



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"IGNACIO CHÁVEZ"  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

TÍTULO:  
**CARACTERÍSTICAS CAPILAROSCÓPICAS DE LA MICROVASCULATURA  
LABIAL Y YUGAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN**

**TESIS**

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

PRESENTA:  
**GRISSELL ALEJANDRA VALERO GAONA**

TUTORA DE TESIS:  
**DRA. ANGÉLICA VARGAS GUERRERO**



Ciudad de México, Julio de 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



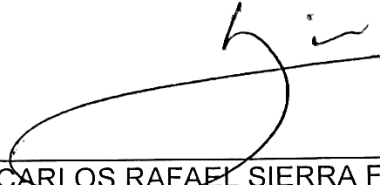
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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

SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"IGNACIO CHÁVEZ"



---

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"



---

DR. MANUEL MARTINEZ-LAVIN GARCIA-LASCURAÍN  
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN REUMATOLOGIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA,  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA, "IGNACIO CHÁVEZ"



---

DRA. ANGÉLICA VARGAS GUERRERO  
TUTORA DE TESIS  
MÉDICA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA,  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



---

DRA. GRISELL ALEJANDRA VALERO GAONA  
MEDICA RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA,  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



“No hay arte más difícil de adquirir que el arte de la observación”  
Sir William Osler

“Cura a veces, trata con frecuencia, consuela siempre”  
Hipócrates

## **AGRADECIMIENTOS**

Un profundo agradecimiento a la Dra. Angélica Vargas Guerrero, quien no sólo fue mi guía en este proyecto, sino también en mi formación como reumatóloga; le reitero mi más profunda admiración y respeto por ser siempre maestra y apoyo de quien la busca de manera genuina, pero sobre todo por su honestidad.

Al Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra, por su colaboración en el análisis estadístico de este proyecto, por su ayuda desinteresada, su paciencia y su tiempo.

Al Dr. Luis H. Silveira quien diariamente hace la labor de maestro académico, escucha y consejero de vida.

Al Dr. Manuel Martínez Lavín por darme la oportunidad de vivir este sueño.

A mis compañeras Tania y Melissa, que siempre me motivan a superarme cada día como profesional y como ser humano. No pudo haber jamás mejor equipo.

A mi familia que siempre me apoya de todas las maneras posibles para cumplir mis metas a pesar de todas las adversidades.

## ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	2
II.	ANTECEDENTES.....	3
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	24
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
VI.	HIPOTESIS.....	26
VII.	OBJETIVOS.....	27
VIII.	METODOLOGIA.....	28
IX.	PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO.....	35
X.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	36
XI.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	37
XII.	RESULTADOS.....	38
XIII.	DISCUSIÓN.....	47
XIV.	CONCLUSIONES.....	49
XV.	ANEXOS.....	50
XVI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

## I. RESUMEN

**Título:** Características capilaroscópicas de la microvasculatura labial y yugal en pacientes con Síndrome de Sjögren.

**Antecedentes:**

El síndrome de Sjögren (SS) es una patología autoinmune compleja y heterogénea que puede llevar a discapacidad o afectar la calidad de vida. El diagnóstico se basa en la evaluación combinada de parámetros clínicos, serológicos, funcionales, morfológicos e histopatológicos. La determinación de anticuerpos anti-SSA (-Ro) y el estudio histopatológico son los que tienen mayor peso en los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2016. En nuestro conocimiento solo existen dos estudios en la literatura en pacientes con síndrome de Sjögren que describen las características de la microvasculatura labial y periodontal respectivamente. Se sugiere que la presencia de capilares pequeños con una conformación en semiluna o "C" en la capilaroscopia labial, puede representar un hallazgo característico del SS.

**Objetivo:** Describir los hallazgos capilaroscópicos de la microvasculatura de las mucosas labial y yugal de pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario en seguimiento en reumatología del Instituto Nacional de Cardiología y controles sanos, que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio. Se realizó videocapilaroscopia oral bajo condiciones ambientales estables y se tomaron imágenes de la mucosa labial superior e inferior (proximal y distal al frenillo) y de la mucosa yugal derecha e izquierda (1cm distal a la comisura labial). Del expediente clínico se recabaron, los resultados de anticuerpos (antinucleares, anti-SSA, anti-SSB) y el reporte histopatológico. Los resultados se describieron como proporciones y frecuencias simples o promedios con desviación estándar. El contraste de frecuencias se realizó mediante Chi cuadrada y el contraste de promedios mediante la T de Student. Se fijó como límite de significancia estadística una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se incluyeron 17 pacientes con SS primario, 13 con SS secundario (N=30) y 15 controles sanos. Se excluyeron del análisis las imágenes del área proximal al frenillo por mala visibilidad en 33% de las imágenes de labio inferior y 20% del superior. Se encontraron capilares en "C" tanto en pacientes como en los controles sanos en las cuatro áreas analizadas; sólo en mucosas yugales se encontró mayor cantidad de estos en pacientes con SS ( $p < 0.001$ ). En pacientes con SS, se observaron menor cantidad de capilares en cruces en labio superior y mucosa yugal ( $p = 0.01$  y  $0.03$  respectivamente) y rectificadas en mucosa yugal ( $p < 0.001$ ), con respecto a los controles. No hubo diferencias en tortuosidad o densidad capilar.

**Conclusiones:** Existen cambios inespecíficos en la microvasculatura oral de los pacientes con síndrome de Sjögren tanto primario como secundario. Los capilares en "C" no son "exclusivos" de pacientes con Síndrome de Sjögren. Se requieren más estudios para establecer cuál es la implicación clínica general de esta morfología capilar.

## II. ANTECEDENTES

### 1. Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad compleja y heterogénea que potencialmente puede llevar a discapacidad o disminución en la calidad de vida<sup>1</sup>. Se caracteriza por infiltración linfocitaria en las glándulas salivales y lacrimales, llevando a disfunción secretora mediada por inmunidad<sup>2</sup>. Esto se traduce típicamente como un cuadro clínico caracterizado por signos y síntomas de sequedad de mucosas<sup>1</sup>, aunado a otros datos como fatiga que puede llegar a ser incapacitante y dolor articular<sup>3</sup>.

Generalmente el SS se desarrolla de forma insidiosa en el transcurso de meses o años. En algunos casos, el daño gradual y progresivo y la disfunción de las glándulas exocrinas, resultará en sequedad generalizada, también conocido como *Síndrome SICCA* (del Latín *siccus*, que quiere decir seco o sediento)<sup>4</sup>.

El SS se considera una “epitelitis autoinmune”, dado que el epitelio de las glándulas exocrinas es el blanco de la respuesta inflamatoria. Es por esta razón, que prácticamente todas las glándulas exocrinas pueden verse afectadas en esta entidad<sup>5</sup>.

La respuesta inflamatoria local es el origen de mediadores solubles que una vez en la circulación son responsables de los signos y síntomas no exocrinos<sup>5</sup>. Es por esto que, el espectro clínico del SS puede ir desde una exocrinopatía local benigna (manifestaciones glandulares), hasta una enfermedad con afectación multisistémica (manifestaciones extraglandulares)<sup>5</sup>. Estos otros órganos y sistemas pueden afectarse en el curso de la enfermedad en por lo menos un tercio de los pacientes, causando una plétora de manifestaciones clínicas sistémicas, anormalidades serológicas y complicaciones<sup>1</sup>.

Cuando esta condición se presenta de forma aislada o en asociación a otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas (ej. Tiroiditis, colangitis biliar primaria, etcétera)<sup>3</sup>, se le denominará “Síndrome de Sjögren primario”<sup>2, 3</sup>. Si este padecimiento coexiste con otra enfermedad reumática sistémica, como lupus eritematosos sistémico,



artritis reumatoide, esclerosis sistémica, etcétera, se le denominará “Síndrome de Sjögren secundario”<sup>2, 3</sup>. Esta distinción entre el SS primario (SSp) y secundario (SSs) (o “asociado”) sólo refleja la situación clínica frecuentemente reportada de la coexistencia o superposición del SS con otras enfermedades autoinmunes y no implica alguna repercusión en el tratamiento, ya que es el mismo en ambas circunstancias<sup>6</sup>.

## **2. Historia**

Desde 1882 hasta principios del siglo XX, diversos clínicos y cirujanos europeos observaron un grupo de pacientes con xerostomía y xeroftalmia. Las primeras observaciones relacionadas con el compromiso ocular del SS las hizo Leber en 1882, quien describió de forma aislada, la queratitis filamentosa en 3 pacientes. Fisher en 1889 al describir 6 casos de queratitis filamentosa, mencionó por primera vez que uno de los pacientes tenía artritis. Seis años después de Leber, el 23 de enero de 1888, el cirujano Mikulicks describió un caso de tumefacción bilateral indolora de las glándulas lagrimales, parótidas y submandibulares<sup>7</sup>, sin adenomegalias ni organomegalias, en el que practicó la escisión de estas dos últimas, pero presentó recurrencia. El estudio de patología mostró un conglomerado de células pequeñas<sup>5</sup>. Esta entidad más tarde llevaría su nombre<sup>7</sup>.

Poco después, la enfermedad de las glándulas salivales se relacionó con la sequedad ocular y de la mucosa oral cuando Henri Gougerot, un prestigioso dermatólogo francés, escribió en 1925 sobre tres casos de atrofia de la glándula salival con sequedad ocular, de boca y de vagina<sup>7</sup>.

A pesar de la existencia de reportes de casos individuales de pacientes con características del SS en la literatura médica europea de finales del siglo XIX, la descripción de la enfermedad se acredita a Henrik Sjögren, un oftalmólogo sueco. En 1933, mientras trabajaba en su tesis de doctorado, publicó su primera descripción completa del SS como una enfermedad en un grupo grande de pacientes<sup>4</sup>. El Dr. Sjögren describió el caso de 19 mujeres con xeroftalmia y xerostomía; dos tercios de estas tenían artritis crónica. Él fue el primero en enfatizar la naturaleza sistémica de la

enfermedad y la relación con sus 3 síntomas cardinales: xeroftalmia, xerostomía y artritis<sup>4</sup>. Así mismo fue el primer oftalmólogo en usar la prueba de la Rosa de Bengala en la superficie ocular en la patología secundaria a xeroftalmia y acuñó el término *queratoconjuntivitis sicca* para distinguir entre la sequedad ocular con daño en la superficie observada en el SS y la sequedad ocular secundaria a la deficiencia de vitamina A<sup>4</sup>.

En 1953, Morgan y Castleman publicaron detallados hallazgos histopatológicos de 18 pacientes con aumento de tamaño de las glándulas lagrimales y salivales. Este tratado anatomopatológico constaba de casos con características clínicas similares a las de la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren. Cabe destacar que 15 de los 18 pacientes eran mujeres con tumefacción de las glándulas lagrimales y salivales que se desarrolló en la quinta y sexta décadas de vida. Morgan y Castleman encontraron en el tejido de las glándulas salivales un «elemento linfoide» consistente, acompañado por proliferación de células mioepiteliales y epiteliales. Los cambios epiteliales produjeron un estrechamiento u obliteración característica de la luz del conducto, formando cuerdas de masas de células sólidas llamadas *islas epimioepiteliales*. Debido a la prominencia de estas estructuras epiteliales, Morgan y Castleman hipotetizaron que la enfermedad de Mikulicz tenía su origen en el epitelio ductal. La anatomía patológica de la glándula salival en estos casos era similar a la de los pacientes con la queratoconjuntivitis seca descrita por Henrik Sjögren. Debido a que los pacientes de Sjögren eran, en su mayoría, mujeres de mediana edad, Morgan y Castleman consideraron que la enfermedad de Mikulicz era un subconjunto del síndrome de Sjögren, pero con manifestaciones clínicas incompletas. Este artículo, ahora clásico, tuvo el efecto de unificar la enfermedad de Mikulicz y el síndrome de Sjögren en una sola enfermedad, una hipótesis que fue dominante hasta hace pocos años<sup>7</sup>.

El 9 de marzo de 1888, Hadden, en un congreso de la Sociedad Clínica de Londres, informó del caso de una mujer de 65 años que tenía xerostomía y xeroftalmia con una evolución de varios meses. Le llamó la atención la lengua roja, agrietada y que con aspecto de “piel de cocodrilo” de la paciente. Además, la mucosa del paladar estaba bastante seca y lisa, al igual que la faringe y la mucosa nasal. Hadden también

encontró un crecimiento de las glándulas salivales menores. Funch, en 1919, fue quien asocio el crecimiento de la glándula parótida a la disminución de la secreción salival en el mismo paciente. Norman Talal denominó este primer periodo o clínico, en el que comenzaron a describir las manifestaciones clínicas del SS, y que se remonta desde las descripciones de Mikulickz y Hadden en 1888 hasta 1950. Denomina como periodo inmunológico, de 1950 a 1980 y periodo molecular desde 1980 hasta el presente<sup>5</sup>.

