

Impacto de la enfermedad cardiovascular en el síndrome de Sjögren primario

Marta Pérez de Lis Novo

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE
SJÖGREN PRIMARIO

Tesis Doctoral Presentada por

Marta Pérez de Lis Novo

Para acceder al Grado de Doctor en Medicina

Febrero del 2010

Los doctores **Manuel Ramos Casals**, Profesor Colaborador Docente del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona, y **Antonio Coca Payeras**, Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral **“IMPACTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO”** ha sido realizada por **Marta Pérez de Lis Novo** bajo su dirección en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona. El trabajo reúne las condiciones necesarias para aspirar al Grado de Doctor en Medicina en el marco del programa de Doctorado “Agressió Biològica i Mecanismos de Resposta” de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona y está en condiciones de ser leída ante el tribunal correspondiente

Lo que se hace constar a los efectos oportunos en Barcelona a 26 de Febrero del 2010.

Manuel Ramos Casals

Antonio Coca Payeras

No sé lo que parecerá a los ojos del mundo pero a los míos es como si hubiese sido un muchacho que juega en la orilla del mar y se divierte de tanto en tanto encontrándose un guijarro más pulido o una concha más hermosa, mientras el inmenso océano de la verdad se extendía, inexplorado frente a mí. . . .

Isaac newton

AGRADECIMIENTOS

Nunca pensé que esta parte de la tesis fuese tan difícil de escribir....

Una tesis doctoral requiere mucho trabajo y esfuerzo. Durante mucho tiempo. También precisa una gran dosis de comprensión y paciencia por parte de quienes nos rodean.

Por eso, al llegar a este punto y mirar hacia atrás, me doy cuenta que es un proyecto en el que han participado de una forma u otra, directa o indirectamente, muchas personas a las que me gustaría agradecer su esfuerzo. Es probable que me olvide de alguna de ellas y por eso pido disculpas de antemano.

Durante todo este tiempo he tenido la suerte de conocer a personas eficientes, admirables, encantadoras que me ha ayudado y han hecho más fáciles los momentos difíciles, consiguiendo que me siga apasionando cada día más este mundo, el de la medicina.

Por supuesto que mi primer agradecimiento ha de ser para uno de mis directores de tesis, el Dr. Manel Ramos-Casals. Sin ti no hubiese llegado hasta aquí. He tenido la suerte de tenerte de referente y de guía todo este tiempo. Gracias por tu paciencia, tus ganas de trabajar y, sobre todo, por la gran persona que eres. Estoy orgullosa de tenerte de “jefe” y, sobre todo, de amigo.

A mi otro director de tesis, jefe de Servicio de Medicina Interna y catedrático de la Universidad, el Dr. Antonio Coca le agradezco la confianza que ha depositado en mí y la posibilidad que me ha brindado de poder realizar este trabajo.

A mis compañeros y amigos Cándido y María José, les agradezco su amistad, su comprensión, sus consejos y las ayudas que siempre me han ofrecido en todos los sentidos. Pues trabajar a vuestro lado, hacen las cosas mucho más fáciles.

A todos aquellos que dejando en un segundo plano lo profesional, habéis contribuído a hacer mi día a día más agradable dentro del Hospital Clínic: Isabel, Pilar y Albert, gracias por todo vuestro apoyo y cariño. Siempre os estaré eternamente agradecida.

A mis compañeros de Medicina Interna, por todos los años que hemos pasado juntos, en especial al Dr. Julián Fernández-Martín, por todo el tiempo que me has dedicado, gracias por estar siempre ahí, por tu cariño y por ser un ejemplo a seguir como grandísimo internista que eres.

A los Drs. Carmen Carballo y Eduardo Murias, gracias por vuestro apoyo, por vuestros consejos, siempre acertados y por el cariño que me habéis dado desde el primer día.

A mis dos grandes amigos, Guillermo y Carmen Navarro, gracias por vuestra amistad sincera y por todos los buenos momentos que hemos pasado juntos. Aunque esté al otro lado del charco, siempre me tendréis para lo que haga falta.

Gracias a todos mis amigos por apoyarme en la vida: Cris, gracias por tu apoyo en los momentos más importantes; Idoya, gracias por compartir mis alegrías y mis penas y de preocuparte por mí; María, gracias por estar ahí siempre que lo he necesitado; Inma, gracias por escucharme, animarme a continuar y enseñarme a no bajar los brazos; Juan, gracias por haber sido tan buen compañero y confidente;

Selim, gracias por tu cariño, tus palabras de ánimo y por tu sinceridad en todo momento; Gon, gracias por todo lo que hemos compartido juntosA todas, gracias por confiar en mí y caminar a mi lado.

Y sin duda, el agradecimiento mayor debe ser para mi familia: mi abuelo, porque contigo empezó todo; sé que estás ahí arriba protegiéndome y guiándome por le buen camino; a mis padres, porque siempre me habéis apoyado en todas mis decisiones sin hacer preguntas, porque habéis confiado siempre en mí .Gracias por haber sacrificado tantas cosas para hacer posible que yo siguiera el camino que en su día elegí y por haberme inculcado los valores más importantes de la vida. A mis hermanos, gracias por abrirme vuestros brazos en todos los momentos malos y por tener fe en mí ,

A Roberto ¿qué puedo decirte que no sepas todavía? Gracias por estar ahí en los buenos y malos momentos, por entenderme y apoyarme. Gracias por ser el pilar que me sostiene y la luz que alumbra mi camino....

ÍNDICE

ABREVIATURAS	13
ÍNDICE DE TABLAS	19
ÍNDICE DE FIGURAS	25
ANTECEDENTES DEL TEMA	23
1. Síndrome de Sjögren primario: Generalidades	31
1.1. Epidemiología	32
1.2. Etiopatogenia	34
1.2.1. Autoantígenos	36
1.2.2. Predisposición genética	36
1.2.3. Infecciones víricas	37
1.3. Manifestaciones clínicas	
1.3.1. Mucosa oral	38
1.3.2. Mucosa ocular	38
1.3.3. Afección de otras mucosas	39
1.3.4. Afección general	40
1.3.5. Piel	70
1.3.6. Aparato locomotor	41
1.3.7. Aparato respiratorio	42
1.3.8. Afección cardiovascular	44
1.3.9. Afección digestiva	44
1.3.10. Páncreas	45
1.3.11. Hígado y vías biliares	46
1.3.12. Riñones	47
1.3.13. Sistema nervioso central	48
1.3.14. Sistema nervioso periférico	49
1.3.15. Otras manifestaciones	51
1.4. Alteraciones analíticas	53
1.4.1. Alteraciones de las proteínas séricas	54
1.4.2. Alteraciones de las gammaglobulinas	55
1.4.3. Alteraciones hematológicas	61
1.5. Alteraciones inmunológicas	
1.5.1. Anticuerpos antinucleares	73
1.5.2. Factor reumatoide	74
1.5.3. Anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B	74
1.5.4. Otros autoanticuerpos	75
1.5.5. Crioglobulinas	76
1.5.6. Hipocomplementemia	76
1.6. Diagnóstico	
1.6.1. Estudio de la función salivar	77
1.6.2. Estudio de la función lagrimal	78
1.6.3. Histopatología	79
1.6.4. Criterios clasificatorios	80
1.7. Evolución y pronóstico	
1.7.1. Desarrollo de procesos linfoproliferativos	83
1.7.1.1. Estudios epidemiológicos	86
1.7.1.2. Etiopatogenia	87
1.7.1.3. Clasificación histológica	93
1.7.1.4. Presentación clínica	99
1.7.1.5. Diagnóstico	100
1.7.1.6. Tratamiento	108
1.7.2. Mortalidad	110
1. 8. Tratamiento	
1.8.1. Sequedad de mucosas	113

1.8.2. Afección extraglandular	115
2. Enfermedad cardiovascular en el SSp: antecedentes del tema	116
HIPÓTESIS	119
OBJETIVOS	123
METODOLOGÍA	127
1. Diseño del estudio	129
2. Selección de los pacientes	129
3. Definición de las variables del estudio	130
3.1. Demográficas	130
3.2. Manifestaciones glandulares	131
3.3. Manifestaciones extraglandulares	131
3.4. Datos de laboratorio	132
3.5. Inmunología	134
3.6. Tratamiento	134
3.7. Evaluación Cardiovascular	135
3.7.1. Factores de riesgo cardiovasacular	135
3.7.2. Lesión subclínica de órganos diana	136
3.7.3. Enfermedad Cardiovascular	139
3.7.4. Cálculo del riesgo cardiovascular total	140
3.8. Evolución	140
3.8.1 Aparición de infecciones	140
3.8.2. Desarrollo de neoplasias	141
3.8.3.Mortalidad	141
4. Análisis estadístico	141
4.1. Análisis de variables cualitativas	141
4.2. Análisis de variables cuantitativas	142
4.3. Identificación de factores pronósticos	142
RESULTADOS	145
1. Descripción general de la serie	147
1.1. Epidemiología general de la serie	147
1.2. Presentación clínica del SSp	147
1.2.1. Manifestaciones glandulares	147
1.2.2. Manifestaciones extraglandulares	147
1.3. Alteraciones analíticas	148
1.4. Manifestaciones inmunológicas	148
2. Caracterización de los principales subgrupos	149
2.1.Cumplimiento de los diferentes criterios clasificatorios	149
2.1.1.Comparativa según criterios 1993 vs 2002.	149
3. Evaluación del SSp	152
3.1. Tratamiento recibido	152
3.2.Desarrollo de procesos infecciosos	152
3.3.1.Descripción	152
3.3.2.Comparativa	153
3.3.Desarrollo de neoplasia	157
3.3.1.Descripción	157
3.4.Mortalidad	159
3.4.1.Causas de muerte	159
4. Factores de riesgo cardiovascular	161
4.1.Prevalencia	161
4.2.Comparativa de acuerdo a la presencia de FRCV	162
4.3.Comparativa con grupo control	166
4.3.1.Global	166
4.3.2.Comparativa con los pacientes SSp con seguimiento activo.	170

