jun 24. doi: 10.1093/rheumatology/kez201.
 19. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, et al. Severe Health-Related Quality of Life Impairment in Active Primary Sjögren's Syndrome and Patient-Reported Outcomes: Data From a Large Therapeutic Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Apr;69(4):528-535. doi: 10.1002/acr.22974.
 20. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Guern VL, Hayem G, et al. European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index: A Complete Picture of Primary Sjögren's

Syndrome Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1358-64. doi: 10.1002/acr.21991.

21. Jülich M, Kanne A-M, Sehnert B, Budweiser S, Voll RE, Kollert F. Serological lymphocytic activity and patient-reported outcomes in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep;37(9):2361-2366. doi: 10.1007/s10067-018-4159-2.
22. Meiners PM, Arends S, Brouwer E, Spijkervet FKL, Vissink A, Bootsma H. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1297-302. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200460.
23. Omma A, Tecer D, Kucuksahin O, Sandikci SC, Yildiz F, Erten S. Do the European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's syndrome outcome measures correlate with impaired quality of life, fatigue, anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome? *Arch Med Sci*. 2018 Jun;14(4):830-837. doi: 10.5114/aoms.2017.70300.
24. Cho HJ, Yoo JJ, Yun CY, Kang EH, Lee H-J, Hyon JY, et al. The EULAR Sjögren's syndrome patient reported index as an independent determinant of health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome patients: in comparison with non-Sjögren's sicca patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec;52(12):2208-17. doi: 10.1093/rheumatology/ket270.
25. Lee J, Koh JH, Kwok SK, Park SH. The EULAR Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index is an independent determinant of health-related utility values of Korean patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Jul-Aug;34(4):663-7.
26. Lendrem D, Mitchell S, McMeekin P, Gompels L, Hackett K, Bowman S, et al. Do the EULAR Sjögren's syndrome outcome measures correlate with health status in primary Sjögren's syndrome? *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):655-9. doi: 10.1093/rheumatology/keu361.

27. Li Z, Fu T, Li L, Cui Y, Dong C, Li J, et al. Prevalence, severity, and predictors of dry eye and dry mouth in Chinese patients with primary Sjögren syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018 Nov;37(11):2971-2979. doi: 10.1007/s10067-018-4233-9.
28. Torrente-Segarra V, Corominas H, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M, Andreu JL, Martínez-Taboada VM, et al. Fibromyalgia prevalence and associated factors in primary Sjögren's syndrome patients in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology registry (SJOGRENSER). *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):28-34.
29. Cui Y, Xia L, Li L, Zhao Q, Chen S, Gu Z. Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2018 May 16;18(1):131. doi: 10.1186/s12888-018-1715-x.
30. Cui Y, Li L, Yin R, Zhao Q, Chen S, Zhang Q, et al. Depression in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med*. 2018 Feb;23(2):198-209. doi: 10.1080/13548506.2017.1339895.
31. Gonzales JA, Chou A, Rose-Nussbaumer JR, Bunya VY, Criswell LA, Shiboski CH, et al. How Are Ocular Signs and Symptoms of Dry Eye Associated With Depression in Women With and Without Sjögren Syndrome? *Am J Ophthalmol*. 2018 Jul;191:42-48. doi: 10.1016/j.ajo.2018.04.004.
32. Hijaw O, Alawneh M, Ojjoh K, Abuasbeh H, Alkilany A, Qasem N, et al. Correlation between Xerostomia index, Clinical Oral Dryness Scale, and ESSPRI with different hyposalivation tests. *Open Access Rheumatol*. 2019 Jan 4;11:11-18. doi: 10.2147/OARRR.S188937.
33. Fernández-Martínez G, Zamora-Legoff V, Hernández Molina G. Oral health-related quality of life in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin*. 2018 May 10. pii:S1699-258X(18)30091-3. doi: 10.1016/j.reuma.2018.04.001.

34. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng W-F, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jul;69(7):1440-1450. doi: 10.1002/art.40093.
35. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):526-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203991.
36. Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1393-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204653.
37. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis.* Nov de 2000; 59 (11): 875-8.
38. Hackett KL, Davies K, Tarn J, Bragg R, Hargreaves B, Miyamoto S, et al. Pain and depression are associated with both physical and mental fatigue independently of comorbidities and medications in primary Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019 Apr 24;5(1):e000885. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000885.
39. Priori R, Iannuccelli C, Alessandri C, Modesti M, Antonazzo B, Di Lollo AC, et al. Fatigue in Sjogren's syndrome: relationship with fibromyalgia, clinical and biologic features. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Nov-Dec;28(6 Suppl 63):S82-6.
40. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec 15;59(12):1780-7. doi:10.1002/art.24311.