Calman y Reifman en 1966 informaron sobre los cambios en las glándulas salivales menores bucales en un paciente con síndrome de Sjögren. Posterior a ello, se han descrito manifestaciones extraglandulares en el SS incluyendo alteraciones del sistema nervioso periférico y central. Desde 1965 se han definido 11 criterios de clasificación del SS, hasta que en 2012 la alianza del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea Contra el Reumatismo (nombre en abreviatura del Inglés, ACR/EULAR) definieron unos criterios para una mejor estandarización del SS<sup>5</sup>.

### **3. Epidemiología**

Durante el seguimiento de la descripción realizada por primera vez por el Dr. Sjögren, el síndrome que lleva su nombre fue considerada por mucho tiempo como una enfermedad rara y de hecho, fue enlistada en el registro de la Organización Nacional de Desórdenes Raros (NORD registry)<sup>4</sup>.

La incidencia y prevalencia reportadas pueden variar de acuerdo al diseño del estudio y los criterios de clasificación utilizados<sup>6</sup>. La incidencia reportada se encuentra entre 3 a 11 casos por 100,000 individuos, mientras que la prevalencia puede ir de 0.01% a 0.72%<sup>6</sup>. En un meta-análisis reciente se abordó la tasa de incidencia (IR), tasa de prevalencia (PR), la tasa de género y la edad al diagnóstico del SSp<sup>8</sup>. EL IR combinado de SSp fue 6.92 por 100,000 personas año en riesgo. El IR para mujeres y hombres se estimó en 12.30 y 1.47 respectivamente, resultando en una razón de IR combinada mujer:hombre de 9.29. La edad promedio al diagnóstico fue de 56 años<sup>8</sup>.

La incidencia de SSp incrementa progresivamente con la edad en las mujeres, observándose un pico entre los 55-65 años, mientras que, en los hombres, el SSp ocurre principalmente en aquellos de 65 años o más<sup>2</sup>.

El SS tiene la razón de género más desbalanceada de todas las enfermedades autoinmunes<sup>6</sup>; se han reportado proporciones mujer:hombre que van desde 10:1 hasta 20:1<sup>1</sup>. Inclusive, se ha descrito la existencia de diferencias en la expresión fenotípica de la enfermedad entre hombres y mujeres<sup>6</sup>, aunque no está claro en si el género masculino se asocia con una enfermedad más agresiva<sup>1</sup>. Ramírez y colaboradores investigaron la presentación clínica del SSp en hombres y mujeres al diagnóstico en dos cohortes independientes (sueca e italiana). Identificaron una edad al diagnóstico más temprana, mayor frecuencia de manifestaciones extraglandulares, mayor concomitancia de manifestaciones extraglandulares y presencia de títulos altos de anti-Ro52 en pacientes masculinos. Así mismo, la mitad de los hombres presentaron más de una manifestación extraglandular al diagnóstico, apoyando la teoría de una enfermedad más grave<sup>9</sup>.

Se ha observado que el SS es más frecuente en escandinavos, sin embargo, a medida que aumenta la conciencia de la enfermedad y ha mejorado la capacidad para diagnosticarla, se ha podido identificar también en personas de raza afroamericana<sup>4</sup>.

En pacientes con SSp, la superposición con diversas entidades se reporta: 14-18% en pacientes con lupus eritematoso sistémico 7-17% con artritis reumatoide y 12% en esclerosis sistémica<sup>6</sup>.

La supervivencia media acumulada después de 5 y 10 años al diagnóstico en SSp se ha reportado en 94% y 90.5% respectivamente<sup>2</sup>. Las principales causas de mortalidad en pacientes con SSp son linfoma de células B, hallazgos órgano-específicos graves (enfermedad intersticial pulmonar, falla renal, vasculitis crioglobulinémica grave, etc), infecciones y enfermedad cardiovascular<sup>6</sup>. Los factores de riesgo demográficos, clínicos y serológicos asociados al incremento de la mortalidad incluyen edad avanzada al

diagnóstico, sexo masculino, crecimiento parotídeo, gammagrama parotídeo anormal, involucro sistémico, vasculitis, anti-SSB, disminución de C3 y C4 y crioglobulinemia<sup>2</sup>.

#### **4. Patogénesis.**

En un individuo genéticamente susceptible, múltiples factores ambientales pueden influir en el desarrollo del Síndrome de Sjögren<sup>6</sup>. Las células epiteliales de la glándula salival (CEGS) en pacientes con SSp llevan y regulan las respuestas autoinmunes locales mediando activamente la acumulación, activación y diferenciación de las células inmunes<sup>6</sup>.

Las observaciones clínicas y de laboratorio resaltando el papel central de las CEGS, actualmente han sugerido que el nombre etiológico de la enfermedad debería ser "epitelitis autoinmune"<sup>2</sup>. Se observó de manera inicial que los infiltrados linfocíticos característicos se encontraban proximales a las CEGS, las cuales mostraron la expresión de numerosas moléculas inmunomoduladoras, como citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, moléculas de CPH, moléculas coestimuladoras B7 y CD40, moléculas relacionadas a apoptosis, así como autoantígenos y receptores funcionales de inmunidad innata<sup>2</sup>.

Las CEGS parecen ser capaces de actuar como células presentadoras de antígenos profesionales y mediar la exposición de autoantígenos intracelulares al sistema inmune. Las glándulas salivales son sitios de presentación de autoantígenos e iniciación de respuesta autoinmune en SSp<sup>2</sup>.

#### **✓ Factores genéticos y epigenéticos.**

Existe una fuerte asociación entre el SSp y el sistema de HLA, la cual se relaciona con los alelos DRB1, DR2 y DR3, también conocidos como los alelos de susceptibilidad de lupus. Estas asociaciones parecen ser específicas para los anticuerpos (DR2 asociado sólo a anti-Ro y DR3 asociado a anti-La) y sugiere que los pacientes seropositivos y seronegativos pueden formar subgrupos diferentes con asociaciones genéticas, clínicas y serológicas distintas<sup>2</sup>.

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) identificaron algunos genes de susceptibilidad para SSp como IRF5, STAT4 e IL-12<sup>a</sup>, los cuales participan en la señalización del interferón (IFN); BLK y CXCR5 importantes para la función de células B y producción de anticuerpos; y el gen del TNIP1 que está involucrado en la regulación negativa de la vía del factor nuclear Kappa B<sup>2</sup>. Mecanismos génicos reguladores también han cobrado interés en la patogénesis de SSp, con anomalías observadas en la metilación del ADN y microRNA<sup>2</sup>.

#### ✓ **Mecanismos del sistema inmune innato**

Aproximadamente el 50% de los pacientes con SSp tienen un sistema de IFN-1 activado en la sangre y glándulas salivales (también llamado firma de interferones). Existe evidencia de la activación continua del IFN en SSp como resultado de complejos inmunes que contienen RNA, activando a receptores tipo Toll (TLR) 7 y 9 en las células dendríticas plasmocitoides. Esto provee un mecanismo mediante el cual los autoanticuerpos asociados a SSp promueven un proceso inflamatorio autoinmune en un círculo vicioso. Existe heterogeneidad en la respuesta a IFN-1, con IFN alto asociado a un fenotipo de enfermedad más grave<sup>2</sup>.

Además de los TLR 7 y 9, los TLR-3 se expresan ampliamente en CEGS, pudiendo jugar un papel significativo en la patogénesis. La señalización de TLR-3 en CEGS induce la expresión de moléculas inmunomoduladoras, IFN, así como la muerte celular apoptótica a través de anoikis, y da como resultado una regulación positiva de la expresión de autoantígenos, como Ro52 / TRIM21<sup>2</sup>.

#### ✓ **Mecanismos del sistema inmune adaptativo**

Se ha identificado un mayor número de células CD4+ Th17, tanto en la circulación como en las glándulas salivales, acompañadas por niveles sistémicamente elevados de IL-17. La IL-17 es una citocina proinflamatoria, involucrada en varias enfermedades inflamatorias y autoinmunes, y estos hallazgos sugieren una participación en la patogénesis del SSp. El interés en el papel de las células T reguladoras (Treg) se ha renovado con la observación de que las Treg convencionales circulantes (CD4 (+)

CD25 (alta)) disminuyen, mientras que un nuevo subconjunto de Treg (CD4 (+) CD25 (baja), las células GITR (+) se expanden en SSp. Este último puede representar un intento de contrarregulación contra la inflamación autoinmune y puede proporcionar un nuevo objetivo para futuras estrategias de tratamiento<sup>2</sup>.

La hiperactividad de las células B, como la hipergammaglobulinemia, la producción de autoanticuerpos, las alteraciones de las subpoblaciones de células B, la formación de centros germinales en la glándula salival y un mayor riesgo de desarrollar linfoma de células B son rasgos característicos distintivos de SSp<sup>2</sup>.

Los niveles circulantes de factor de activación de células B (BAFF) están marcadamente elevados en SSp, el cual es inducido principalmente por IFN de tipo I y tipo II, y podría contribuir a la patogenia de SSp por varios mecanismos: 1) BAFF es un factor de supervivencia bien caracterizado para plasmablastos humanos generados a partir de células B de memoria y podría proporcionar un entorno para la producción de plasmablastos productores de autoanticuerpos; 2) BAFF puede coestimular la proliferación y la secreción de citocinas por las células T CD4+ activadas de una manera dependiente del receptor BAFF; y 3) BAFF desempeña funciones críticas en el mantenimiento reacciones de centros germinales (CG), así como en el establecimiento de redes de células dendríticas foliculares<sup>2</sup>.

En resumen, la etiología y patogenia del síndrome de Sjögren es multifactorial, en la cual factores hereditarios y estocásticos interaccionan y resultan en la pérdida de la tolerancia inmunológica y el subsiguiente daño orgánico. El estado preclínico está caracterizado por la presencia de auto-anticuerpos en suero, el infiltrado linfoplasmocitario en glándulas salivales, y la producción de mediadores solubles pro-inflamatorios antes de la primera manifestación de la enfermedad. La fase clínica hace referencia a la expresión fenotípica compatible con SS, la cual incluye diversas formas de presentación o subfenotipos<sup>5</sup>.

## 5. Cuadro clínico

El síndrome sicca es la forma de presentación más frecuentemente reportada en las series más grandes, con 98% reportando de forma subjetiva xeroftalmia o xerostomía y 89% ambas<sup>2</sup>.

La xeroftalmia frecuentemente lleva a queratoconjuntivitis sicca, con irritación ocular crónica y destrucción del epitelio conjuntival corneal. Aquellos pacientes con xerostomía refieren dificultad para masticar y deglutir alimentos secos, disgeusia, dificultad para hablar de manera continua y sensación urente en la boca; estos pacientes están en riesgo de presentar halitosis, aftas orales, enfermedad periodontal y caries<sup>2</sup>.

La sequedad de la mucosa de la vía aérea puede llevar a voz ronca, bronquitis recurrente y neumonitis. La disminución en la secreción vaginal puede llevar a dispareunia y la sequedad nasal, cutánea y en conductos auditivos pueden generar irritación local, incomodidad y prurito<sup>2</sup>.

Aproximadamente el 80% de los pacientes se presentan con algún tipo de síntoma *sicca*. El otro 20% de los pacientes presentan los llamados “cuadros atípicos” ya que, al momento de ingresar al sistema de salud sus síntomas secos pueden ser leves o nulos<sup>4</sup>. Estos se enlistan en la tabla 1.