4.3.3. Comparativa con los pacientes SSP-2002.....	171
4.3.4. Comparativa con los pacientes SSP-1993.....	173
4.3.5. Comparativa con los pacientes que no recibieron corticoides.....	174
4.4. Influencia de los FRCV en la expresión clínica-inmunológica SSP.....	176
4.4.1. Hipertensión arterial.....	176
4.4.2. Hipercolesterolemia.....	179
a) Elevación del colesterol total.....	179
b) Niveles bajos de colesterol HDL.....	183
c) Niveles elevados de colesterol LDL.....	186
4.4.3. Hipertrigliceridemia.....	189
4.4.4. Diabetes Mellitus.....	193
4.4.5. Tabaquismo.....	197
4.4.6. Obesidad.....	197
4.5. Síndrome metabólico.....	200
5. Enfermedad cardiovascular subclínica.....	205
5.1. Ateromatosis carotídea.....	205
5.1.1. Prevalencia.....	205
5.1.2. Comparativa según resultados patológicos de la eco carotídea.....	206
5.1.3. Grupos controles.....	211
a) LES.....	211
b) Mujeres sanas.....	213
5.2. Lesiones asintomáticas de sustancia blanca.....	215
5.1.1. Descripción.....	215
5.1.2. Grupo control.....	219
5.3. Disminución del Filtrado Glomerular (MDRD<60).....	220
5.3. Hipertrofia de Ventrículo izquierdo.....	223
5.1.1. Descripción.....	223
6. Desarrollo de eventos cardiovasculares.....	228
6.1. Descripción general.....	228
6.2. Comparativa.....	228
6.2.1. Eventos.....	228
6.2.2. Relación entre AAF y eventos cardiovasculares.....	235
6.2.3. Grupo control.....	237
6.2.4. Comparativa SSP- controles.....	238
6.3. Análisis específico de los eventos en el SSP.....	240
6.3.1. Desarrollo de Cardiopatía isquémica.....	240
6.3.2. Desarrollo de Enf. Cerebrovascular.....	248
7. Estratificación del Riesgo Cardiovascular.....	253
7.1. Descripción general.....	253
7.2. Comparativa grupo control.....	258
7.2.1.-Comparativa con los pacientes que cumplen criterios-2002.....	259
7.2.2.-Comparativa con los pacientes en seguimiento activo- pareado.....	260
7.2.3.-Comparativa con los pacientes que cumplen criterios-1993.....	261
DISCUSIÓN.....	263
1. Prevalencia de los factores de riesgo en el SSP.....	265
1.1. Prevalencia global.....	266
1.2. Prevalencia de HTA.....	267
1.3. Prevalencia de diabetes.....	270
1.4. Prevalencia de la dislipemia.....	275
1.4.1. Hipercolesterolemia.....	275
2. Síndrome metabólico.....	280
2.1. Definición.....	280
2.2. Prevalencia en la población general.....	282
2.3. Síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes.....	284

2.3.1 Síndrome metabólico y Artritis Reumatoide	284
2.3.2 Síndrome metabólico y Lupus.....	285
2.4.Síndrome metabólico en el síndrome de Sjögren	286
3. Estratificación del riesgo cardiovascular.....	288
3.1.Métodos y tablas de valoración del riesgo cardiovascular.....	288
3.2.Métodos de estimación empleados en enfermedades autoinmunes	290
3.3.Estratificación del riesgo cardiovascular en el SSp	291
4. Enfermedad cardiovascular subclínica	292
4.1.Ateromatosis carotídea	292
4.1.1 Prevalencia en enfermedades autoinmunes.....	293
4.1.2 Ateromatosis carotídea en el SSp	297
4.2.Lesiones de Sustancia Blanca	301
4.2.1 Prevalencia en la población general	303
4.2.2 Prevalencia en enfermedades autoinmunes.....	304
4.2.3 Lesión de sustancia blanca y síndrome de Sjögren.....	305
5. Enfermedad cardiovascular establecida	310
5.1.Cardiopatía isquémica	310
5.2.Enfermedad cerebrovascular	313
5.3.Factores implicados en la enfermedad cardiovascular en el SSp.....	315
5.3.1Factores de riesgo cardiovascular clásicos.....	315
5.3.2 Factores autoinmunes.....	316
6. Riesgo cardiovascular en el paciente con SSp: implicaciones en la práctica clínica	319
CONCLUSIONES	321
BIBLIOGRAFÍA	333

ABREVIATURAS

-
- *AAF* – Anticuerpos antifosfolipídicos
 - *aCL* – Anticuerpos anticardiolipina
 - *ACA* – Anticuerpos anticentrómero
 - *ACV* – Accidente cerebrovascular
 - *AHAI* – Anemia hemolítica autoinmune
 - *AINES* – Antiinflamatorios no esteroideos
 - *AIT* – Accidente isquémico transitorio
 - *AMA* – Anticuerpos anti-mitocondriales
 - *ANA* – Anticuerpos antinucleares
 - *Anti-CP* – Anticuerpos anti-célula parietal
 - *Anti-RNP* – Anticuerpos anti-ribonucleoproteína
 - *Anti-Tg* – Anticuerpos anti-tiroglobulina
 - *Anti-TPO* – Anticuerpos anti-peroxidasa
 - *AQP* – Aquoporinas
 - *AR* – Artritis reumatoide
 - *ATRD* – Acidosis tubular renal distal
 - *ATRp* – Acidosis tubular renal proximal
 - *CA* – Colangitis autoinmune
 - *CBP* – Cirrosis biliar primaria
 - *CEP* – Colangitis esclerosante primaria
 - *CM* – Crioglobulinemia mixta
 - *CMV* – Citomegalovirus
 - *CU* – Colitis ulcerosa
 - *CVF* – Capacidad vital forzada
 - *CHOP* – Ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona
 - *CRISP-3* – Proteína secretora rica en cisteína 3
 - *DLCO* – Capacidad de difusión del monóxido de carbono
 - *DM* - Diabetes mellitus
 - *DNA* – Ácido desoxirribonucleico
 - *dsDNA* – DNA de doble cadena
 - *ECV* – Enfermedad cardiovascular establecida
 - *EII* – Enfermedad inflamatoria intestinal
 - *EM* – Esclerosis múltiple
 - *EMTC* – Enfermedad mixta del tejido conectivo
 - *ES* – Esclerosis sistémica

-
- **FEVI** – Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
 - **FRCV** – Factores de riesgo cardiovascular
 - **FM** – Fibromialgia
 - **FR** – Factor reumatoide
 - **GIM** – Grosor de la íntima media
 - **GMN** – Glomerulonefritis
 - **GMSI** – Gammapatía monoclonal de significado incierto
 - **HAI** – Hepatitis autoinmune
 - **Hb** – Hemoglobina
 - **Hcto** – Hematocrito
 - **HLA** – Antígenos leucocitarios humanos
 - **HR** – Razón de riesgo
 - **HTA** - Hipertensión arterial
 - **HTG** - Hipertrigliceridemia
 - **HTLV-1** – Virus de la leucemia T humana
 - **IAM** –Infarto agudo de miocardio
 - **IBM** – Miopatía con cuerpos de inclusión
 - **IEF** – Inmunoelectroforesis
 - **IRC** – Idiotipos de reacción cruzada
 - **ISH** – Hibridación *in situ*
 - **ITB**– Índice tobillo-brazo
 - **LBA** – Lavado broncoalveolar
 - **LCR** – Líquido cefalorraquídeo
 - **LDH** – Lactato deshidrogenasa
 - **LES** – Lupus eritematoso sistémico
 - **LF** – Linfoma folicular
 - **LH** – Linfoma de Hodgkin
 - **LNH** - Linfoma no Hodgkin
 - **LLC** – Leucemia linfocítica crónica
 - **LSB** – Lesión de sustancia blanca
 - **MALT** – Tejido linfoide asociado a las mucosas
 - **MBCL** – Linfoma monocitoide B
 - **MBL** – Lectina fijadora de manano
 - **MCL** – Linfoma de células del manto
 - **MDRD** – Filtrado glomerular medido por la fórmula MDRD
 - **MM** – Mieloma múltiple
 - **mRNA** – RNA mensajero

-
- **MW** – Macroglobulinemia de Waldenström
 - **MZL** – Linfoma B de la zona marginal
 - **OMS** – Organización Mundial de la Salud
 - **PCR** – Proteína C reactiva
 - **PCR'** – Reacción en cadena de la polimerasa
 - **PMN** – Polimorfonucleares
 - **PNP** – Polineuropatía
 - **PV-B19** – Parvovirus B19
 - **RCV** – Riesgo cardiovascular
 - **REAL** – Clasificación Revisada de Linfoma Americano-Europeo
 - **RMN** – Resonancia magnética
 - **RNA** – Ácido ribonucleico
 - **SFC** – Síndrome de fatiga crónica
 - **SIR** – Razón estandarizada de incidencia
 - **SLL** – Linfoma linfocítico de células pequeñas
 - **SM** – Síndrome metabólico
 - **SMR** – Razón estandarizada de mortalidad
 - **SNC** – Sistema nervioso central
 - **SNP** – Sistema nervioso periférico
 - **SS** – Síndrome de Sjögren
 - **SSp** – SS primario
 - **TAC** – Tomografía axial computerizada
 - **TSH** – Hormona estimuladora del tiroides
 - **VEB** – Virus Epstein Barr
 - **VHC** – Virus de la hepatitis C
 - **VHH-6** – Virus herpes humano tipo 6
 - **VIH** – Virus de la inmunodeficiencia humana
 - **VSG** – Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Fechas a destacar en la historia del SS	32
TABLA 2. Prevalencia e incidencia del SSp	34
TABLA 3. Prevalencia de hipergammaglobulinemia policlonal en el SSp	55
TABLA 4. Deficiencias de inmunoglobulinas en pacientes con SSp	58
TABLA 5. Prevalencia de anemia en pacientes con SS	61
TABLA 6. Pacientes con SSp y causas infrecuentes de anemia	63
TABLA 7. Pacientes con SSp y AHAI: tratamientos recibidos y evolución	64
TABLA 8. Prevalencia de leucopenia en pacientes con SS	68
TABLA 9. Pacientes con SSp y neutropenia: casos publicados	69
TABLA 10. Prevalencia de trombocitopenia en pacientes con SS	71
TABLA 11. Trombocitopenia grave (<50,000) en pacientes con SSp	73
TABLA 12. Criterios gammagráficos de afección de las glándulas salivales	78
TABLA 13. Criterios para la clasificación del SSp	82
TABLA 14. Prevalencia de linfoma en el SSp según diferentes autores	86
TABLA 15. Subtipos histológicos de los linfomas de células B descritos en pacientes con SS	94
TABLA 16. Mieloma múltiple en pacientes con SS	96
TABLA 17. Linfomas T en pacientes con SS	97
TABLA 18. Enfermedad de Hodgkin en pacientes con SS	98
TABLA 19. Afección extranodal en pacientes con SSp y LNH	100
TABLA 20. Características clínicas e inmunológicas que se han relacionado con la aparición de un síndrome linfoproliferativo en el SSp	111
TABLA 21. Criterios clasificatorios del SSp	129
TABLA 22a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp (criterios 2002 vs 1993) ...	150
TABLA 22b- Alteraciones analíticas del SSp (criterios 2002 vs 1993)	151
TABLA 23a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp de acuerdo al desarrollo de infecciones	155
TABLA 23b- Alteraciones analíticas del SSp de acuerdo al desarrollo de infecciones	156
TABLA 24- Prevalencia de los FRCV en la cohorte de SSp	161
TABLA 25 a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp según la existencia de FRCV	164
TABLA 25b- Alteraciones analíticas del SSp según la existencia de FRCV	165
TABLA 26 – Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los controles	166
TABLA 27a – Comparativa de los FRCV entre SSp y controles en pacientes <55 ó 65 años	167
TABLA 27b – Comparativa de los FRCV entre SSp y controles en pacientes >55 ó 65 años	167
TABLA 28 – Comparativa de los FRCV entre SSp y controles en seguimiento activo	171
TABLA 29 – Comparativa de los FRCV entre SSp-2002 y controles	172
TABLA 30 – Comparativa de los FRCV entre SSp-1993 y controles	174
TABLA 31a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con HTA	177
TABLA 31b - Alteraciones analíticas del SSp con HTA	178
TABLA 31c- Relación entre HTA y FRCV	179
TABLA 32a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp con hipercolesterolemia ...	181
TABLA 32b- Alteraciones analíticas del SSp con hipercolesterolemia	182
TABLA 32 c- Relación entre hipercolesterolemia y FRCV	183
TABLA 33a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con HDL bajo	184
TABLA 33b- Alteraciones analíticas del SSp con HDL bajo	185
TABLA 33c- Relación entre HDL bajo y FRCV	186
TABLA 34a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con LDL elevado	187

TABLA 34b- Alteraciones analíticas del SSp con LDL>160.....	188
TABLA 34c- Relación entre LDL>160 y FRCV.....	189
TABLA 35a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con hipertrigliceridemia...	191
TABLA 35b- Alteraciones analíticas del SSp con hipertrigliceridemia.....	192
TABLA 35c- Relación entre hipertrigliceridemia y FRCV.....	193
TABLA 36a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con DM tipo2.....	195
TABLA 36b- Alteraciones analíticas del SSp con DM tipo 2.....	196
TABLA 36c- Relación entre DM y FRCV.....	197
TABLA 37a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con obesidad.....	198
TABLA 37b- Alteraciones analíticas del SSp con obesidad.....	199
TABLA 37c- Relación entre obesidad y FRCV.....	200
TABLA 38a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con síndrome metabólico...	201
TABLA 38b- Alteraciones analíticas del SSp con síndrome metabólico.....	202
TABLA 39- Comparativa del síndrome metabólico entre SSp y controles.....	203
TABLA 40- Características principales del estudio mediante eco-carótidas en 74 pacientes con SSp.....	206
TABLA 41a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con ecografía carotídea patológica (GIM >0.90 y/o placas).....	208
TABLA 41b- Alteraciones analíticas del SSp con ecografía carotídea patológica (GIM >0.90 y/o placas).....	209
TABLA 41c - Relación entre engrosamiento carotídeo (GIM> 0,9/placa) y FRCV.....	210
TABLA 42- Relación de FRCV y ateromatosis carotídea en 78 pacientes con LES.....	212
TABLA 43- Comparativa de la ateromatosis carotídea entre SSp y LES.....	214
TABLA 44- Percentiles 25,50,75 del GIM medio en LES según grupo etario.....	214
TABLA 45- Percentiles 25,50,75 del GIM medio en SSp según grupo etario.....	214
TABLA 46a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp con LSB.....	217
TABLA 46b- Alteraciones analíticas del SSp con LSB.....	218
TABLA 46c- Relación entre LSB y FRCV.....	219
TABLA 47a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con MDRD<60.....	221
TABLA 47b- Alteraciones analíticas del SSp con MDRD<60.....	222
TABLA 47c- Relación entre MDRD<60 y FRCV.....	223
TABLA 48a - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con HVI.....	225
TABLA 48b- Alteraciones analíticas del SSp con HVI.....	226
TABLA 48c- Relación entre HVI y FRCV.....	227
TABLA 49a- Relación entre FRCV y eventos cardiovasculares en el SSp.....	230
TABLA 49b - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con eventos cardiovasculares.....	231
TABLA 49c- Alteraciones analíticas del SSp con eventos cardiovasculares.....	232
TABLA 50- Relación entre anticuerpos antifosfolípidos y eventos cardiovasculares.....	235
TABLA 51- Relación entre FRCV y eventos cardiovasculares los controles.....	236
TABLA 52- Comparativa de los eventos cardiovasculares entre SSp y controles.....	238
TABLA 53a- Relación entre FRCV y cardiopatía isquémica.....	241
TABLA 53b - Características clínicas y epidemiológicas del SSp con cardiopatía isquémica.....	242
TABLA 53c- Alteraciones analíticas del SSp con cardiopatía isquémica.....	243
TABLA 54a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp con IAM.....	246
TABLA 54b- Alteraciones analíticas del SSp con IAM.....	247
TABLA 54c- Relación entre IAM y FRCV.....	248
TABLA 55a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp con ACV.....	250
TABLA 55b- Alteraciones analíticas del SSp con ACV.....	251
TABLA 55c- Relación entre ACV y FRCV.....	252
TABLA 56a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp en relación al RCV.....	256

TABLA 56b- Alteraciones analíticas del SSp en relación al RCV.....	257
TABLA 57- Comparativa de losFRCV en el trabajo de Vaudo y cohorte SSp-2002.....	277
TABLA 58- Definiciones del síndrome metabólico.....	282
TABLA 59- Estudios del síndrome metabólico realizados en la población general.....	283
TABLA 60- Estudios del síndrome metabólico realizados en enfermedades autoinmunes.....	285
TABLA 61- Estudios sobre ateromatosis carotídea en LES.....	295
TABLA 62- Estudios de aterosclerosis en el SSp.....	300
TABLA 63- Prevalencia de lesiones de sustancia blanca en series de pacientes con SSp.....	305
TABLA 64- Estudios de incidencia de enfermedad cardiovascular en el LES.....	312

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1. Henrik Sjögren	31
FIGURA 2. Relaciones anatómicas de glándulas salivales y de sus conductos excretores	35
FIGURA 3. Gammagrafía salival en un paciente con síndrome de Sjögren	78
FIGURA 4. Infiltrado linfocitario en una biopsia salival	89
FIGURA 5. Posición del transductor para la realización de ecografía carotídea.....	80
FIGURA 6. Grosor íntima-media	138
FIGURA 7. Placa de ateroma en estudio ecográfico carotídeo	139
FIGURA 8. Desarrollo de procesos infecciosos en la cohorte de SSp	153
FIGURA 9. Desarrollo de neoplasias en la cohorte de SSp	158
FIGURA 10. Curva de supervivencia en los pacientes con SSp	160
FIGURA 11. Prevalencia de los FRCV en los pacientes con SSp	162
FIGURA 12. Gráfica comparativa de FRCV globales en ambos grupos.....	168
FIGURA 13a. Gráfica comparativa de FRCV en los <55 ó 65 años en ambos grupos.....	169
FIGURA 13b. Gráfica comparativa de FRCV en los >55 ó 65 años en ambos grupos.....	169
FIGURA 14. Gráfica comparativa de FRCV en los pacientes SSp-2002.....	173
FIGURA 15. Gráfica comparativa de FRCV en los pacientes no tratados con corticoides...	275
FIGURA 16. Gráfica comparativa del síndrome metabólico según grupo etario.....	204
FIGURA 17. Localización de placas.....	210
FIGURA 18. Gráfica comparativa de la existencia de placas entre SSp y LES.....	213
FIGURA 19. Tiempo de aparición del primer evento cardiovascular.....	233
FIGURA 20. Edad asociada al desarrollo de eventos cardiovasculares.....	234
FIGURA 21. Gráfica comparativa de eventos en ambos grupos.....	239
FIGURA 22. Tiempo de aparición de episodio de cardiopatía isquémica.....	244
FIGURA 23. Estratificación de riesgo cardiovascular en la cohorte de SSp.....	253
FIGURA 24. Comparativa del riesgo cardiovascular en SSp y grupo control.....	259
FIGURA 25. Comparativa del riesgo cardiovascular con los pacientes SSp-2002.....	260
FIGURA 26. Comparativa del riesgo cardiovascular con los pacientes SSp-activos.....	261
FIGURA 27. Comparativa del riesgo cardiovascular con los pacientes SSp-1993.....	262
FIGURA 28. Comparativa de la prevalencia de los HTA en diferentes grupos.....	269
FIGURA 29. Comparativa de la prevalencia de los DM tipo 2 en diferentes grupos.....	273
FIGURA 30. Grosor íntima-media (GIM).....	292
FIGURA 31. Placa hiperecogénica en pared posterior de la carótida primitiva.....	293
FIGURA 32. Lesiones de sustancia blanca en una mujer de 54 años.....	302

ANTECEDENTES DEL TEMA

1. SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: GENERALIDADES

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de sequedad ocular (xeroftalmía) y bucal (xerostomía), debido a la infiltración de las glándulas lagrimales y salivares por células linfoplasmocitarias. Estos infiltrados originan una destrucción progresiva de las glándulas exocrinas, con la consiguiente disminución de las secreciones glandulares y la aparición de sintomatología relacionada con la sequedad de las mucosas infiltradas. La hiperactividad de los linfocitos B periféricos es el principal dato inmunológico presente en el SS. Históricamente (Tabla 1) (1-15), las primeras descripciones de pacientes con sequedad de mucosas se realizaron a finales del siglo pasado, aunque no fue hasta 1933 cuando un oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren (Figura 1), englobó dichas manifestaciones en un trastorno autoinmune generalizado que presentaba además otros signos de afección sistémica, como artritis o anemia (7).