<b>Presentaciones inusuales del Síndrome de Sjögren</b>	
<b>Poliartritis seropositiva</b>	<b>Enfermedad pulmonar intersticial</b>
<b>Polimialgia reumática</b>	<b>Fiebre de origen desconocido</b>
<b>Vasculitis leucocitoclástica</b>	<b>Síndrome de fatiga crónica</b>
<b>Neuropatía periférica</b>	<b>Acidosis tubular renal</b>
<b>Neuropatía autonómica</b>	<b>Incremento en velocidad de sedimentación globular</b>
<b>Enfermedad desmielinizante</b>	<b>Anticuerpos antinucleares y factor reumatoide en un paciente asintomático.</b>
<b>Miositis</b>	<b>Perforación corneal</b>
<b>Inflamación de glándulas salivales</b>	
<b>Caries aceleradas</b>	

**Tabla 1. Presentaciones inusuales del SS.** Tomado y traducido de Vivino FB. (Referencia 4)



Las manifestaciones sistémicas son muy variadas y las proporciones varían de acuerdo al registro que se revise. Los reportes del “Sjögren Big Data Project”, que incluye la información de más de 10,000 pacientes con SSp de 22 países describen las siguientes manifestaciones y frecuencias: Artralgias con rigidez matutina y artritis 38%; parótida palpable, inflamación submandibular o lacrimal en 22%; bronquitis, bronquiolitis crónica o neumopatía intersticial 11%; vasculitis cutánea, púrpura o lupus cutáneo subagudo 10%; síntomas constitucionales 9%; linfadenopatía benigna o linfoma 9%; polineuropatía axonal puramente sensitiva, ganglionopatía atáxica o mononeuritis múltiple 6%; nefritis intersticial o glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia 5%; vasculitis cerebral, mielitis transversa o lesiones desmielinizantes 2% y miositis con dolor o debilidad en 2%<sup>3</sup>. El resto del espectro de manifestaciones clínicas en el SS se puede ver en la tabla 2.

**Tabla 2. Espectro clínico del Síndrome de Sjögren.** Tomado y modificado de Anaya JM y colaboradores. (Referencia 5).

EPITELITIS AUTOINMUNE			ENFERMEDAD NO EXÓCRINA		
S U P E R F I C I E	Ojo	Xeroftalmia, queratoconjuntivitis	I N M U N O M E D I A D A	Piel	Vasculitis leucocitoclástica, púrpura, vasculitis urticariforme, eritema anular.
	Boca	Xerostomía, queilitis angular, candidiasis, enfermedad periodontal, parotidomegalia.		Músculo-esquelético	Artralgias, artritis simétrica no erosiva, miositis,
	Nasal	Xeromictaria, costras, sinusitis recurrente.		Pericarditis	Infrecuente
	Laringotraqueal	Xerostráquea, tos no productiva crónica		SNP/SNC	Polineuropatía mixta, neuropatía pura sensitiva, mononeuritis múltiple, neuropatía de fibras delgadas, enfermedad similar a EM, compromiso de PC, mielitis transversa
	Faringoesofágico	Disfagia, faringitis	V I	Fenómeno de Raynaud	Bi-trifascicular
	Piel	Xerodermia	S F	BCC	Transferencia pasiva de anticuerpos, anti-Ro y anti-La al feto
	Tracto genital	Xerovagina y dispareunia	L M A A R T O R O I O	CV	Dislipidemia, disfunción autonómica

Ó R G A N O S  I N T E R N O S	Pulmones	Disnea, EPOC, bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial	I M N E D D  U I C A  I D O R E  P S O R	Citopenias	Leucopenia, linfopenia
	Páncreas	Pancreatitis aguda o crónica		Síntomas generales	Fatiga crónica, alteraciones en el patrón del sueño, fibromialgia, ansiedad, depresión, mialgias.
	Tracto GI	Disgeusia, atrofia de la mucosa esofágica, alteración en la motilidad esofágica, gastritis atrófica, epigastralgia, síndrome de colon irritable, estreñimiento		Fiebre	Auto-limitada
	Riñones	Acidosis tubular renal, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, nefrolitiasis	Poli auto-inmunidad	Presencia de otras enfermedades auto-inmunes	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune, otras.
<b>MONO-CLONAL</b>	Linfoma MALT de células B				

## 6. Criterios de clasificación

Desde la década de 1960, se propusieron diversos criterios de clasificación, pero ninguno fue validado o aceptado universalmente. En 1993, un conjunto de criterios preliminares europeos fue validado y ampliamente adoptado; estos criterios se centraron en los tres rasgos característicos de la enfermedad (síntomas sicca, exocrinopatía crónica y autoinmunidad sistémica). Sin embargo, podían clasificar erróneamente pacientes con síndrome sicca no autoinmune como SSp, basándose únicamente en los síntomas subjetivos oculares y orales. En 2002 se revisaron los criterios europeos, dando como resultado los criterios del American-European Consensus Group (AECG)<sup>2</sup>.

En 2016, un panel multidisciplinario internacional de expertos desarrolló un consenso de criterios para Síndrome de Sjögren primario, usando las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR). Estos criterios fueron validados en dos cohortes independientes y ahora han sido respaldados oficialmente por ambas organizaciones<sup>4</sup>. Estos criterios fueron desarrollados específicamente para definir poblaciones homogéneas de pacientes con fines de investigación, incluyendo estudios clínicos. Estos tienen flexibilidad en las pruebas diagnósticas pero mantienen un alto grado de sensibilidad del 96% y

especificidad del 95% en comparación con las respuestas de un médico experto<sup>4</sup>. Estos se describen a continuación en la tabla 3 (Véase referencia 10).

**Tabla 3. Criterios de clasificación del American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism para el síndrome de Sjögren primario.**

Ítem	Puntaje
<b>Glándula salival labial con sialoadenitis focal linfocítica y un puntaje de foco de <math>\geq 1 / 4\text{mm}^2</math>†</b>	3
<b>Anti-SSA/Ro positivo</b>	3
<b>Puntuación de tinción ocular <math>\geq 5</math> (o puntaje de van Bijsterveld <math>\geq 4</math>) en por lo menos un ojo §¶)</b>	1
<b>Prueba de Schirmer <math>\leq 5\text{mm}/5\text{min}</math> por lo menos en un ojo</b>	1
<b>Flujo salival total no estimulado <math>\leq 0.1 \text{ mL} / \text{min}</math>§ **</b>	1

**Pie de tabla:** Se clasifica como síndrome de Sjögren primario (SS) a cualquier persona que cumpla con los criterios de inclusión,\* no tenga ninguna de las condiciones enumeradas como criterios de exclusión,† y tenga una puntuación  $\geq 4$  cuando se suman los puntajes de los cinco elementos de los criterios a continuación.

\* Los criterios de inclusión son aplicables a cualquier paciente con al menos un síntoma de sequedad ocular u oral, definida como una respuesta positiva a al menos una de las siguientes preguntas: ¿Ha tenido de forma persistente o diariamente algún grado de sequedad ocular por más de 3 meses? (2) ¿Tiene sensación recurrente de arena o grava en los ojos? (3) ¿Usa sustitutos lagrimales más de tres veces al día? (4) ¿Ha tenido una sensación diaria de sequedad en la boca durante más de 3 meses? (5) ¿Toma líquidos con frecuencia para ayudar a tragar alimentos secos? o en el que existe sospecha de síndrome de Sjögren (SS) del cuestionario del Índice de actividad de la enfermedad de la Liga Europea contra el Reumatismo (al menos un dominio con un elemento positivo).

† Los criterios de exclusión incluyen el diagnóstico previo de cualquiera de las siguientes afecciones, lo que excluiría el diagnóstico de SS y la participación en estudios de SS o ensayos terapéuticos debido a la superposición de las características clínicas o la interferencia con las pruebas de criterios: (1) historia de tratamiento con radiación de cabeza y cuello, (2) infección por hepatitis C activa (con confirmación por PCR), (3) SIDA, (4) sarcoidosis, (5) amiloidosis, (6) enfermedad de injerto contra huésped, (7) enfermedad relacionada con IgG4.

‡ El examen histopatológico debe ser realizado por un patólogo con experiencia en el diagnóstico de sialoadenitis linfocítica focal y conteo de puntaje focal, utilizando el protocolo descrito por Daniels et al.

§ Los pacientes que normalmente toman medicamentos anticolinérgicos deben ser evaluados para detectar signos objetivos de hipofunción salival y sequedad ocular después de un intervalo suficiente sin estos medicamentos para que estos componentes sean una medida válida de sequedad oral y ocular.

¶ Puntuación de tinción ocular descrita por Whitcher et al; puntuación de van Bijsterveld descrita por van Bijsterveld.

\*\* Medición de la tasa de flujo de saliva total no estimulada descrita por Navazesh y Kumar.

Tomado y traducido de Shiboski CH y colaboradores (Véase referencia 10).

## 7. Medidas de desenlace e Índices de actividad

Hay dos índices de actividad:

1) El ESSPRI (de su nombre en inglés *EULAR Sjögren's Síndrome Patient Reported Index* (ESSPRI), que es un cuestionario realizado al paciente para evaluar los síntomas

subjetivos (intensidad en la sequedad, fatiga y dolor en las últimas dos semanas), en una escala que va del 1-10. Correlaciona bien con otras escalas previas y con el EuroQOL<sup>12</sup>.

2) El ESSDAI (*EULAR Sjögren's Síndrome Disease Activity Index*), que es un índice de para evaluar actividad sistémica.<sup>11</sup> Incluye 12 dominios, abarcando los principales sistemas afectados. El ESSDAI ha sido validado vs physician global assessment (PGA), mostrando correlación modesta<sup>2 y 13</sup>.

Ambas herramientas han sido validadas<sup>13</sup> y tienen un uso universalmente aceptado en investigación clínica y monitoreo de pacientes<sup>2</sup>.

El EULAR-SS Task Force definió los siguientes niveles de actividad: baja (ESSDAI <5), moderada (ESSDAI  $\geq 5$  y  $\leq 13$ ) y alta (ESSDAI  $\geq 14$ )<sup>14</sup>. En cuanto al estado de síntomas aceptable para el paciente (patient-acceptable symptom state, PASS por sus siglas en inglés) fue definido como aceptable si el ESSPRI  $\leq 5$  y como un “estado insatisfactorio de síntomas” a un ESSPRI  $\geq 5$ <sup>14</sup>.

## **8. Métodos diagnósticos.**

Para el diagnóstico de SS se requiere de una historia clínica y examen físico completo, documentación objetiva de xeroftalmia, xerostomía o involucro de glándulas salivales y evidenciar la presencia de autoinmunidad. Evaluar la presencia/ausencia y grado de involucro orgánico y excluir diagnósticos alternativos<sup>4</sup>. Si bien la opinión del clínico experto sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico; los criterios de clasificación pueden ser utilizado por los clínicos para guiar el mismo; además de su importancia para clasificar a los pacientes con fines de investigación.<sup>4</sup>

### **✓ Serología y biopsia de glándula salival menor.**

Los resultados de la serología son útiles para documentar la presencia de autoinmunidad, sobre todo cuando se observa positividad para anticuerpos anti-SSA/Ro, con o sin positividad para anti-SSB/La, presencia de factor reumatoide y anticuerpos antinucleares con titulación  $\geq 1:320$  en cualquier patrón<sup>4</sup>.

Aquellos pacientes que son seronegativos o que presentan seropositividad sólo para anti-SSB, siempre requieren toma de biopsia de glándula salival para el diagnóstico. Le corresponde a cada médico trabajar con un patólogo con experiencia en el diagnóstico histológico de SS con las especificaciones previamente descritas<sup>4</sup>.

✓ **Otros métodos de diagnóstico**

Dentro de otros paraclínicos utilizados para objetivizar los síntomas del síndrome seco como parte de la evaluación en pacientes con SS, algunos de los cuáles están incluidos en los criterios de clasificación más recientes, se encuentran los siguientes resumidos en la tabla 4:

**Tabla 4.** Pruebas diagnósticas para evaluar los síntomas sicca en pacientes con SS.

Prueba diagnóstica	Detalles técnicos	Comentarios
<b>Evaluación de glándulas salivales mayores (parótida y submandibular)</b>		
<b>Flujo salival total NO estimulado</b>	Cuantificación del volumen salival producido en un tiempo definido	Los resultados pueden estar influenciados por la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, comorbilidades, temperatura o medicamentos.
<b>Flujo salival total estimulado</b>	Cuantificación de la tasa del flujo salival después de la estimulación con goma de mascar o jugo de limón.	Mejor correlación con los hallazgos histopatológicos, daño glandular estructural comparado con la prueba sin estimulación.
<b>Evaluación de glándulas lacrimales</b>		
<b>Prueba de Schirmer 1</b>	Evaluación de la salida de lágrima en la glándula lacrimal (medida con papel filtro bajo anestesia local).	Evalúa la secreción basal.
<b>Prueba de Schirmer 2</b>	Evaluación de la salida de lágrima en la glándula lacrimal (medida con papel filtro bajo anestesia local).	Evalúa la secreción basal más la secreción refleja.
<b>Tinciones corneales</b>	Evaluación del daño corneal (degeneración o muerte celular) a través del uso de tintes (como fluoresceína, rosa de bengala y verde lisamina) y una lámpara de hendidura.	Hoy en día, la tinción de rosa de bengala (un tinte no vital) ha sido sustituido por la tinción de verde lisamina (un tinte vital).

Tomado, traducido y modificado de Brito-Zerón P y colaboradores (Véase referencia 6).