FIGURA 1. Henrik Sjögren

TABLA 1. Fechas a destacar en la historia del SS

Autor	Año	Datos históricos
Leber (1)	1882	Describe la queratitis filamentosa
Mikulicz (2)	1892	Parotidomegalia
Hadden (3)	1888	Uso del jaborandi (pilocarpina) para la xerostomía
Gougerot (4)	1926	Descripción de sequedad de mucosas como parte de un síndrome
Houwer (5)	1927	Asociación a artritis
Albrich (6)	1928	Infiltrado inflamatorio linfocítico en queratitis filamentosa
Sjögren (7)	1933	Queratoconjuntivitis sicca - Enfermedad sistémica - Análisis histológico
Morgan y Raven (8)	1952	Uso del término “síndrome de Sjögren” en publicación científica
Morgan y Castleman (9)	1953	La descripción de Mikulicz = Sjögren
Jones (10)	1958	Presencia de autoanticuerpos
Bunim y Talal (11)	1963	Asociación de linfoma al SS
Bloch et al (12)	1965	Descripción completa de 62 casos
Chisholm et al (13)	1968	Criterios de análisis histopatológico
Moutsopoulos et al (14)	1979	Distinción entre SS primario y secundario
Moutsopoulos (15)	1994	Introducción del término “Epitelitis autoinmune”

1.1. Epidemiología

El SS es probablemente la enfermedad autoinmune más frecuente en nuestro medio aunque su habitual pobreza en sus manifestaciones clínicas, especialmente en estadios evolutivos tempranos, conlleva que esté a menudo infradiagnosticada. Afecta predominantemente al sexo femenino, con una relación respecto al varón de 9-10:1. Los estudios realizados en varones no han mostrado diferencias significativas en las manifestaciones clínicas respecto a las que presentan las mujeres, aunque sí se observa una tendencia a la negatividad de los marcadores inmunológicos. En la mayoría de los casos, el SS aparece entre los 40 y los 60 años, aunque también se han descrito casos en edades más tempranas de la vida, y casos en edad geriátrica.

Los estudios realizados en otras enfermedades autoinmunes sistémicas muestran una prevalencia de SS en el 7% de pacientes con artritis reumatoide (AR) (16), en el 20-30% de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) (17) o lupus eritematoso sistémico (LES) (18,19). Se ha descrito síndrome seco en el 42% de 55 pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (20). La relación con otras enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple (EM) (21,22) o la enfermedad celiaca (23), también ha sido analizada recientemente.

La prevalencia del SSp varía del 0.02 al 13.3% de acuerdo a los estudios publicados (24-35) (Tabla 2). Sin embargo, los distintos criterios clasificatorios y los métodos epidemiológicos utilizados dificultan la interpretación de estas diferencias. En los estudios muestrales, la prevalencia del SSp varía del 0.77 al 3.3%. Se han encontrado prevalencias similares en los estudios epidemiológicos poblacionales, (0.02 al 2.70%) (26-28). Sin embargo, se han publicado prevalencias superiores (3.3-4.8%) (24,25) en ciertos grupos poblacionales como en población geriátrica hospitalizada y, recientemente, Sanchez-Guerrero et al (34), encontraron una prevalencia del 13.3% en 300 pacientes ambulatorios pertenecientes a los servicios de medicina interna y reumatología en un hospital mexicano de tercer nivel.

La incidencia del SSp en la población general se ha analizado en 3 estudios, y a diferencia de la variabilidad encontrada en los estudios de prevalencia del SSp, los estudios de incidencia han encontrado resultados muy similares. Pillemer et al (en población estadounidense –32-) y Plesivcnik et al (en población eslovena –33-) encontraron una incidencia de 3,9 por 100,000 habitantes, mientras que Alamanos et al (35), encontraron una incidencia de 5,3 por 100,000 habitantes en población griega.

TABLA 2. Prevalencia e incidencia del SSp

Autor (referencia)	País	Año	Criterios SS	Prevalencia	Incidencia anual
Whaley et al (24)	Inglaterra	1972	NE	3.30%	-
Drosos et al (25)	Grecia	1988	NE	4.80%	-
Jacobsson et al (26)	Suecia	1989	NE	2.70%	-
Zhang et al (27)	China	1995	Europeos	0.77%	-
			San Diego	0.33%	-
Miyasaka (28)	Japón	1995	Japoneses	0.02%	-
Dafni et al (29)	Grecia	1997	Europeos	0.60%	-
Thomas et al (30)	Inglaterra	1998	Europeos	3.30%	-
Tomsic y Rozman (31)	Eslovenia	1999	Europeos	0.60%	-
Pillemer et al (32)	EUA	2001	NE	-	3.9/100,000
Plesivcnik et al (33)	Eslovenia	2004	Europeos	-	3.9/100,000
Sánchez-Guerrero et al (34)	México	2005	AE	13.30%	-
Alamanos et al (35)	Grecia	2006	AE	0.09%	5.3/100,000

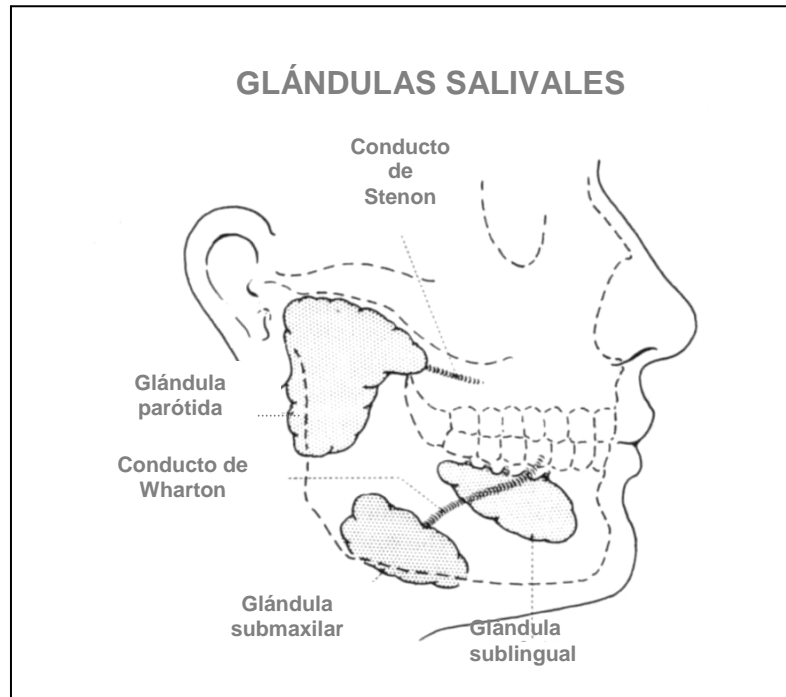
NE, no especificado;AE, criterios americano-europeos

1.2. Etiopatogenia

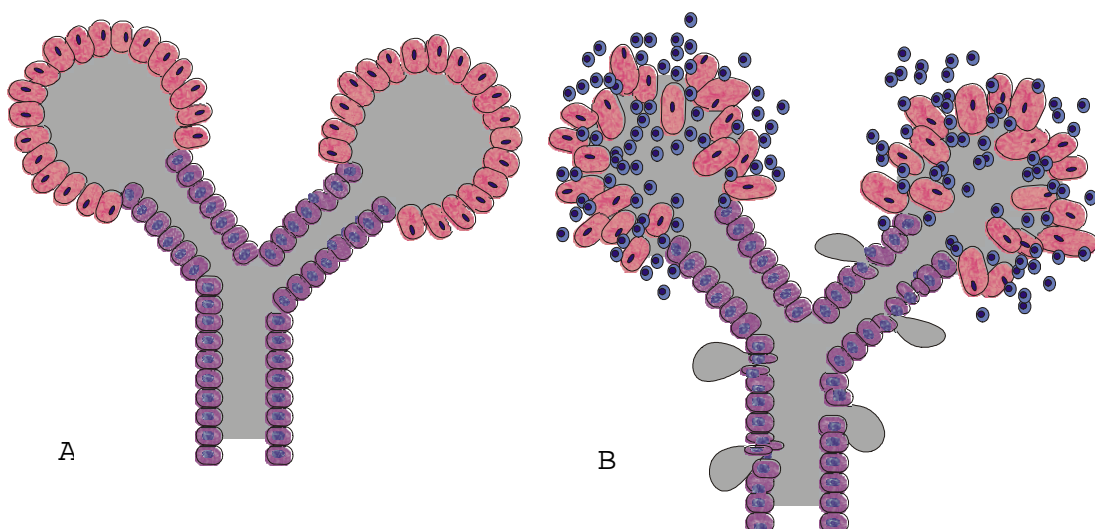
No se conoce adecuadamente la etiopatogenia del SS, aunque se ha propuesto la existencia de factores genéticos predisponentes sobre los que podrían actuar factores exógenos (principalmente infecciones víricas) y factores neurohormonales. Las principales características patogénicas del SS son la infiltración glandular exocrina por linfocitos T y la hiperestimulación de los linfocitos B (Figura 2). El proceso autoinmune se inicia en el tejido glandular exocrino (epitelitis autoinmune), y podría estar desencadenado por agentes externos (principalmente virus con especial tropismo por el tejido glandular), bien directamente o bien a través de una reacción cruzada con moléculas propias (mimetismo molecular). Se produciría entonces una infiltración inflamatoria constituida en su mayor parte por linfocitos T CD4+, con la producción local de citocinas de predominio Th1 que contribuiría a perpetuar la respuesta inflamatoria en las glándulas salivales (36). La

hiperestimulación de linfocitos B por parte de los linfocitos T activados originaría la producción de numerosos autoanticuerpos.

FIGURA 2. Relaciones anatómicas de glándulas salivales y de sus conductos excretores



- A) Diagrama de una glándula salival normal con sus conductos y acinos
B) Infiltrado linfocitario que destruye los acinos y debilita el conducto



1.2.1. Autoantígenos

Se han sugerido recientemente moléculas propias como la α -fodrina y las aquoporinas como posibles autoantígenos. La α -fodrina forma parte del componente citoesquelético de diversas células eucariotas y está compuesta por dos cadenas heterodiméricas que se unen a la actina. Estudios recientes han detectado anticuerpos circulantes antifodrina en pacientes con SSp (37), especialmente en formas infantiles y juveniles (38,39). Las aquoporinas (AQP) son una familia de canales proteínicos de membrana cuya función es el transporte de agua. La AQP5 fue identificada en las glándulas submandibulares de rata, y está presente en las glándulas lagrimales y pulmón, indicando su función en la generación de saliva, lágrima y secreciones pulmonares (40). Se ha demostrado una distribución anormal de la AQP5 en las células acinares de pacientes con SS, respecto a otras entidades como sialoadenitis no específica, sarcoidosis, y ojo seco no autoinmune, en los que la AQP5 tiene una distribución similar a la población control. Al parecer existiría un defecto en el tráfico de la proteína, mas que en su síntesis, puesto que la cuantificación de AQP5 en la glándula lagrimal es similar en SS y controles (41-43).

1.2.2. Predisposición genética

En familias con miembros afectos de SS se diagnostican otros casos de SS con mayor frecuencia que en la población general, y también existe una mayor incidencia de otras enfermedades autoinmunes y de autoanticuerpos en suero. La predisposición genética para el SSp podría estar ligada a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. Las frecuencias de los haplotipos B8, DR3, DR2 y especialmente del DRw 52, DQA1 0501 y DQB1 0201 son superiores en los pacientes con SS respecto a la población general. Las recientes técnicas de análisis multigénicos intentan identificar grupos de genes potencialmente implicados en la aparición del SS (44). Los estudios monogénicos más

recientes se han centrado en el estudio de los polimorfismos de genes que codifican ciertas citocinas como la IL-10 (45-47), proteínas reguladoras como la proteína secretora rica en cisteína 3 (CRISP-3) (48) o la lectina fijadora de manano (MBL) (49).

1.2.3. Infecciones víricas

Numerosos estudios sugieren que las infecciones víricas juegan un papel importante en la etiopatogenia del SS, especialmente en el caso de aquellos virus con un marcado tropismo salival. La orofaringe podría ser el reservorio de dichos virus, que permanecen habitualmente en estado latente bajo el control de la inmunidad local. En determinados individuos, genéticamente predispuestos, los virus podrían ser capaces de infectar las células epiteliales, e inducir la presentación de neoantígenos que iniciarían una respuesta anómala autoinmunitaria. Los principales agentes víricos implicados son los herpesvirus [virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus herpes humano tipo 6 (VHH-6)], retrovirus [virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la leucemia T humana (HTLV-I), virus de la hepatitis (VHC) y parvovirus B19 (PV-B19). Mención especial merece el VHC, que podría ser el principal factor etiopatogénico en un subgrupo de pacientes con SS que presentan afección hepática y/o crioglobulinemia mixta (CM) (50).

1.3. Manifestaciones clínicas

Si bien la sequedad ocular y bucal son los síntomas más frecuentes en el SS, las manifestaciones clínicas que pueden aparecer en el curso evolutivo de este síndrome son múltiples. En la gran mayoría de casos la infiltración linfocitaria queda confinada al tejido glandular salival y lagrimal, pero en ocasiones puede extenderse a localizaciones extraglandulares.

1.3.1. Mucosa oral

Los síntomas relacionados con la xerostomía suelen iniciarse de forma insidiosa. Según el grado de intensidad de afección, el paciente puede presentar dificultad para hablar y comer (especialmente alimentos sólidos) y como consecuencia, perder peso, presentar halitosis, alteración del sabor de los alimentos, disestesias, sensación de ardor o quemazón bucal y labial e intolerancia para alimentos ácidos. En casos graves, el paciente suele llevar consigo una botella de agua para conseguir un alivio rápido de los síntomas. Con la hiposecreción salival se pierde el efecto tampón de la saliva y se incrementa la aparición de caries por el predominio de la flora favorecedora de la lesión dental (*Streptococcus mutans*), que puede agravarse con la presencia de enfermedad periodontal asociada. La hiposecreción salival conduce también al aumento de infecciones bucales, especialmente por *Candida albicans* (51). En los pacientes con SS, la prevalencia de candidiasis oral alcanza el 70%. Se manifiesta con síntomas de ardor y quemazón bucal, además de intolerancia a los alimentos ácidos y picantes.

1.3.2. Mucosa ocular

Aparece en más del 90% de los pacientes y es la manifestación clínica más frecuente del SS. La expresión que refieren es la sensación constante de tener arena o tierra en lo ojos. Las molestias son más intensas por la mañana al despertarse, ya que durante la fase de sueño la renovación de la lágrima es nula. También al finalizar el día los síntomas se agudizan induciendo además una sensación de fatiga visual. La presencia de “legañas” se evidencia por las mañanas. La disminución de agudeza visual relatada por los pacientes suele ser leve y presenta la curiosidad de que mejora con el parpadeo. El síndrome de ojo seco también induce una hipersensibilidad a la luz y un deslumbramiento superior al

habitual. Relatan no poder prescindir de las gafas de sol al salir a la calle, debido a la irritación permanente de las terminaciones nerviosas del epitelio corneal. Cuando la fotofobia es tan intensa que dificulta o imposibilita la apertura palpebral o bien existe dolor, debemos sospechar la aparición de úlceras corneales. Finalmente, la disminución de la formación de la película lagrimal se hace evidente en los usuarios de lentes de contacto por empezar a presentar síntomas de intolerancia a las mismas.

1.3.3. Afección de otras mucosas

La sequedad de mucosas ocurre en la práctica totalidad de los pacientes a nivel de la faringe, además de la boca. Aunque frecuente, la lesión es leve y tiene poca importancia clínica en la mayoría de los casos. La sintomatología más frecuente que pueden presentar los pacientes son el prurito y la sensación de cuerpo extraño faríngeo secundaria a la sequedad de la mucosa faringolaríngea. Estos síntomas provocan frecuentemente carraspeo y tos seca. La sequedad faríngea provoca también problemas de disfagia que aparece aproximadamente en el 30% de los pacientes. A nivel laríngeo, el SS puede progresar hacia una laringitis crónica en la cual la mucosa laríngea está persistentemente seca y consecuentemente conduce a la atrofia.

La afección de otras mucosas origina una amplia variedad de manifestaciones clínicas: síntomas atribuibles a la sequedad de la mucosa respiratoria (sequedad nasal, epistaxis o tos irritativa), sequedad cutánea (xerosis) secundaria a la disminución en la producción de sudor por la infiltración de las glándulas exocrinas, con sequedad y caída del cabello, y sequedad vulvovaginal con prurito vaginal y dispareunia en las mujeres que padecen la enfermedad.

1.3.4. Afección general

La sintomatología derivada de la afección general que presenta el paciente con SS es diversa y suele estar presente en una gran parte de los pacientes, siendo la fatiga, los dolores generalizados, el decaimiento y el insomnio las manifestaciones más frecuentes. En muchas ocasiones todos estos síntomas se relacionan con la existencia de una Fibromialgia (FM) asociada, lo que obliga a realizar un enfoque terapéutico multidisciplinario del paciente (52). El Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) es otro proceso que cursa con afección general y que no tiene un tratamiento efectivo a largo plazo (53). Algunos estudios sugieren una mayor frecuencia de procesos alérgicos en los pacientes con SS. Antonen et al (54) han detectado una mayor frecuencia de alergias a diversos antibióticos, mientras que Tishler et al (55) han detectado una mayor presencia de reacciones alérgicas farmacológicas y de contacto, especialmente en los pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA.

Se ha descrito fiebre intermitente hasta en un 40% de pacientes con SS, aunque sin grandes alteraciones en las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) (a diferencia de la fiebre de origen infeccioso). La fiebre podría estar originada por elevados niveles de citocinas circulantes que reflejarían la actividad inmunoinflamatoria del SS. Su persistencia obliga a descartar procesos linfoproliferativos.

1.3.5. Piel

Las manifestaciones cutáneas del SS incluyen púrpura, eritema anular, erupciones similares al eritema multiforme, liquen plano, eritema nodoso o xerosis, entre otras. Las lesiones cutáneas del SS, especialmente la púrpura y el eritema anular, se asocian a la

presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Por otra parte, las mujeres con SS pueden tener hijos con lupus eritematoso neonatal, detectándose en todos ellos la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA.

La manifestación más frecuente de vasculitis cutánea en el SSp es la púrpura palpable, generalmente en las extremidades inferiores. La segunda afección cutánea por frecuencia es la urticaria-vasculitis. De forma característica, estas lesiones eritematosas generalmente persisten más de 24 horas, a diferencia de la urticaria clásica cuya duración es menor de 4-6 horas. Generalmente no son pruriginosas, aunque pueden producir una sensación de “quemazón”. Otras manifestaciones cutáneas incluyen máculas eritematosas y lesiones papulares. Con menos frecuencia se observan nódulos subcutáneos, infartos digitales, úlceras y gangrena. El substrato histológico es una vasculitis leucocitoclástica, aunque se han descrito casos de vasculitis necrotizante de mediano vaso (56).

Se han descrito otras lesiones cutáneas como el eritema anular, la paniculitis, el eritema nodoso, el síndrome de Sweet o el liquen plano en el SS (56).

1.3.6. Aparato locomotor

Las manifestaciones articulares más frecuentes son las poliartralgias, aunque se puede observar poliartritis no erosiva o bien una oligoartritis persistente. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas, las metacarpofalángicas y las interfalángicas proximales. Los síntomas articulares pueden preceder, coincidir o aparecer durante el transcurso de la enfermedad y no parece existir asociación entre las manifestaciones articulares y el resto de alteraciones clínicas o inmunológicas. También con mucha frecuencia el paciente con SS presenta dolores generalizados y FM asociada.

La frecuencia de la afección muscular oscila entre el 0 y el 9%, siendo las mialgias el síntoma más frecuente. Como procesos asociados que induzcan afección muscular en un paciente con SS destacan la asociación con una miopatía inflamatoria, miositis de causa farmacológica o miopatía con cuerpos de inclusión (IBM). Otros procesos como la miositis focal, granulomatosa o vasculítica suelen cursar de manera silente. Recientemente, Lindvall et al (57) analizaron la afección muscular en 48 pacientes con SS, y encontraron que el 44% manifestaban mialgias. Se realizaron 36 biopsias musculares, de las que el 72% mostraron signos inflamatorios. Sólo 5 (10%) pacientes presentaron datos clínicos e histológicos sugestivos de polimiositis y 8 datos histológicos compatibles con IBM (aunque ninguno de estos pacientes presentaba datos clínicos de miopatía).

1.3.7. Aparato respiratorio

La disfunción y la atrofia de las glándulas mucosas que recubren el árbol traqueobronquial originan una disminución de la secreción mucosa, aumento de su viscosidad y defectos en el aclaramiento mucociliar. La principal consecuencia es la formación de tapones de moco en los bronquios, que ocasionan sobreinfecciones posteriores, y disminución del surfactante alveolar con producción de atelectasias laminares. La denominada “bronquitis sicca” se considera la principal afección respiratoria del paciente con SS, y suele manifestarse como una enfermedad pulmonar de pequeñas vías aéreas.