## ✓ Imagen

Aunque no se incluyen en los criterios de clasificación de SS, los métodos de imagen proveen de información adicional acerca del involucro de las glándulas salivales mayores. Dentro de estos tenemos los siguientes<sup>4</sup>:

- 1) La gammagrafía salival con tecnecio  $99^m$  y pertecetato de sodio ( $99^m\text{Tc-PT}$ ) es un estudio de imagen secuencial dinámico que puede evaluar las 3 fases de la función de la glándula salival. Puede mostrar diferentes grados de involucro de las glándulas salivales (la submandibular suele afectarse primero) y puede ayudar a predecir la respuesta a los secretagogos<sup>4</sup>.
- 2) La sialografía de rayos X convencional, aunque es más invasiva y técnicamente más difícil que la gammagrafía, todavía se utiliza ocasionalmente para documentar cambios en la arquitectura del conducto parotídeo o evaluar casos en donde se sospeche obstrucción<sup>4</sup>.
- 3) La resonancia magnética, incluida la sialografía por RM, puede ser útil en la evaluación de pacientes con inflamación de las glándulas parótidas y tumores, incluidos los linfomas<sup>4</sup>.
- 4) La tomografía de los tejidos blandos del cuello proporciona una forma conveniente y no invasiva de detectar sialolitiasis o sialoadenosis<sup>4</sup>.
- 5) La imagen completa mediante PET/CT con  $18\text{F-FDG}$  se puede usar para evaluar y / o clasificar los linfomas en SS y algunas veces puede mostrar actividad de la enfermedad en otros órganos<sup>4</sup>.
- 6) La ecografía de glándulas salivales ha tomado interés en los últimos años para el diagnóstico de SS. Los hallazgos pueden incluir aumento de la ecogenicidad u homogeneidad del parénquima, cambios en el tamaño glandular o pérdida del borde posterior. Los resultados de la ecografía se correlacionan con las tasas de flujo salival no estimuladas en toda la boca y con los puntajes por focos de las biopsias labiales de glándulas salivales menores. La ecografía puede ser una forma confiable de distinguir entre SS y sialadenitis crónica con una sensibilidad de ~ 66% y una especificidad de 95 a 97% en pacientes con un tiempo de evolución de los síntomas menor a 5 años. La biopsia con aguja gruesa guiada

por ultrasonido ahora se puede ser usada con un alto grado de precisión en lugar de un procedimiento quirúrgico abierto para diagnosticar la causa de una masa o lesión parotídea y ahora se puede realizar de forma segura como un procedimiento ambulatorio<sup>4</sup>.

## **9. El papel de la videocapilaroscopia (capilaroscopia) en el Síndrome de Sjögren.**

La capilaroscopia es una técnica de imagen no invasiva utilizada para la evaluación in vivo de la microcirculación. Su papel principal se encuentra en el diagnóstico diferencial del fenómeno de Raynaud y en la esclerosis sistémica; si bien puede ser utilizado en otras condiciones clínicas<sup>15</sup>.

La evaluación morfológica de los capilares de la piel generalmente se realiza en el lecho ungueal por varias razones: 1) fácil acceso; 2) los dedos están involucrados en el proceso patológico de algunos trastornos autoinmunes que dan lugar al fenómeno de Raynaud secundario; y 3) el sitio de visualización puede definirse con precisión. En otras condiciones, como la psoriasis, se pueden investigar otros sitios de la piel<sup>15</sup>.

La esclerosis sistémica (ES) es la enfermedad mejor caracterizada en la capilaroscopia, tanto así que estos hallazgos se encuentran incluidos en los criterios de clasificación de 2013 de ACR/EULAR para esta entidad<sup>16</sup>. Más del 95% de los pacientes con ES manifiesta tienen marcadores morfológicos de desorganización microvascular, que incluyen capilares gigantes, microhemorragias, pérdida de capilares, áreas avasculares y angiogénesis. El término "patrón de esclerodermia" incluye los cambios capilaroscópicos secuenciales y dinámicos colectivos típicos de la participación microvascular en la ES. La microangiopatía periférica puede reconocerse de manera efectiva y precoz mediante capilaroscopia o videocapilaroscopia del lecho ungueal<sup>15</sup>.

Los cambios microvasculares típicos detectados por capilaroscopia reflejan los cambios patológicos que caracterizan la progresión de varias enfermedades del tejido conectivo, en particular ES y otras condiciones relacionadas con el espectro de la esclerodermia.

Los hallazgos capilaroscópicos observados en la dermatomiositis, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo y la enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo generalmente se informan como un "patrón similar a la esclerodermia" y testifican de manera similar la participación del sistema microvascular en la fisiopatología de la enfermedad. Además, se han observado cambios capilaroscópicos en el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido y el síndrome de Sjögren<sup>15</sup>.

Grassi demostró una amplia variabilidad de los patrones de capilaroscopia del lecho ungueal y que van del rango normal hasta otras características no específicas. No pudo distinguirse anomalías típicas del síndrome de Sjögren<sup>15</sup>.

Se han descrito hallazgos capilaroscópicos en el lecho ungueal de pacientes con SS y su asociación datos clínicos como el fenómeno de Raynaud y con los anticuerpos. Los análisis han sido no sólo morfológicos sino funcionales, de los cuales se enlistan los siguientes:

Cutolo y colaboradores reportan en 2006 hallazgos en el estudio capilaroscópico del lecho ungueal en varias enfermedades reumáticas, entre ellas, SSp. Las anomalías capilaroscópicas varían desde hallazgos no específicos (capilares cruzados/cruces), hemorragias confluentes, hemorragias pericapilares y en algunos casos patrones similares a esclerodermia. Los pacientes con SS y que cursan con fenómeno de Raynaud presentaron anomalías capilares en mayor frecuencia que aquellos sin este. La mayoría de los pacientes con SS y positividad para anticuerpos anti-centrómerto (hasta 80%) pueden tener hallazgos de tipo esclerodermiforme. Sugieren finalmente que la capilaroscopia en lecho ungueal puede usarse como un método simple no invasivo para evaluar las anomalías microvasculares en pacientes con SS, especialmente en aquellos con fenómeno de Raynaud y positividad para anticuerpos anti-centrómero B<sup>17</sup>.

Capobianco y colaboradores en 2005 publicaron un estudio en el que describían los hallazgos capilaroscópicos en SSp (n=61) y realizaron análisis de asociación con las características clínicas y serológicas en comparación con controles sanos (n=21).



Dentro de los resultados se encontró capilaroscopia normal en 59.0% de los pacientes con SSp; el 29,5% tenía anomalías no específicas y el 11,5% presentaba un patrón similar al ES. El grupo de SSp presentó una puntuación de eliminación capilar mayor con respecto a los controles ( $p < 0,001$ ), siendo más marcada en aquellos pacientes con más manifestaciones sistémicas del SSp y fenómeno de Raynaud. Otros parámetros capilaroscópicos, como el número de capilares dilatados, bizarros y serpenteantes; hemorragias capilares; visibilidad del plexo venoso, no difirieron significativamente entre ambos brazos. No se encontró una asociación positiva entre los hallazgos capilaroscópicos y la presencia de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, anti-SSA / Ro y anti-SSB/La. Concluyeron que la asociación de compromiso sistémico con una puntuación de eliminación más alta puede estar relacionada con la hipótesis de que estas manifestaciones representan expresiones clínicas de vasculitis sistémica<sup>18</sup>.

Aguiar y colaboradores realizaron en 2006 un estudio en el cual se realizó videocapilaroscopia del lecho ungueal en dos brazos: 15 pacientes con SSp y 14 controles sanos. Su objetivo fue evaluar la densidad capilar funcional, la velocidad capilar de los glóbulos rojos en reposo (RBV), velocidad máxima de los glóbulos rojos capilares (RBVmax) después de 1 minuto de isquemia, y el tiempo para alcanzarla (TRBVmax). Teniendo en cuenta la presencia o ausencia del fenómeno de Raynaud, la morfología capilar del pliegue ungueal y los diámetros capilares aferentes (AFD), apicales (APD) y eferentes (EFD). Tanto en los pacientes con SSp como en los controles, reportaron patrones morfológicos normales de los capilares en la mayoría de los campos examinados. No encontraron diferencia significativa en cuanto a las mediciones realizadas en los capilares. Sin embargo, encontraron que los pacientes con SSp tardaban más tiempo en alcanzar RBVmax, planteando la hipótesis de que puede existir un deterioro de la respuesta de hiperemia reactiva, que podría correlacionarse con las características clínicas de la enfermedad, es decir, reactividad macrovascular y microvascular anormal<sup>19</sup>.

Finalmente, Corominas y colaboradores en 2016 realizaron un estudio en donde analizaron los hallazgos capilaroscópicos en pacientes con SSp (N=150) con y sin fenómeno de Raynaud, así como su asociación con positividad para anti-SSA y anti-

SSB. Reportaron que en pacientes con anti-SSA / Ro positivo (75%) y anti-SSB / La positivo (40%), la videocapilaroscopia mostró hallazgos normales en el 53% de los casos e inespecíficos en el 36%. En pacientes con SSp, la videocapilaroscopia fue normal en el 51% de los casos y no específica en el 34%. Se encontró patrón de esclerodermia en 14 pacientes. En los pacientes con SSp y fenómeno de Raynaud asociado, presentaron una capilaroscopia no específica en el 40% de los casos ( $p = 0.1$ ). Las hemorragias pericapilares y la trombosis capilar no fueron diferentes que en los controles, sólo hubo incremento significativo en la presencia de capilares dilatados (48%). Concluyen en este trabajo que los pacientes con anti-Ro y / o anti-La positivo no tienen un perfil capilaroscópico distinto y que los pacientes con fenómeno de Raynaud asociado con SSp tuvieron capilares más dilatados sin presencia de hemorragias pericapilares ni trombosis capilar<sup>20</sup>.

#### **10. Capilaroscopia oral en pacientes con Síndrome de Sjögren**

En 2005, Scardina y colaboradores publicaron en un estudio de capilaroscopia oral como un nuevo método diagnóstico, en el que se discute la potencial utilidad de la videocapilaroscopia oral en la evaluación de la microcirculación de diversas enfermedades, dentro de estas, las enfermedades reumáticas. Ellos comentan que el lecho microvascular está directamente involucrado tanto en las patologías autoinmunes como en las patologías de etiopatogenia inflamatoria (agudas y crónicas) y que cada vez es un método más confiable gracias a la mejora de las herramientas de observación (fotografía, videomicroscopia, etcétera)<sup>21</sup>.

Posterior a ello se empieza a publicar una serie de artículos en los que se detallan las técnicas, parámetros a medir y algunos de los hallazgos realizados en varias enfermedades reumáticas y no reumáticas, incluyendo el síndrome de Sjögren<sup>22</sup>.

Así mismo, también surgen trabajos de este mismo grupo de colaboradores en los que se describen los que pudieran ser los datos característicos y patrones de “normalidad” en personas sanas de ambos géneros y de acuerdo a grupos étnicos<sup>22, 23</sup>. Se comenta que a diferencia de los capilares en el lecho ungueal, que frecuentemente tienen forma de horquilla o “U” en el labio inferior y la morfología puede ser más variable. En sujetos

ancianos son más frecuentes los capilares tortuosos con incremento significativo de la longitud.<sup>21</sup> La densidad capilar normal se ha reportado entre 12-16/mm<sup>2</sup>. La longitud de los capilares tiene muchas variantes estando condicionado por la presión ejercida contra el vaso y su posición con respecto a la mucosa (paralelo, oblicuo, perpendicular). El diámetro capilar, se ha reportado entre 8-14  $\mu\text{m}$ <sup>24, 25</sup>. Sin embargo, en uno de estos trabajos, en el que encontraron diferencias importantes entre todos los grupos analizados, comentan se requieren más estudios para caracterizar mejor la microcirculación en estas poblaciones<sup>23</sup>. El grupo de Scardina sugiere realizar la capilaroscopia en la mucosa del labio inferior cercana al frenillo debido a que esa región tiene una mayor transparencia y es una zona de fácil acceso<sup>21</sup>.

En el síndrome de Sjögren, en nuestro conocimiento solo hay dos estudios de capilaroscopia oral y periodontal respectivamente.<sup>26 y 27</sup>. Scardina y colaboradores<sup>26</sup> describieron en un estudio realizado en el 2009, que pacientes con síndrome de Sjögren secundario presentaban capilares pequeños con una conformación en semiluna o "C" en la mucosa del labio inferior al frenillo, sugiriendo que esto pudiera representar un hallazgo característico en este grupo de pacientes<sup>26 y 22</sup>. Además reportaron como un probable patrón capilaroscópico característico en mucosa oral, el incremento en el diámetro capilar (en las mediciones apical, aferente y eferente), densidad total (mayor con respecto a los controles) e incremento en la tortuosidad capilar<sup>26</sup>. En este estudio no se incluyeron pacientes con síndrome de Sjögren primario.