Los estudios sobre el funcionalismo pulmonar muestran resultados dispares. La presencia de una hipersensibilidad o hiperreactividad bronquial se ha descrito en el 42-60% de los pacientes con SS, mientras que la afección obstructiva varía desde la ausencia hasta el 50% (58). Se han realizado pocos estudios prospectivos, con resultados contradictorios, aunque la mayoría (59-61) no ha encontrado ningún cambio significativo

en el funcionalismo respiratorio en pacientes seguidos entre 2 y 10 años. En otros estudios no se han detectado diferencias significativas en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) entre pacientes con SSp y controles. Los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela, debido a que la gran mayoría se han realizado en series pequeñas de pacientes, posiblemente con una gran heterogeneidad en sus patologías pulmonares (58).

La afección pulmonar intersticial puede observarse en el 5-10% de pacientes. La forma más frecuente es la neumonitis intersticial linfocítica. Algunos pacientes presentan un curso benigno con resolución o estabilización. Hatron et al (62) realizaron lavado broncoalveolar (LBA) a pacientes con SSp y SS secundario (con o sin síntomas respiratorios), demostrando que hasta el 50% de los pacientes con SSp asintomáticos y sin alteraciones radiológicas de enfermedad pulmonar tenía un LBA anormal (de predominio linfocítico en un 69% de casos).

La afección pleural no ha sido considerada como una manifestación extraglandular típica del SSp, por lo que su presencia hace sospechar la asociación con otra enfermedad autoinmune sistémica (especialmente LES) o bien neumonías recurrentes y atelectasias. Sin embargo, se han descrito casos aislados en los que la afección pleural ha constituido la primera manifestación de un SSp tras excluirse otras enfermedades autoinmunes de base (63). La hipertensión pulmonar constituye una manifestación poco frecuente del SS (64), aunque se han descrito en la literatura varios casos aislados sin que exista una enfermedad pulmonar de base. En la mayoría de estos casos el curso de la enfermedad suele ser mortal. La bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada (65), es también una manifestación muy poco frecuente del SS. Se ha descrito también la asociación excepcional con amiloidosis pulmonar (66) y “shrinking lung” (67).

1.3.8. Afección cardiovascular

La afección cardíaca en el SS es poco frecuente. Mediante ecocardiografía puede detectarse derrame pericárdico moderado hasta en un 30% de casos, generalmente asintomático y sin repercusión hemodinámica. Gyöngyösi et al (68) han descrito un solo caso de pericarditis aguda exudativa en un total de 64 pacientes, mientras que se observaron engrosamientos ecogénicos del pericardio en 21 enfermos (33%), todos ellos asintomáticos. Rantapää-Dahlqvist et al (69) describieron, en una serie de 27 enfermos con SS y examen clínico cardiológico, la presencia de datos ecocardiográficos de pericarditis en 9 de ellos (33%) y de éstos, 4 habían presentado síntomas torácicos. Dada la escasa frecuencia de derrame pericárdico en el SSp, su presencia obliga a descartar la presencia de otras enfermedades autoinmunes o neoplásicas asociadas.

Asimismo, como consecuencia de la fibrosis pulmonar puede producirse "cor pulmonale" crónico. Es excepcional la presencia de miocarditis (70). El fenómeno de Raynaud se observa en el 20% de los casos, y su evolución suele ser benigna, produciendo raramente secuelas vasculares importantes (71). En 1998, Andonopoulos et al (72) encontraron que el 70% de pacientes con SS presentaban alteración en diversas pruebas cardiovasculares, aunque estudios posteriores no han confirmado esta elevada proporción (73,74).

1.3.9. Afección digestiva

El tubo digestivo está cubierto por una mucosa con múltiples glándulas exocrinas cuya lesión puede originar diversas manifestaciones clínicas. La incidencia real de afección esofágica en el SS no se conoce, aunque probablemente sea mayor de lo que la clínica indica. La disfagia, definida como una dificultad en la deglución, es frecuente en pacientes con SSp, y suele estar relacionada con la existencia de una xerostomía severa,

aunque en ocasiones también puede ser indicativa de una afección intrínseca del esófago. Cuando existe una disfagia por afección esofágica en un paciente con SS, suele estar relacionada con alteraciones de la motilidad del esófago en relación a la coexistencia de una esclerodermia, aunque las formas primarias del SS también pueden presentar alteraciones de la motilidad esofágica. Tsianos et al (75) detectaron alteraciones de la motilidad esofágica en el 75% de los pacientes con SSp. Otro estudio realizado en pacientes con SSp (76), demostró que un 11% de ellos presentaban una afección del tramo proximal y un 22% del tramo distal. También se han descrito casos de acalasia y membranas esofágicas en pacientes con SSp (77).

Los estudios con fibrogastroscofia han revelado con relativa frecuencia la presencia de gastritis. A pesar de la existencia de una gastritis crónica, la anemia perniciosa ocurre sólo en el 3% de los casos. Las lesiones más comúnmente descritas son la gastritis crónica atrófica (78) con o sin anemia perniciosa asociada y el linfoma gástrico (79).

La afección intestinal en el SS no ha sido bien definida y se han descrito algunos casos de malabsorción y asociación con enfermedad celíaca. El intestino delgado y el colon pueden presentar infiltración inflamatoria.

1.3.10. Páncreas

No se conoce con exactitud la prevalencia de enfermedad pancreática en pacientes con SS. Aunque cerca del 50% de pacientes con SS puede presentar insuficiencia pancreática exocrina, la mayoría están asintomáticos. Los signos y síntomas, en caso de existir, siempre estarán circunscritos al páncreas exocrino. No suele existir dolor abdominal, exceptuando en los casos raros de vasculitis pancreática asociada, ni esteatorrea. En ocasiones, las determinaciones séricas de las enzimas pancreáticas son útiles cuando se sospecha una afección pancreática incipiente (80-82), que puede

manifestarse como una pancreatitis aguda o una pancreatitis crónica subclínica (83,84). Puede presentarse tanto en las formas primarias como secundarias del SS aunque las manifestaciones clínicas típicas de la afección pancreática son poco habituales y no suelen acompañarse de insuficiencia pancreática exocrina. Los porcentajes varían según las técnicas utilizadas para el estudio de la función exocrina pancreática, siendo la alteración más comúnmente descrita, la disminución del volumen de secreción pancreática, utilizando la prueba de estimulación con secretina, o el test secretina-pancreozimina (85).

1.3.11. Hígado y vías biliares

Cuando se detecta alteración clínica o biológica hepática en pacientes con SS debe analizarse si existe alguna otra enfermedad asociada, en primer lugar la infección por el VHC, que podría afectar, según el área geográfica, al 5-10% de pacientes diagnosticados de SS “primario”.

La enfermedad hepática más comúnmente asociada al SS es la cirrosis biliar primaria (CBP), que se caracteriza por un infiltrado linfocitario en los espacios porta, alrededor de los conductos biliares lesionados, y una obstrucción fibrosa de los conductos biliares intrahepáticos. En más del 90% de los pacientes se detectan anticuerpos antimitocondriales (AMA). El síntoma inicial suele ser el prurito, desarrollándose ictericia a lo largo de meses o años. La CBP se asocia al SS con una incidencia muy alta, incluso superior a la conocida asociación del SS con la AR. Diversos estudios indican que entre un 40 y un 75% de pacientes con CBP presentan un SS asociado (86-88).

La clínica y el perfil serológico de los pacientes con SS y afección hepática, una vez excluida la CBP y la infección por VHC, suele ser parecida a la hepatitis autoinmune (HAI) tipo 1 (89,90). No se conoce la frecuencia de asociación de la HAI con el SS, pero probablemente sea muy inferior a la descrita en la CBP, ya que las descripciones sobre

HAI y SS son excepcionales, aunque su identificación es importante dado el efecto beneficioso del tratamiento con glucocorticoides (91).

La colangitis autoinmune (CA) se caracteriza por presentar datos clínicos y de laboratorio de colestasis en presencia de AMA negativos y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Las características histológicas e inmunohistoquímicas son muy parecidas a las de la CBP y se ha sugerido que la CA sería un subgrupo de CBP con AMA negativos. La colangitis esclerosante primaria (CEP) es un proceso inflamatorio, esclerosante y obliterante que puede afectar a los conductos biliares extra o intrahepáticos. Se asocia en un 70% con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), fundamentalmente colitis ulcerosa (CU), aunque se ha descrito la asociación de CEP, pancreatitis crónica y SS (92). Además, los pacientes con SSp pueden presentar de forma excepcional, otros tipos de hepatopatías, como atrofia lobar hepática e hiperplasia nodular regenerativa (93).

1.3.12. Riñones

La incidencia de afección renal varía según los distintos autores, desde el 18.4% al 67% (94,95). De todas formas, recientes series que incluyen más de 400 pacientes muestran una prevalencia del 4-6% (96,97). La alteración más frecuentemente descrita es la nefritis intersticial (98) seguido de la glomerulonefritis (GMN) (99).

La afección tubulointersticial suele manifestarse como una acidosis tubular renal distal (ATRd), y se presenta la mayoría de las veces sin manifestaciones clínicas evidentes (100), aunque puede incrementar el riesgo de desarrollar litiasis renal y de forma excepcional nefrocalcinosis (101). En series más recientes, se ha descrito un 11-33% de ATRd, siendo la forma incompleta el tipo de presentación más frecuente (102,103). En la mayoría de pacientes, la acidosis solo se manifiesta después de la sobrecarga con cloruro amónico (104). La acidosis renal tubular proximal (ATRp), con o sin las manifestaciones

del síndrome de Fanconi (glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y uricosuria) es infrecuente en pacientes con SSp.

La GMN en pacientes con SSp obliga a descartar, en primer lugar, otras causas de GMN. Las lesiones más habitualmente observadas son la GMN mesangial, la GMN membranoproliferativa y la GMN membranosa (105,106). En el trabajo de Goules et al (96) se analizan biopsias renales de 20 pacientes con SS, observándose GMN mesangial en 5 casos, caracterizada clínicamente por discreta hematuria, proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal moderada, y GMN membranoproliferativa en otros 4, con una combinación variable de síndrome nefrítico y nefrótico. Ocho de los pacientes presentaron CM.