En la mucosa periodontal, Scardina y colaboradores realizaron un estudio capilaroscópico que tuvo como finalidad de describir el patrón capilaroscópico en la papila interdental de pacientes con SS y su relación con la enfermedad periodontal. Encontraron alteraciones en la conformación de los capilares de esta zona, observando una disminución en su calibre y un incremento en su tortuosidad<sup>27</sup>.

Si bien las mucosas, dentro de ellas la oral es uno de los principales blancos en el SS, existe poca información con respecto a las alteraciones de la microvasculatura labial de estos pacientes tanto en el síndrome primario como secundario y las implicaciones clínicas o fisiopatológicas que puedan tener.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Síndrome de Sjögren (SS) afecta predominantemente las mucosas, aunque también se sabe puede ocasionar manifestaciones sistémicas. En 2009, Scardina y colaboradores<sup>26</sup> describieron los hallazgos videocapilaroscópicos en la mucosa cercana al frenillo del labio inferior en pacientes con SS secundario; reportando la presencia de capilares pequeños con una conformación en semiluna o “C”, sugiriendo que esto pudiera representar un hallazgo característico en esta población.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Las mucosas son el principal blanco de afección del SS, sin embargo, hay poca información acerca de las alteraciones microvasculares a este nivel y su probable implicación fisiopatológica en esta entidad. En nuestro conocimiento, solo hay dos estudios que describen las características capilaroscópicas de la mucosa labial y periodontal<sup>26, 27</sup> en pacientes con Síndrome de Sjögren secundario. En la mucosa labial se reportaron los capilares en semiluna y sugieren su asociación a este síndrome. Se desconoce si estos hallazgos, están presentes también en el Síndrome de Sjögren primario y en este supuesto, si su presencia se asocia a la serología, hallazgos histopatológicos y parámetros clinimétricos. Así mismo, se desconoce si existen otros patrones capilaroscópicos en el resto de la mucosa oral (labial superior y yugal) en estos pacientes.

Con base en esto, se decidió efectuar un estudio videocapilaroscópico en pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario para determinar las características de la microvasculatura labial y yugal, así como su probable asociación con la serología, histopatología y actividad clínica, así como las diferencias con controles sanos.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características microvasculares de la mucosa labial y yugal en pacientes con síndrome de Sjögren primario y secundario?

## VI. HIPOTESIS

- ✓ **Hipótesis alterna:** existen características capilaroscópicas de la microvasculatura de la mucosa labial y yugal distintivas en el Síndrome de Sjögren con respecto a la población sana.
  
- ✓ **Hipótesis nula:** No existen características capilaroscópicas de la microvasculatura de la mucosa labial y yugal distintivas en el Síndrome de Sjögren con respecto a la población sana.

## **VII. OBJETIVOS**

### **Primario:**

- ✓ Describir los hallazgos capilaroscópicos de la microvasculatura de las mucosas labial y yugal de pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario.

### **Secundario:**

- ✓ Establecer si los hallazgos capilaroscópicos se asocian con los títulos de anticuerpos anti-SSA (-Ro), anti-SSB (-La) y a los hallazgos histopatológicos.



## **VIII. METODOLOGIA**

### **1.1 Diseño del estudio**

Estudio analítico, prospectivo y transversal.

Periodo de estudio: Del 25 de mayo al 26 de julio de 2019

### **1.2 Descripción de la población de estudio**

#### **✓ Población objetivo**

Mujeres y hombres con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario y secundario.

#### **✓ Población elegible**

Mujeres y hombres atendidos en el departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con diagnóstico de Síndrome de Sjögren Primario y Secundario.

#### **✓ Criterios de inclusión**

Pacientes que presenten las siguientes características:

- Edad mayor a 18 años
- Que cumplan los criterios de clasificación de ACR/EULAR 2016 para Síndrome de Sjögren.
- Acepten participar en el estudio y firmen consentimiento informado
- En el grupo de SS secundario, aquellos que además tengan enfermedades reumáticas concomitantes a excepción de las descritas en los criterios de exclusión.

#### **✓ Criterios de exclusión**

Pacientes con diagnóstico de enfermedades reumáticas concomitantes con patrones capilaroscópicos bien establecidos en la literatura: esclerosis sistémica y miopatías inflamatorias.

✓ **Criterios de eliminación**

Pacientes que retiren el consentimiento informado o que no acudan a la realización del procedimiento.

### **1.3 Tamaño de la muestra**

Todos los pacientes con SSp y SSs atendidos en el departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología que acepten participar y proporcionen su consentimiento para participar en este protocolo.

Se incluirá un grupo control de personas sanas que accedan participar en este estudio.

### **1.4 Especificación de variables dependiente e independiente**

✓ **Independientes**

- Datos demográficos: género, edad y registro.
- Diagnóstico de síndrome de Sjögren primario y secundario
- Títulos de anticuerpos anti-SSA (-Ro), anti-SSB (-La), hallazgos histopatológicos (en los pacientes que ya dispongan de ella).

✓ **Dependiente**

- Características capilaroscópicas de la microvasculatura en mucosa labial y yugal.

### **1.5 Técnica de recolección de datos**

De los pacientes que acepten participar, se recolectarán los datos mediante interrogatorio directo y consulta del expediente clínico (edad, género, diagnósticos concomitantes y resultados de los paraclínicos). Los títulos y patrones de anticuerpos antinucleares, así como anti-SSA (-Ro), anti-SSB (-La) se obtendrán del expediente.

Se recolectarán los resultados del reporte histopatológico de aquellos pacientes que cuenten con biopsia de glándula salival menor. Los índices de actividad se calcularán durante la visita en la que se realice la videocapilaroscopia. Las características demográficas, clínicas, resultados de anticuerpos y reporte histopatológico serán vaciados en una hoja de datos de Excel.

### **1.6 Descripción operativa del estudio y definición de hallazgos.**

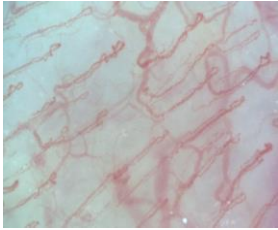
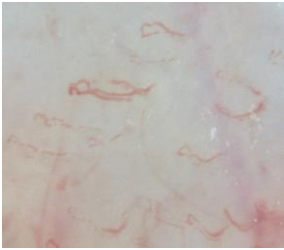
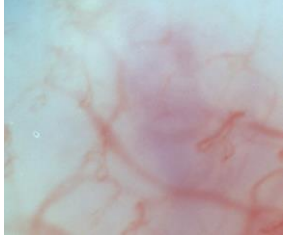
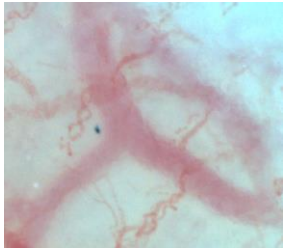
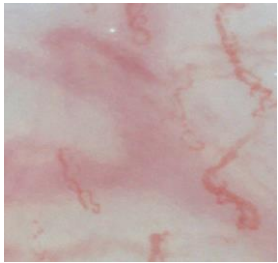
Se realizará la videocapilaroscopia por la mañana, con el paciente sentado y con las mismas condiciones de luz ambiental. Dado que el SS tiene afectación difusa de la mucosa oral y que en general son áreas de fácil acceso, se analizarán región proximal y distal al frenillo del labio inferior, región proximal y distal al frenillo del labio superior, Mucosa yugal derecha e izquierda aproximadamente 1 cm distal a comisura labial. El estudio se realizará mediante equipo Optilia a 200x. En cada paciente, el equipo será cubierto con un papel film nuevo para que el adaptador del lente no haga contacto directo con la mucosa del paciente. Una vez terminado el procedimiento, se retirará y desechará el papel film. El estudio se realizará por el mismo operador (GV) y se obtendrán 2 imágenes de cada área a evaluar.

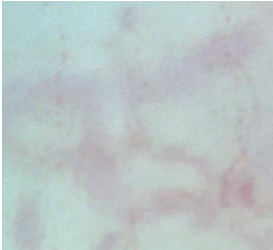

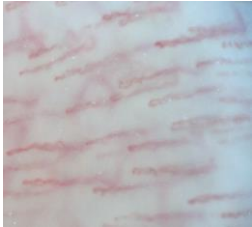

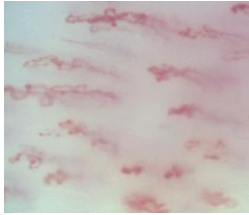
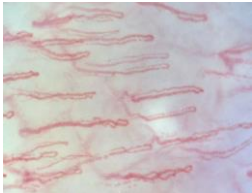
En caso de tabaquismo activo, se le indicará al paciente la suspensión de este hábito 24 horas previas al estudio; en caso de estar en tratamiento con medicamentos que modifiquen la vasculatura (ej. calcioantagonistas, inhibidores de la fosfodiesterasa), se le solicitará que la toma del medicamento se posponga hasta el término de la capilaroscopia sólo el día del estudio.

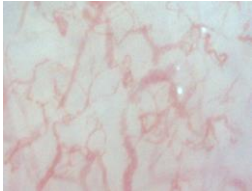

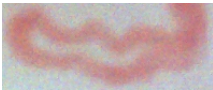
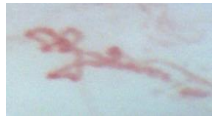


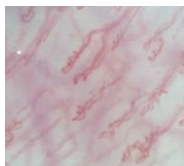
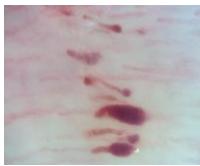
Dos observadores (GV y AV) evaluarán e interpretarán las imágenes. Se describirán las características de la microvasculatura de acuerdo a los siguientes parámetros:

✓ **No paramétricos:**

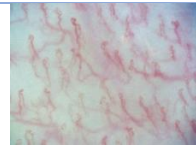
Se describen en la tabla 5:

<b>Tabla 5. Datos no paramétricos</b>		
<b>Dato</b>	<b>Característica</b>	<b>Imagen</b>
<b>Visualización de asas capilares</b>	Buena= 1	
	Regular= 2	
	Mala=3	
<b>Visualización del plexo venoso subpapilar</b>	Buena= 1	
	Regular= 2	

	Mala=3	
	No visible= 0	
<b>Orientación de los capilares en la superficie</b>	Paralela =1	
	Perpendicular=2	
	Paralela y perpendicular=3	
<b>Distribución</b>	Organizados =1	

	Desorganizados =0	
<b>Características de los capilares</b>	Cruces	
	Tortuosos	
	Bizarros	
	Rectificados	
	Capilares en semiluna o "C"	
<b>Microhemorragias</b>	Ausentes= 0	
	Presentes= 1	
<b>Zonas avasculares</b>	Ausentes= 0	

Presentes= 1



Todas las imágenes fueron tomadas de los estudios realizados en este protocolo.

✓ **Paramétricos:**

- **Densidad capilar:** Número de asas capilares visibles por milímetro cuadrado
- **Calibre del asa capilar** (diámetros de asa aferente y eferente)
- **Número de capilares en semiluna o “C”** por campo examinado y porcentaje con respecto a la densidad del campo.

## **IX. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO**

Para la descripción de las variables se utilizarán proporciones y frecuencias simples o promedios con desviación estándar, según corresponda a variables categóricas y discretas/continuas, respectivamente. El contraste de frecuencias se realizó mediante prueba Chi cuadrada, mientras que el contraste de promedios se realizó mediante la prueba T de Student.

Todos los análisis se realizaron bajo el principio de dos lados y se fijó un valor de  $p < 0.05$  como límite de significancia estadística. Los análisis se realizaron en el paquete estadístico Graph Pad Prism versión 6.0.



## **X. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con el número de protocolo PT-19-108.

Cubre los principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki y a la ley General de Salud (artículo 96). Se explicó de forma clara y detallada a los participantes el procedimiento para la realización del estudio y la valoración clínica. Previo a cualquier intervención, se obtuvo la firma en el formato de consentimiento informado de todos los participantes.

Hubo total confidencialidad en la identidad e información obtenida de cada participante, dado que no se hizo mención de los nombres o códigos para la identificación de los pacientes ni sus médicos tratantes.

**Riesgo para el sujeto de estudio:** Bajo

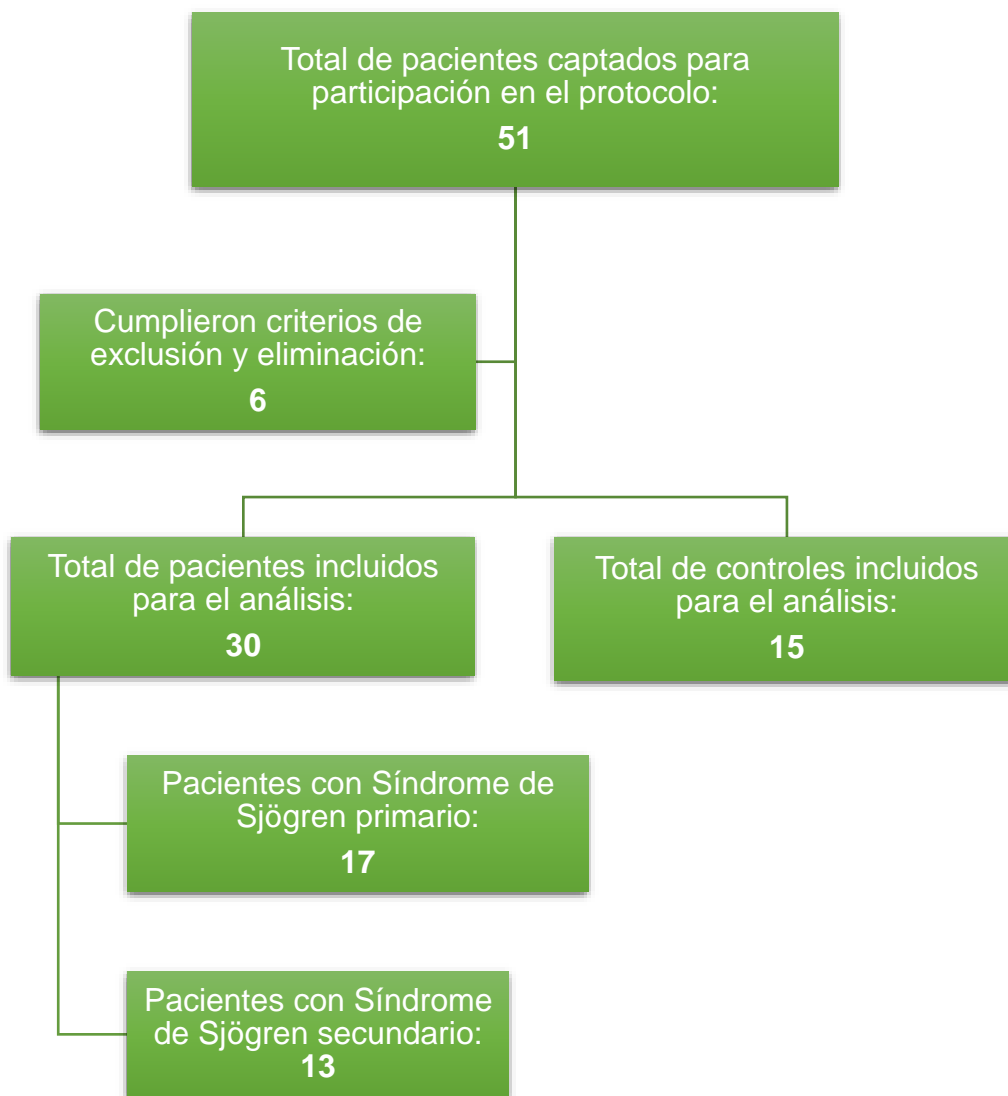
## XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Abril-Mayo 2019	Mayo-Julio 2019	Julio 2019	Agosto 2019
Elaboración de documento y recolección de Bibliografía				
Recolección de Datos				
Análisis de Datos				
Presentación de Resultados				

## XII. RESULTADOS

Se invitó a un total de 34 pacientes con Síndrome de Sjögren (SS) tanto primario como secundario y a 17 controles sanos, firmando en su totalidad el consentimiento informado, sin embargo, sólo acudieron para la realización del estudio 30 sujetos con SS y 15 controles sanos. El estudio se efectuó en el periodo incluido entre el 25 de mayo al 26 de julio de 2019. La distribución de los sujetos seleccionados para el ingreso al estudio se describe en la figura 1.

**Figura 1. Sujetos de estudio**



## 1. Datos generales

Del total de pacientes incluidos, en su mayoría fueron del género femenino (90% en brazo de SS y 80% en brazo de controles). Así mismo, hubo más participantes con SS primario (56%) con respecto al secundario (44%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad y sexo en ambos grupos. El resto de las características demográficas se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6.** Características demográficas generales de los sujetos de estudio.

Características basales	Pacientes con Síndrome de Sjögren (N= 30)		Controles	P
	SSp N=17	SSs N= 13	N= 15	
Edad promedio (DE)	56 ± 14.9	47 ± 14.7	46 ± 11.5	0.17
Mujeres (%)	14 (82)	13 (100)	12 (80)	0.38
Tiempo de evolución promedio en años (DE)	5.5 ± 4.7	8.2 ± 6.1	-	-
ESSDAI promedio (DE)	1.2 ± 1.3	2.2 ± 2.4	-	-
ESSPRI promedio (DE)	3.2 ± 1.8	3.0 ± 2.3	-	-
Anti-SSA (-Ro) Positivo (%)	14 (82)	9 (69)	-	-
Anti-SSB (-La) Positivo (%)	6 (35)	6 (46)	-	-
Pacientes con biopsia de GS	17 (100)	7 (18%)	-	-
BGSM positivas	15 (88)	7 (100)	-	-
Puntaje promedio por focos (DE)	1.9 ± 1.2	1.4 ± 0.5	-	-

**Abreviaturas:** SSp: Síndrome de Sjögren primario; SSs: Síndrome de Sjögren secundario; ESSDAI: *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*; ESSPRI: *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*; BGSM: Biopsia de glándula salival menor.

Dentro del grupo de pacientes con SS secundario, las enfermedades reumáticas asociadas con mayor frecuencia fueron: Artritis reumatoide 6 pacientes (20%), lupus eritematoso sistémico 7 pacientes (23%) y artritis idiopática juvenil 3 pacientes (10%). Otras enfermedades reumáticas no autoinmunes observadas fueron: fibromialgia 7 pacientes (23%), osteoartritis en 4 pacientes (13%), artropatía por cristales 1 paciente (3%) y otros padecimientos 1 paciente (3%).

En cuanto al grupo de pacientes con SS primario, las manifestaciones extraglandulares más frecuentes fueron las siguientes: Pulmonares, hipocomplementemia, cardíacas y

cutáneas 11.7% para cada una de estas, renales, hematológicas, antecedente de linfoma y alteraciones en sistema nervioso periférico 5.8% para cada una estas últimas.

En cuanto a la clinimetría, el ESSDAI se comportó de la siguiente manera: remisión en 12 pacientes (40%), actividad baja en 16 (53.3%) y actividad moderada en 2 (6.6%). Ninguno presentó actividad alta. En cuanto al ESSPRI calculado al momento del estudio, se reportó un PASS aceptable (<5) en 24 pacientes (80%) y un PASS insatisfactorio ( $\geq 5$ ) en 6 pacientes (20%).

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron: Osteopenia/osteoporosis 11 pacientes (36%), hipotiroidismo 9 pacientes (30%), cardiopatías no isquémicas 9 pacientes (30%), hipertensión arterial sistémica 6 pacientes (20%), diabetes mellitus tipo 2 en 3 pacientes (10%) y otros padecimientos 17 pacientes (56%).

En cuanto a los tratamientos recibidos, se describen en la tabla 7.

**Tabla 7.** Fármacos prescritos

<b>Inmunomodulador / inmunosupresor</b>	<b>N=30</b>
<b>Metotrexato (%)</b>	13 (43)
<b>Antimaláricos (Hidroxicloroquina / Cloroquina) (%)</b>	11 (36)
<b>Sulfasalazina (%)</b>	6 (20)
<b>Glucocorticoides (%)</b>	6 (20)
<b>Azatioprina (%)</b>	5 (16)
<b>Leflunomida (%)</b>	4 (13)
<b>Micofenolato de mofetilo (%)</b>	1 (3.3)
<b>Sintomáticos</b>	<b>N= 30</b>
<b>Lubricantes oculares (%)</b>	16 (53)
<b>Pilocarpina (%)</b>	4 (13)
<b>Saliva artificial (%)</b>	2 (6.6)

## 2. Serología e histopatología

Todos los sujetos de estudio tuvieron por lo menos una determinación de anticuerpos antinucleares, anti-SSA (-Ro) y anti-SSB (-La) en el curso de la enfermedad.

Todos los pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, reportándose en un mismo paciente de uno a tres patrones diferentes, siendo los más frecuentes los siguientes: moteado fino, homogéneo, mitocondrial, citoplásmico, centromérico, membrana nuclear y citoesqueleto.

En cuanto a las especificidades, en 5 pacientes solo se contó con el valor cualitativo de anti-SSA y anti-SSB (positivo o negativo), por lo que se decidió agrupar a todos los sujetos de estudio como anti-SSA y SSB positivos o negativos; encontrando un 76% de positividad para anti-SSA y 40% para anti-SSB.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, el 80% de los pacientes (24 sujetos) tuvieron reporte de biopsia de glándula salival menor, siendo positiva ( $\geq 1$  foco / 4 mm<sup>2</sup>) en 91% de estos sujetos. Aquellos que no tuvieron reporte histopatológico (6 pacientes) o que no tuvieron datos compatibles con SS en la biopsia (2 pacientes), cumplieron con otros criterios de clasificación para esta entidad.

### **3. Videocapilaroscopia**

Mediante equipo Optilia a 200X, se realizó el análisis capilaroscópico de diversas zonas de la mucosa oral en el siguiente orden:

1. Labio inferior, región proximal y distal al frenillo
2. Labio superior, región proximal y distal al frenillo
3. Mucosa yugal derecha, aproximadamente 1 cm distal a comisura labial
4. Mucosa yugal izquierda, aproximadamente 1 cm distal a comisura labial

Durante el análisis de las imágenes obtenidas del área proximal al frenillo, se observó que el 33% de las imágenes tomadas del labio inferior (10 pacientes) y 20% del labio superior (6 pacientes) no eran valorables, ya que en estas áreas había mala visibilidad, habían muy pocos capilares o se observaba de forma muy prominente el plexo venoso; por lo que se excluyeron estas áreas del análisis. En cuanto al resto de las áreas

exploradas, se observó lo siguiente (Véanse las tablas 7 a 12 para detalles de los hallazgos):

#### **a) Labio inferior**

Se obtuvo una buena visibilidad general de las asas capilares en el 70% de las imágenes y regular en el 30%. En cuanto a la visibilidad del plexo venoso, hubo una buena visibilidad en el 40% de las imágenes, fue regular y mala en el 13 y 10% respectivamente y no se observó en 36%. La orientación de los capilares fue paralela el 93% de las muestras (15 sujetos con SSp y 13 sujetos con SSs) y una combinación de paralelo y perpendicular en el 7% (2 sujetos con SSp, ninguno con SSs). En el 90% se observó una distribución capilar organizada (16 sujetos con SSp y 11 sujetos con SSs), siendo el restante un patrón desorganizado (1 sujeto con SSp y 2 sujetos con SSs).

En cuanto a las características de los capilares, encontramos capilares en “C” o semiluna, además de cruces, capilares bizarros y tortuosos (véase tabla 6 y 7). En cuanto a la densidad capilar y los calibres el comportamiento fue similar entre los pacientes con SSp y SSs y al compararse con los controles, sólo en un paciente hubo un calibre capilar de hasta 19.7  $\mu\text{m}$ .

Se observaron capilares en “C”, en 21 pacientes del brazo de SS (70%) en esta área. Para su mejor análisis, se calculó el porcentaje de capilares en “C” por campo analizado con la finalidad de establecer la proporción de estos con respecto al resto de los capilares en pacientes con síndrome de Sjögren tanto primario como secundario, observando un promedio de 12% de capilares en “C” por campos analizado en este brazo, siendo el porcentaje máximo de 65% de capilares en “C” por campo (sólo en un paciente). Esta morfología también se encontró en el 46% (7 sujetos) de los controles sanos, aunque en un porcentaje menor (4% en promedio por campo analizado).

Al comparar entre el grupo de pacientes con SS y sanos, se observó sólo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al calibre promedio de los capilares para esta área. El resto de los hallazgos no alcanzaron significancia estadística al comparar SS vs

sanos ni SS primario vs secundario (véase tablas 8 y 9). No se encontraron hemorragias ni zonas avasculares en ningún sujeto.