1.3.13. Sistema nervioso central

La prevalencia de la afección del sistema nervioso central (SNC) varía según los diversos estudios, aunque en las grandes series suele ser excepcional (inferior al 5% de casos). Los síntomas pueden ser discretos e insidiosos y la afección, tanto cerebral como medular. La afección del SNC puede causar lesiones focales (déficits motores o sensitivos de tipo hemi o monoparesias) o difusas (alteraciones de las funciones cognoscitivas, meningitis asépticas, encefalopatía o demencia progresiva asociada), y varía desde la presencia de déficit motor, afasia, disartria, amaurosis y síndrome cerebeloso, en la expresión de daño difuso como encefalopatía subaguda, meningitis aséptica, disfunción cognitiva y anormalidades neuropsiquiátricas. El sustrato histológico consiste en una vasculitis inflamatoria de pequeño y mediano vaso y, con frecuencia, se observan microinfartos y hemorragias que pueden comprometer los pequeños vasos del parénquima cerebral y meninges. La afección del SNC guarda estrecha relación con la existencia de lesiones vasculíticas en otros órganos como la piel o el músculo (107). La afección

medular produce cuadros de mielitis transversa y mielopatía crónica progresiva. En el SS asociado al LES la afección del SNC es más frecuente y suele ser aguda o subaguda.

Existe además un grupo de pacientes que presentan un cuadro neurológico indistinguible de la esclerosis múltiple (EM), y recientes estudios han mostrado una mayor prevalencia de síndrome seco en pacientes con EM. Por otra parte, la presencia de lesiones de la sustancia blanca en las pruebas de imagen [tomografía axial computerizada (TAC) o resonancia magnética (RM)] es frecuente en pacientes con SSp, aunque su significado clínico no está esclarecido (108,109).

La afección del SNC en el SS también incluye la existencia de migraña (109), trastornos psiquiátricos (depresión, hipocondriasis, somatización) y trastornos cognitivos con dificultad en la capacidad de concentración y atención (107,110). Las manifestaciones neuropsiquiátricas van desde trastornos afectivos como depresión o hipomanía a trastornos de la personalidad como la histeria o la psicosis, las crisis de pánico y la ansiedad entre otros casos, siendo más frecuente la depresión que ocurre hasta en el 50% de los pacientes (110).

1.3.14. Sistema nervioso periférico

La afección del sistema nervioso periférico (SNP) se observa en el 10-45% de los pacientes con SS y las formas de presentación más frecuentes son la polineuropatía sensitivomotora y la neuralgia del trigémino. La presentación suele ser insidiosa, se diagnostica según los hallazgos en el electromiograma y su curso es habitualmente tórpido y con escasa respuesta al tratamiento.

En las diversas series de pacientes con SSp que analizan los casos de afección del SNP, así como la forma de presentación (111), la afección del SNP se describe en el 18% de un total de 1025 pacientes estudiados, aunque las cifras oscilan ampliamente según los

estudios desde el 3% al 44%. En estas series predomina la afección en forma de polineuropatía mixta (41 pacientes), seguido de la neuropatía sensitiva pura (n=27), la mononeuritis múltiple (n=15) y la afección trigeminal (n=13). Son mucho menos frecuentes la neuropatía motora pura, la afección de otros pares craneales y la polirradiculopatía (111).

La polineuropatía mixta sensitivo-motora es la forma más frecuente en el SSp. Su distribución característica es distal y simétrica, generalmente con predominio de la afección sensitiva, en forma de parestesias dolorosas y disestesias, o leves hipoestesias en guante o calcetín. Suele predominar en las extremidades inferiores, es generalmente leve, no discapacitante y de tipo axonal, producida por isquemia secundaria a vasculitis en los "vasa nervorum". Por otra parte, existen dos tipos distintos de afección neurológica sensitiva, cada uno de ellos con una base etiopatogénica distinta. Puede existir una polineuropatía sensitiva pura, que cursa con hiperestesia cutánea, disestesias dolorosas y parestesias, y que es consecuencia de la afección de las pequeñas fibras nerviosas aferentes secundaria a vasculitis en los "vasa nervorum". En segundo lugar se ha descrito la denominada neuronopatía sensitiva debida a la infiltración ganglionar linfocitaria de la raíz dorsal, también llamada neuropatía sensitiva atáxica. Esta última no es infrecuente que se manifieste antes del diagnóstico del SS, no se asocia a vasculitis sistémica y no suele responder al tratamiento con corticoides. La mayoría de las veces, es de comienzo insidioso y de lenta evolución. Consiste en la pérdida de la función sensitiva, fundamentalmente profunda (propioceptiva y vibratoria), suele iniciarse en las extremidades superiores de forma asimétrica y con progresiva afección de las extremidades inferiores (112). Se han publicado 19 casos de mononeuritis múltiple en pacientes con SS, causada por isquemia secundaria a vasculitis de los "vasa nervorum".

Finalmente, los síndromes de atrapamiento (carpal, ulnar o tarsal generalmente) son otra forma común de manifestación neurológica en el SS.

Descrita por primera vez en el SS por Kaltreider y Talal en 1969 (113), la neuropatía del trigémino es una de las afectaciones neurológicas características del SS. Se produce cuando se afecta el ganglio de Gasser. Se puede asociar a neuropatía sensitiva pura, o como única afección neurológica. Los síntomas consisten en hiperestésias o parestesias unilaterales o bilaterales en la rama maxilar y/o mandibular del nervio trigémino con función motora normal. La rama oftálmica se afecta menos frecuentemente. El dolor generalmente está presente pero no suele ser grave y es frecuente la afección del reflejo corneal. La afección del gusto, cuando ocurre suele ser ipsilateral (114). También se ha descrito la afección de otros pares craneales, de forma aislada en el caso de la afección del III par, del VII o del VIII, o bien la afección múltiple de varios pares. Las plexopatías braquiales o las polirradiculoneuropatías son otros tipos de neuropatías descritos en pacientes con SS (111).

1.3.15. Otras manifestaciones

a) Tiroides

Diversos estudios realizados en los años 80 y 90 detectaron una prevalencia de afección tiroidea en pacientes con SS entre el 14% y el 45% (115-119). En un estudio reciente de casos y controles (120), se analizaron 160 pacientes con SSp y se detectó enfermedad tiroidea en el 36% de pacientes. Se hizo el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune en el 20% y de enfermedad tiroidea no autoinmune, principalmente hipotiroidismo, en el 16%. Sin embargo, esta prevalencia no fue significativamente mayor que en el grupo control de igual edad y sexo.

La enfermedad tiroidea autoinmune se observa en alrededor del 20% de pacientes con SSp, con una prevalencia de anticuerpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) anti-peroxidasa tiroidea (anti-TPO) de hasta el 25% de pacientes. Por otra parte, otro estudio (121) encontró que hasta un tercio de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune presentaban características clínicas típicas del SSp (xerostomía y xeroftalmía), lo que apoya la hipótesis de que el SSp y la enfermedad tiroidea autoinmune son 2 enfermedades estrechamente relacionadas entre sí.

El perfil clínico en más de la mitad de los pacientes con SSp y afección tiroidea es generalmente un hipotiroidismo subclínico con elevación temprana de la hormona estimuladora del tiroides (TSH). El hipertiroidismo autoinmune ha sido descrito de forma excepcional en pacientes con SSp (118,120).

b) Afección otorrinolaringológica

La afección del oído en las enfermedades autoinmunes no es infrecuente y en el SS está descrita tanto en la afección primaria como la que se encuentra asociada a otras enfermedades autoinmunes. Cada una de las estructuras anatómicas del oído (interno, medio y externo) puede afectarse. Ello puede traducirse en síntomas como otalgia, acúfenos, vértigo e hipoacusia, y en signos como sequedad de la piel del conducto auditivo, cera seca y ocupación del oído medio por mal funcionamiento de la trompa de Eustaquio (122).

La hipoacusia que se puede observar en estos pacientes puede ser neurosensorial, de transmisión o una combinación de ambas. La hipoacusia y los acúfenos pueden aparecer aproximadamente en el 25% de los enfermos, presentándose de forma súbita en algunos de ellos. Hasta la fecha, cinco trabajos han analizado la existencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes con SS. De los 154 pacientes estudiados en total, se ha

detectado hipoacusia en 34 (22%), aunque los porcentajes oscilan de forma importante entre el 5% y el 46%. Respecto a los parámetros inmunológicos, Tumiatti et al (123) han observado una mayor presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL), aunque dicha asociación no ha sido corroborada por trabajos más recientes (124).

En el área nasosinusal la clínica principal es la sensación de sequedad y la formación de costras de moco que padece aproximadamente la sexta parte de los pacientes. La sequedad y atrofia de la mucosa nasal puede explicar la frecuente aparición de epistaxis que se presenta, según las series, entre el 21 y el 35% de los pacientes diagnosticados con SS. Otra clínica frecuente que se observa en los pacientes con el SS son las alteraciones del gusto y del olfato (122).

1.4. Alteraciones analíticas

El SS es una enfermedad autoinmune de evolución crónica caracterizada por una respuesta inflamatoria progresiva en las glándulas salivales y lacrimales, que puede afectar de igual manera a órganos extraglandulares. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, las alteraciones hematológicas no son raras dentro del SS, e incluso pueden ser la primera manifestación en algunos pacientes. Por otra parte, la determinación sérica de diversas proteínas circulantes puede ser importante en el seguimiento clínico de estos pacientes, y datos analíticos como la hipergammaglobulinemia policlonal o la existencia de una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, pueden orientar al diagnóstico de SS.

1.4.1. Alteraciones de las proteínas séricas

Las anormalidades en la concentración de las proteínas séricas contribuyen al igual que las alteraciones hematológicas, al gran espectro de manifestaciones biológicas que conforman el SS.

a) Reactantes de fase aguda

La VSG suele estar elevada en la mayoría de los pacientes con SS e incluso puede sobrepasar los 50 mm en la primera hora en más del 60% de los pacientes (125). En muchas ocasiones, una VSG elevada se relaciona de forma directa con una elevación importante de las proteínas circulantes, especialmente a expensas de una marcada hipergammaglobulinemia. Se han encontrado elevaciones mayores de la VSG en aquellos pacientes con anticuerpos Ro/La (+) (126), describiéndose como un factor predictivo de evolución a SSp en pacientes con síndrome seco (127).