**Tabla 8.** Hallazgos capilaroscópicos en labio inferior de pacientes con Síndrome de Sjögren y Controles.

LABIO INFERIOR	Sjögren	Sanos	P
	N=30	N=15	
Densidad capilar promedio (DE)	21.4 ± 7.9	23.6 ± 5.3	0.35
Calibre promedio µm (DE)	9.7 ± 3.1	7.6 ± 1.3	<b>0.01</b>
No. Pacientes con Capilares en C (%)	21 (70)	7 (46.6)	0.19
Porcentaje promedio de Capilares en "C" por campo (DE)	12.1% ± 15.2	4.6% ± 9.1	0.09
Tortuosos (%)	12 (40)	9 (60)	0.22
Bizarros (%)	18 (60)	12 (80)	0.31
Cruces (%)	23 (76.6)	13 (86)	0.69
Rectificados (%)	1 (3.3)	3 (20)	0.10

**Tabla 9.** Hallazgos capilaroscópicos en labio inferior. Comparación entre SS primario y secundario.

LABIO INFERIOR	SS primario	SS secundario	P
	N=17	N=13	
Densidad capilar promedio (DE)	22.7 ± 9.2	19.8 ± 5.8	--
Calibre promedio µm (DE)	9.5 ± 3.2	10 ± 2.5	--
No. Pacientes con Capilares en C (%)	13 (76%)	8 (61%)	0.44
Porcentaje promedio de Capilares en "C" por campo (DE)	14.1% ± 16.6%	9.3% ± 13.3%	--
Tortuosos (%)	8 (47)	4 (30.7)	0.46
Bizarros (%)	11 (64.7)	7 (53.8)	0.71
Cruces (%)	15 (88)	8 (61.5)	0.18
Rectificados (%)	1 (5.8)	0 (0)	1

#### b) Labio superior

En esta área, se obtuvo una buena visibilidad general en el 60% de los pacientes analizados, una visibilidad regular en el 26% y mala visibilidad en el 13%. El plexo venoso tuvo una visibilidad buena en el 40%, regular en el 26%, mala en el 3.3% y no se observó en el 30% de las muestras. La orientación fue paralela en el 90% de las



muestras (sólo un paciente con combinación de paralelo y perpendicular) y en su mayoría el patrón de distribución fue organizado (90%).

En esta área predominaron los capilares con cruces con respecto al resto de los patrones, tanto en SS como en controles, siendo más frecuente en este último grupo, lo cual alcanzó significancia estadística.

Encontramos capilares en "C" tanto en el brazo de SS como en controles (53 vs 66%), con un porcentaje similar en ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias al comparar SS primario contra secundario. El resto de resultados puede observarse en las tablas 10 y 11.

**Tabla 10.** Hallazgos capilaroscópicos en labio superior de pacientes con Síndrome de Sjögren y Controles.

LABIO SUPERIOR	Sjögren	Sanos	P
	N=30	N=15	
Densidad capilar promedio (DE)	22.1 ± 6.3	22.9 ± 7.5	0.69
Calibre promedio µm (DE)	8.6 ± 1.6	8.2 ± 1.1	0.36
No. Pacientes con Capilares en C (%)	16 (53)	10 (66)	0.52
Porcentaje promedio de Capilares en "C" por campo (DE)	12% ± 17.4	11.5% ± 13.7	0.92
Tortuosos (%)	9 (30)	9 (60)	0.10
Bizarros (%)	12 (40)	9 (60)	0.22
Cruces (%)	20 (66)	15(100)	<b>0.01</b>
Rectificados (%)	1 (3.3)	1 (6.6)	1.00

**Tabla 11.** Hallazgos capilaroscópicos en labio superior. Comparación entre SS primario y secundario.

LABIO SUPERIOR	Sjögren 1	Sjögren 2	P
	N=17	N=13	--
Densidad capilar promedio (DE)	22.9 ± 5.6	21 ± 7	--
Calibre promedio µm (DE)	8.2 ± 1.5	9.1 ± 1.8	--
No. Pacientes con Capilares en C (%)	9 (52%)	7 (53.8%)	1
Porcentaje promedio de Capilares en "C" por campo (DE)	8.3% ± 12.1%	16.7% + 22.3%	--

<b>Tortuosos (%)</b>	6 (35.2)	3 (23)	0.69
<b>Bizarros (%)</b>	8 (47)	4 (30)	0.46
<b>Cruces (%)</b>	11 (64)	9 (69)	1
<b>Rectificados (%)</b>	1 (5.8)	0 (0)	1

### **c) Mucosa yugal (derecha e izquierda)**

Se realizó análisis capilaroscópico por separado de mucosa yugal derecha e izquierda respectivamente, sin embargo, ya que estas zonas tienden a estar bajo las mismas condiciones de trauma a diferencia de las mucosas labiales, se decidió analizar estas áreas en conjunto, quedando 60 muestras en el brazo de SS y 30 en el brazo control.

La visibilidad general fue buena en el 65% de las muestras, regular en el 31% y mala en el 13%. En cuanto a la visibilidad del plexo venoso, ésta fue buena en el 28% de las imágenes, regular en el 26%, mala en el 13% y no se observó en el 31%. La orientación de los capilares fue paralela en un 96.6% y tuvo una combinación de paralelo y perpendicular en 3.3%. La distribución fue organizada en un 93% de los casos y desorganizada en sólo 7% de las muestras.

En esta área, a diferencia de las mucosas labiales se encontró un porcentaje mayor de cruces y bazarros. Sin embargo, en los controles sanos se observó que los capilares en cruces fueron más frecuentes que en el brazo de SS. Así mismo, llama la atención el predominio de capilares rectificados en mucos yugal de los controles, los cuales fueron muy escasos en el brazo de SS. Ambas observaciones al realizar las comparaciones alcanzaron significancia estadística, a expensas de menor presencia de esta característica capilar en los pacientes con SS.

Predominaron los capilares en "C" en el grupo de SS (51% de las muestras) en esta área, así como el porcentaje de estos por campo analizado con respecto a los controles ( $p < 0.001$  y  $p = 0.006$  respectivamente). No hubo diferencia entre el número de pacientes con capilares en "C" ni en su porcentaje entre los grupos de SS primario vs secundario. (Véase tablas 12 y 13).

**Tabla 12.** Hallazgos capilaroscópicos en mucosa yugal de pacientes con Síndrome de Sjögren y Controles.

MUCOSA YUGAL (Derecha e Izquierda)	Sjögren	Sanos	P
	N=60	N=30	
Densidad capilar promedio (DE)	20.5 ± 6.4	22 ± 5.6	0.10
Calibre promedio μm (DE)	8.5 ± 1.8	8.2 ± 1.6	0.46
No. Pacientes con Capilares en C (%)	31 (51)	3 (10)	<0.001
Porcentaje promedio de Capilares en "C" por campo (DE)	12% ± 21%	1.1% ± 3.7%	0.006
Tortuosos (%)	17 (28)	10 (33)	0.63
Bizarros (%)	39 (65)	13 (43)	0.07
Cruces (%)	41 (68)	27 (90)	0.03
Rectificados (%)	6 (10)	21 (70)	<0.001

**Tabla 13.** Hallazgos capilaroscópicos en mucosa yugal. Comparación entre SS primario y secundario.

MUCOSA YUGAL (Derecha e Izquierda)	Sjögren 1	Sjögren 2	P
	N=34	N=26	
Densidad capilar promedio (DE)	21.5 ± 5.4	19.2 ± 7.6	--
Calibre promedio μm (DE)	8.5 + 1.8	8.5 + 2	--
No. Pacientes con Capilares en C (%)	19 (55.9%)	13 (50%)	0.79
Porcentaje promedio de Capilares en "C" por campo (DE)	10.8% ± 16.3%	13.5% + 26.3%	--
Tortuosos (%)	11 (32.4)	6 (23.1)	0.56
Bizarros (%)	24 (70.6)	15 (57.7)	0.41
Cruces (%)	24 (70.6)	17 (65.4)	0.78
Rectificados (%)	6 (17.6)	0 (0)	0.031

### **XIII. DISCUSIÓN**

Scardina y colaboradores<sup>26</sup> reportaron en 2009 en su estudio de capilaroscopia en la mucosa oral en 20 pacientes con síndrome de Sjögren secundario y 20 controles sanos. En el grupo de SS secundario, se reportaron alteraciones en la microcirculación caracterizadas por incremento en el diámetro capilar aferente, eferente y apical, incremento en la densidad, incremento en la tortuosidad con respecto al grupo control, además de la presencia de capilares con conformación en "C" o semiluna, lo cual refieren no haberlo encontrado en el grupo control de dicho estudio, ni en observaciones previas en otras enfermedades reumáticas<sup>26</sup>. Estos datos fueron reportados del análisis de la mucosa oral del labio inferior contigua al frenillo. No se describe a mayor detalle el porcentaje de capilares en "C" encontradas en cada paciente del grupo analizado, o si esto estaba presente en otros sitios de la mucosa oral.

En nuestro estudio encontramos que el área contigua al frenillo tanto del labio superior como inferior tenía una mayor frecuencia de dificultades técnicas con mala visibilidad de los capilares, menor proporción de capilares y plexo venoso prominente, por lo que estas imágenes fueron excluidas del análisis. Probablemente esta disminución en la cantidad y visibilidad de los capilares está asociada a que al momento de que el paciente exponía su mucosa oral podían producir colapso de los vasos.

En el resto de las áreas analizadas, los capilares en "C" se observaron tanto en pacientes con SSp como en SSs, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ni en el porcentaje de capilares en "C" por campo analizado, lo que sugiere que esto no es un hallazgo exclusivo de pacientes con SSs.

Los capilares en "C" se habían reportado por Scardina solo en pacientes con SSs y no en controles sanos. Sin embargo, en este estudio tanto en pacientes con SS como en controles, observamos esta morfología. Solo en la mucosa yugal se encontró mayor número de capilares en "C" en pacientes con SS (primario y secundario) y mayor porcentaje por área analizada en comparación con los controles, con una diferencia significativa. Sin embargo, dado que los capilares en "C" también fueron observados en

el grupo control, incluso con un porcentaje discretamente mayor en el labio superior con respecto a los pacientes con SS (sin alcanzar significancia estadística), consideramos que no es un hallazgo característico de SS. Sin embargo, su presencia en la mucosa yugal en alrededor del 10% de los capilares del campo (1mm<sup>2</sup>), parece ser más frecuente en SS.

Como otro dato de relevancia, encontramos un incremento discreto en el diámetro capilar sólo en la mucosa del labio inferior en los sujetos del brazo de SS con respecto a controles, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.01$ ). Si bien la tortuosidad fue otro de los elementos que se encontró con mayor frecuencia en pacientes con SS en el estudio de Scardina<sup>26</sup>, en nuestro estudio no encontramos diferencia en esta característica ni al comparar SS vs controles ni SSP vs SSS. Tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la densidad capilar en ninguna de las áreas exploradas en ambos análisis.

Si bien la finalidad de este estudio no fue analizar las características capilares del grupo control, llamó la atención que tenían una mayor cantidad de capilares con cruces tanto en el labio superior como en la mucosa yugal ( $p 0.01$  y  $0.03$  respectivamente) así como una mayor cantidad de capilares rectos, primordialmente en mucosa yugal ( $p < 0.001$ ).

En el análisis secundario, se tenía planeado comparar la presencia de capilares en "C", previamente se había sugerido como "característicos del SS", con la titulación de anticuerpos y hallazgos histopatológicos. Sin embargo, dado que los capilares en "C" fueron encontrados tanto en pacientes con SS como en sujetos sanos, las comparaciones con anti SSA, -SSB e histopatología no fueron realizadas.

Hasta el momento son pocos los estudios de videocapilaroscopia en la mucosa oral, a diferencia del lecho ungueal. Se requieren más estudios para caracterizar mejor los capilares de la mucosa oral en la población sana y sus alteraciones en otras patologías.

#### **XIV. CONCLUSIONES**

Los pacientes con síndrome de Sjögren (primario y secundario) muestran mayores alteraciones capilaroscópicas en la mucosa labial y yugal con respecto a los controles. Los pacientes con SS tienen un incremento en el diámetro capilar en la mucosa del labio inferior, y una menor cantidad de capilares en cruces y rectificadas, en comparación con los controles. No encontramos diferencia en la tortuosidad ni en la densidad capilar de los pacientes con SS.

Los capilares en "C", descritos previamente como un hallazgo sugestivo de ser característico del SS, no son exclusivos de esta patología, ya que también están presentes en sujetos sanos. Si bien hay una proporción significativamente mayor de capilares en "C" (~10%) por área analizada en la mucosa yugal de pacientes con SS. La presencia de estos capilares en un bajo porcentaje de sujetos sanos, consideramos puede estar en relación al área analizada (principalmente cercano a la comisura labial) o con la posición del capilaroscopio.

Se requieren más estudios para determinar cuál es la significancia clínica de estos capilares en "C", si la localización y porcentaje de los mismos tiene alguna traducción clínica o si sólo forma parte de los hallazgos inespecíficos en los capilares de esta región.

## XV. ANEXOS

### 1. Hoja de recolección de datos

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Pacientes pertenecientes al protocolo: "Características capilaroscópicas de la microvasculatura labial y yugal en pacientes con Síndrome de Sjögren"

Nombre: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_ Teléfono de contacto: \_\_\_\_\_

Fecha de toma: \_\_\_\_\_ Lugar de residencia: \_\_\_\_\_

Tiempo de diagnóstico de Síndrome de Sjögren: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de otras enfermedades reumáticas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fecha y diagnóstico histopatológico de biopsia de glándula salival: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Fecha y reporte de AAN: \_\_\_\_\_

Fecha y reporte de: Anti-SSA: \_\_\_\_\_ Anti-SSB: \_\_\_\_\_

ESSDAI al momento del estudio: \_\_\_\_\_

ESSPRI al momento de estudio: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de enfermedades crónicas:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicamentos:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. ESSDAI

**Table 1** The EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI): domain and item definitions and scores

Domain	Activity level	Description
Constitutional <i>Exclusion of fever of infectious origin and voluntary weight loss</i>	No=0 Low=3 Moderate=6	Absence of the following symptoms Mild or intermittent fever (37.5°–38.5°C)/night sweats and/or involuntary weight loss of 5–10% of body weight Severe fever (>38.5°C) / night sweats and/or involuntary weight loss of >10% of body weight
Lymphadenopathy <i>Exclusion of infection</i>	No=0 Low=4 Moderate=8 High=12	Absence of the following features Lymphadenopathy ≥1 cm in any nodal region or ≥2 cm in inguinal region Lymphadenopathy ≥2 cm in any nodal region or ≥3 cm in inguinal region, and/or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging) Current malignant B-cell proliferative disorder*
Glandular <i>Exclusion of stone or infection</i>	No=0 Low=2 Moderate=4	Absence of glandular swelling Small glandular swelling with enlarged parotid (≤3 cm), or limited submandibular or lachrymal swelling Major glandular swelling with enlarged parotid (>3 cm), or important submandibular or lachrymal swelling
Articular <i>Exclusion of osteoarthritis</i>	No=0 Low=2 Moderate=4 High=6	Absence of currently active articular involvement Arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (>30 min) 1–5 (of 28 total count) synovitis ≥6 (of 28 total count) synovitis
Cutaneous <i>Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage</i>	No=0 Low=3 Moderate=6 High=9	Absence of currently active cutaneous involvement Erythema multiforma Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis
Pulmonary <i>Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage, or respiratory involvement not related to the disease (tobacco use, etc.)</i>	No=0 Low=5 Moderate=10 High=15	Absence of currently active pulmonary involvement Persistent cough or bronchial involvement with no radiographic abnormalities on radiography Or radiological or HRCT evidence of interstitial lung disease with: No breathlessness and normal lung function test Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath on exercise (NHYA II) or abnormal lung function tests restricted to: 70%>DL <sub>CO</sub> ≥ 40% or 80%>FVC≥60% Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath at rest (NHYA III, IV) or with abnormal lung function tests: DL <sub>CO</sub> < 40% or FVC<60%
Renal <i>Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage, and renal involvement not related to the disease. If biopsy has been performed, please rate activity based on histological features first</i>	No=0 Low=5 Moderate=10 High=15	Absence of currently active renal involvement with proteinuria <0.5 g/day, no haematuria, no leucocyturia, no acidosis, or long-lasting stable proteinuria due to damage Evidence of mild active renal involvement, limited to tubular acidosis without renal failure or glomerular involvement with proteinuria (between 0.5 and 1 g/day) and without haematuria or renal failure (GFR ≥60 mL/min) Moderately active renal involvement, such as tubular acidosis with renal failure (GFR <60 mL/min) or glomerular involvement with proteinuria between 1 and 1.5 g/day and without haematuria or renal failure (GFR ≥60 mL/min) or histological evidence of extra-membranous glomerulonephritis or important interstitial lymphoid infiltrate Highly active renal involvement, such as glomerular involvement with proteinuria >1.5 g/day or haematuria or renal failure (GFR <60 mL/min), or histological evidence of proliferative glomerulonephritis or cryoglobulinemia related renal involvement
Muscular <i>Exclusion of weakness due to corticosteroids</i>	No=0 Low=6 Moderate=12 High=18	Absence of currently active muscular involvement Mild active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with no weakness and creatine kinase (N<CK≤2N) Moderately active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with weakness (maximal deficit of 4/5), or elevated creatine kinase (2N <CK ≤4N), Highly active myositis shown by abnormal EMG or biopsy with weakness (deficit ≤3/5) or elevated creatine kinase (>4N)

Continued



**Table 1** Continued

Domain	Activity level	Description
<b>PNS</b> <i>Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage or PNS involvement not related to the disease</i>	No=0	Absence of currently active PNS involvement
	Low=5	Mild active peripheral nervous system involvement, such as pure sensory axonal polyneuropathy shown by NCS or trigeminal (V) neuralgia
	Moderate=10	Moderately active peripheral nervous system involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with maximal motor deficit of 4/5, pure sensory neuropathy with presence of cryoglobulinemic vasculitis, ganglionopathy with symptoms restricted to mild/moderate ataxia, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with mild functional impairment (maximal motor deficit of 4/5 or mild ataxia), Or cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) neuralgia)
	High=15	Highly active PNS involvement shown by NCS, such as axonal sensory-motor neuropathy with motor deficit $\leq 3/5$ , peripheral nerve involvement due to vasculitis (mononeuritis multiplex, etc), severe ataxia due to ganglionopathy, inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) with severe functional impairment: motor deficit $\leq 3/5$ or severe ataxia
<b>CNS</b> <i>Rate as 'No activity' stable long-lasting features related to damage or CNS involvement not related to the disease</i>	No=0	Absence of currently active CNS involvement
	Moderate=10	Moderately active CNS features, such as cranial nerve involvement of central origin, optic neuritis or multiple sclerosis-like syndrome with symptoms restricted to pure sensory impairment or proven cognitive impairment
	High=15	Highly active CNS features, such as cerebral vasculitis with cerebrovascular accident or transient ischaemic attack, seizures, transverse myelitis, lymphocytic meningitis, multiple sclerosis-like syndrome with motor deficit.
<b>Haematological</b> <i>For anaemia, neutropenia, and thrombopenia, only autoimmune cytopenia must be considered</i> <i>Exclusion of vitamin or iron deficiency, drug-induced cytopenia</i>	No=0	Absence of autoimmune cytopenia
	Low=2	Cytopenia of autoimmune origin with neutropenia ( $1000 < \text{neutrophils} < 1500 / \text{mm}^3$ ), and/or anaemia ( $10 < \text{haemoglobin} < 12 \text{ g/dL}$ ), and/or thrombocytopenia ( $100\ 000 < \text{platelets} < 150\ 000 / \text{mm}^3$ ) Or lymphopenia ( $500 < \text{lymphocytes} < 1000 / \text{mm}^3$ )
	Moderate=4	Cytopenia of autoimmune origin with neutropenia ( $500 \leq \text{neutrophils} \leq 1000 / \text{mm}^3$ ), and/or anaemia ( $8 \leq \text{haemoglobin} \leq 10 \text{ g/dL}$ ), and/or thrombocytopenia ( $50\ 000 \leq \text{platelets} \leq 100\ 000 / \text{mm}^3$ ) Or lymphopenia ( $\leq 500 / \text{mm}^3$ )
	High=6	Cytopenia of autoimmune origin with neutropenia ( $\text{neutrophils} < 500 / \text{mm}^3$ ), and/or or anaemia ( $\text{haemoglobin} < 8 \text{ g/dL}$ ) and/or thrombocytopenia ( $\text{platelets} < 50\ 000 / \text{mm}^3$ )
<b>Biological</b>	No=0	Absence of any of the following biological features
	Low=1	Clonal component and/or hypocomplementemia (low C4 or C3 or CH50) and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level between 16 and 20 g/L
	Moderate=2	Presence of cryoglobulinemia and/or hypergammaglobulinemia or high IgG level $> 20 \text{ g/L}$ , and/or recent onset hypogammaglobulinemia or recent decrease of IgG level ( $< 5 \text{ g/L}$ )

\*Defined as indolent not treated lymphoma or currently treated lymphoma or myeloma (or treatment ended for less than 6 months). Do not rate past treated lymphoma or myeloma in complete remission.

CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CK, creatine kinase; CNS, central nervous system; DLCO, diffusing CO capacity; EMG, electromyogram; FVC, forced vital capacity; GFR, glomerular filtration rate; Hb, haemoglobin; HRCT, high-resolution CT; IgG, immunoglobulin G; NCS, nerve conduction studies; NHYA, New York Heart Association Classification; Plt, platelet; PNS, peripheral nervous system.

**Pie de gráfico:** Tomado de Seror R y colaboradores. (Véase referencia 13)

### 3. ESSPRI

**Figure 1** The European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI). The total score is the mean score of the 3 scales.

1) How severe has your dryness been during the last 2 weeks ?

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

2) How severe has your fatigue been during the last 2 weeks ?

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

3) How severe has your pain (joint or muscular pains in your arms or legs) been during the last 2 weeks ?

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

**Pie de gráfico:** Tomado de Seror R y colaboradores. (Véase referencia 13)

## **XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Argyropoulou OD, et al. One year in review 2018: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):14-26.
2. Rischmueller M, et al. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):189-220.
3. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:931-9.
4. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol*. 2017 Sep;182:48-54.
5. Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M. Síndrome de Sjögren. 2ª ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario; 2017.
6. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, Sivils K, Theander E, Tzioufas A, Ramos-Casals M. Sjögren's syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:1-20.
7. St. Clair EW. Capítulo 73 - Síndrome de Sjögren. En: Kelley WN, Harris ED, editores. Kelley y Firestein. Tratado de reumatología, 10ª ed. Philadelphia: Saunders; 2018. p. 1221-1244.
8. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(11):1983-9.
9. Ramírez-Sepúlveda JI, Kvarnstrom M, Brauner S, Baldini C, Waheren-Herlenius M. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's Syndrome. *Biol Sex Differ*. 2017;8:16.
10. Shiboski CH, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76 (1):9-16.
11. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1103-9
12. Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):968-72.

13. Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):859-66.
14. Seror R, Bootsma H, Saraux A, 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;75(2):382-9.
15. Cutolo M, Smith V y Sulli A. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases*. 1a ed, segunda reimpression. Italia: Editorial Elsevier; 2011.
16. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55.
17. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl4:iv43-6.
18. Capobianco KG, et al. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(6):789-94.
19. Aguiar T, Furtado E, Dorigo D, Bottino D, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in primary Sjögren's syndrome. *Angiology*. 2006;57(5):593.
20. Corominas H, et al. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome with and without Raynaud's phenomenon and/or positive anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. *Rheumatol Int*. 2016;36(3):365-9.
21. Scardina GA, Carini F, Messina P. L'esame capillaroscopico orale: nuova metodica diagnostica (Oral capillaroscopy: a new diagnostic method). *Reumatismo*. 2005;57(4):295-304.
22. Scardina GA, Ruggieri A, Messina P. Oral microcirculation observed in vivo by videocapillaroscopy: a review. *J Oral Sci*. 2009;51(1):1-10.
23. Scardina GA, et al. Anatomical evaluation of oral microcirculation: Capillary characteristics associated with sex or age group. *Ann Anat*. 2009;191(4):371-8.

24. Curri SB. Una nuova tecnica capillaroscopica per lo studio della microcircolazione cutanea in sedi corporee di interesse dermo-cosmetologico: la Video Capillaroscopia a Sonda Ottica, XIV Congresso Nazionale Soc.it Med. Est., Tavola Rotonda su 'Misurazione cutanee'. Roma 10-12 aprile 1992.
25. Maricq HL. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and relate disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 183.
26. Scardina GA, et al. Evaluation of labial microvessels in Sjögren syndrome: A videocapillaroscopic study. *Ann Anat.* 2009;191(3):273-9.
27. Scardina GA, et al. Periodontal Disease and Sjögren Syndrome: A Possible Correlation? *Angiology.* 2010;61(3):289-93.