La cuantificación de las proteínas totales puede ser superior a 75 g/l en un 80% de los casos y en el proteinograma, las fracciones α_1 y α_2 pueden estar elevadas en un 20% de los casos (125). Finalmente, no se han realizado estudios sobre el papel diagnóstico de la PCR en el SS, aunque en un estudio preliminar (128) se han descrito valores normales en 22 de 24 pacientes con SSp respecto a pacientes con SS asociado a AR. Por otra parte, Davidson et al (126) no han encontrado diferencias significativas respecto a el valor medio de la PCR en pacientes con SSp agrupados según su perfil inmunológico (seronegativo, ANA/FR o Ro/La). Es posible que la principal utilidad de la PCR en el SSp sea el diagnóstico diferencial entre la infección y la actividad sistémica de la enfermedad.

1.4.2. Alteraciones de las gammaglobulinas

La elevación de las gammaglobulinas séricas es uno de los principales datos analíticos característicos del SS, con una prevalencia que puede alcanzar hasta el 70% de los casos (125). Otros tipos de alteraciones descritos son la aparición de una banda monoclonal y la existencia de hipogammaglobulinemia o déficits de ciertas inmunoglobulinas.

a) Hipergammaglobulinemia policlonal

La hipergammaglobulinemia policlonal es uno de los datos analíticos más característicos del SSp y es el reflejo directo de la hiperactividad linfocitaria característica de la enfermedad. Aunque se ha descrito tanto en el SSp como en el secundario, ya en los estudios clásicos de los años 70 se consideró como un dato más representativo de la forma primaria de la enfermedad.

Aunque en los estudios clásicos (12,129) se describe la existencia de hipergammaglobulinemia en casi el 100% de los pacientes con SS, estudios posteriores describen porcentajes inferiores que oscilan entre el 36-42% (12,129-132) (Tabla 3).

TABLA 3. Prevalencia de hipergammaglobulinemia policlonal en el SSp

Autor	Año	Pacientes (n)	Criterios SS	Hipergammaglobulinemia n (%)	Definición
Bloch et al (12)	1965	62	NE	62 (100)	>1.4g/100 ml
Martínez et al (129)	1979	30	Bloch	29 (97)	NE
Alexander et al (130)	1983	75	NE	27 (36)	>4g/l
Sutcliffe et al (131)	1998	72	Europeos	26 (36)	NE
Skopouli et al (132)	2000	261	Europeos	109 (42)	>2g/l
TOTAL		500		253 (50%)	

NE, no especificado

Alexander et al (130) encontraron cifras de gammaglobulinas $>4\text{g/l}$ en el 36% de pacientes con SS, mientras que en el estudio reciente de Skopouli et al (132) se encontró una hipergammaglobulinemia ($>2\text{g/l}$) en el 42% de los pacientes con SS.

Los trastornos ocasionados por la elevación de las gammaglobulinas son excepcionales y no suelen observarse fenómenos clínicos de hiperviscosidad ni defectos en la acidificación renal causados por la hipergammaglobulinemia, aunque Skopouli et al (132), describieron un paciente con una importante hipergammaglobulinemia que murió por un tromboembolismo pulmonar severo. En cambio, la relación entre la hipergammaglobulinemia y la afección cutánea en forma de púrpura fue descrita en pacientes con SS en los años 60 y 70, bajo el nombre de púrpura hiperglobulinémica de Waldenström, considerándose incluso como una entidad independiente (133,134). Posteriormente se ha comprobado que en los pacientes con SSp, la existencia de púrpura e hipergammaglobulinemia probablemente forman parte del conjunto de manifestaciones extraglandulares y biológicas asociadas al SSp. Finalmente, la existencia de hipergammaglobulinemia se ha asociado con la positividad de los anticuerpos anti-Ro/SSA. Alexander et al (130) encontraron que los pacientes que muestran positividad ante dichos anticuerpos son serológicamente más reactivos que aquellos que no los presentan.

Respecto a la elevación específica de las subclases de inmunoglobulinas, lo más frecuente es el aumento de la IgG $>1.5\text{gr/L}$, que se ha reportado en el 80% de los casos (125) y algún estudio ha demostrado que los pacientes con síndrome seco y niveles elevados de IgG, acaban por desarrollar con más frecuencia un SSp (127). Los niveles de IgA suelen ser normales, aunque los de IgA secretora suelen ser el doble de lo normal (125). Los niveles de IgM generalmente son normales (125), aunque se han

observado elevaciones policlonales en pacientes con SS asociado a esclerodermia (ES) o a la presencia de niveles elevados de factor reumatoide (FR).

b) Hipogammaglobulinemia y déficits de inmunoglobulinas

La presencia de hipogammaglobulinemia en pacientes con SS se ha considerado clásicamente como presagio de linfoma maligno. Bloch et al (12) encontraron una prevalencia de hipogammaglobulinemia del 3% (2 de 62 pacientes), los 2 casos asociados a reticulosarcomas. Por otra parte, estudios recientes han encontrado que cerca de un 20% de pacientes con SSp presentan cifras bajas (<1.5g/l) de gammaglobulinas, un dato analítico asociado a una menor frecuencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La (135).

Por otra parte, se han descrito algunos casos de deficiencias de inmunoglobulinas asociadas al SSp. La inmunodeficiencia descrita con más frecuencia en el SS es el déficit de IgA, aunque debe considerarse como una asociación muy infrecuente ya que desde 1971 sólo se han reportado 7 casos (136-142) (Tabla 4).

En los 7 pacientes descritos con SS y deficiencia selectiva de IgA, sólo se han descrito infecciones de repetición en un paciente y episodios de parotiditis en otros 2. Otro trastorno menos frecuente es la deficiencia de IgG2, que se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas neumocócicas (139). Sin embargo, Eriksson et al (141) mencionan que los pacientes con SS pueden tener una deficiencia de IgG2 a pesar de tener niveles elevados de IgG, y que tal deficiencia no predispone por sí sola a desarrollar infecciones.

TABLA 4. Deficiencias de inmunoglobulinas en pacientes con SSp

Autor	Año	Pacientes (n)	Edad	Sexo	Déficit Ig	Infecciones repetidas
Amman et al (136)	1971	2	NE	NE	IgA	-
Rodríguez et al (137)	1976	1	46	M	IgA	-
Pérez-Peña et al (138)	1978	1	39	M	IgA	-
Steuer et al (142)	1996	1	24	H	IgA	-
Wanchu et al (143)	1998	1	NE	NE	IgA	-
Montecucco et al (140)	1986	1	27	H	IgA, IgG	-
Eriksson et al (141)	1994	6	NE	NE	IgG2	-
Matter et al (139)	1985	1	53	M	IgG2, IgG4	Respiratorias

M, mujer; H, hombre; NE, no especificado; Ig, inmunoglobulina

c) Inmunoglobulinas monoclonales circulantes

La existencia de inmunoglobulinas monoclonales circulantes es un dato frecuente en pacientes con SS, ya que se piensa que las inmunoglobulinas monoclonales y el FR se producen en etapas tempranas de forma local en las glándulas salivales de estos pacientes. Aunque la aparición de un pico monoclonal cuantitativamente importante puede ser la primera manifestación biológica del desarrollo de un proceso linfoproliferativo, no es infrecuente observar en pacientes con SSp, la existencia de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) que obliga a descartar su asociación con un síndrome crioglobulinémico y a realizar en estos pacientes un estrecho seguimiento clínico (144). Mediante electroforesis en gel de agarosa de alta resolución, capaz de detectar cantidades mínimas de gamaglobulinas indetectables por métodos electroforéticos de rutina, se pueden detectar cadenas monoclonales en el 47% de los pacientes en suero y en el 76% en orina (125). En un estudio de 1983, se observó la presencia de cadenas ligeras monoclonales en el 100% de los pacientes con SS que presentaban manifestaciones extraglandulares frente al 22% de pacientes que

presentaban exclusivamente un síndrome seco (145). En un estudio japonés (146) se describió la presencia de cadenas ligeras monoclonales en el 70% de los pacientes con SS y manifestaciones extraglandulares, además de encontrar bandas ligeras en orina. En este estudio, se describieron 18 pacientes con SS e inmunoglobulinas monoclonales: 8 bandas de tipo IgA, 4 IgG, 4 IgM y 2 con doble banda monoclonal (IgM κ /IgG κ e IgA κ /IgG κ). Por otra parte, se revela la importancia de la GMSI como complicación del SS en un grupo de pacientes japoneses y no japoneses. En ambos grupos, las inmunoglobulinas monoclonales predominantes fueron: 27 IgM, 11 IgA, 6 IgG y una proteína de Bence Jones en un paciente japonés (146).

d) β_2 microglobulina

La β_2 microglobulina es una proteína de bajo peso molecular (11.700 daltons) secretada por células nucleadas (linfocitos y otras células); forma la cadena ligera de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y se une de forma no covalente a diversas glucoproteínas transmembrana, como a la molécula HLA clase I. Normalmente se encuentra en concentraciones bajas en suero, líquidos corporales y secreciones (147).

Los niveles de β_2 microglobulina en suero se encuentran elevados en pacientes con SS y esta elevación se ha relacionado con algunos aloantígenos de histocompatibilidad. En un estudio realizado en 24 pacientes con SS se encontró que en aquellos con elevación de la β_2 microglobulina predominaba el haplotipo HLA DR3 y en menor frecuencia el B8 (148). Por otra parte, los niveles de β_2 microglobulina se han considerado como un factor predictivo de evolución a SSp en pacientes con síndrome seco (127).

También se han detectado niveles elevados de β_2 microglobulina en las glándulas salivales de pacientes con SSp, indicando de esta manera su relación con el

grado de infiltración linfocitaria. En un estudio realizado en 49 pacientes con sospecha de SS se encontró una concentración elevada en saliva de la β_2 microglobulina ($>4 \mu\text{g/ml}$) en 35% de ellos, todos diagnosticados de SSp, mientras que el 65% restante, presentaron un SS asociado o bien un síndrome seco (147).

Además de la elevada concentración de la β_2 microglobulina presente en las glándulas salivales de pacientes afectados con SSp, también se han encontrado niveles significativos de esta proteína en suero de pacientes con diversas afectaciones extraglandulares, especialmente a nivel pulmonar, nefrológico y linfoproliferativo.

Se ha propuesto que concentraciones elevadas de la β_2 microglobulina en pacientes con enfisema pulmonar se asocian con la existencia de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas pequeñas, siendo los niveles de esta proteína en suero inversamente proporcionales a la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la DLCO (149). También se han descrito niveles elevados de β_2 microglobulina en pacientes con SSp y alveolitis linfocítica o neutrofílica (62).

Por otro lado, se ha estudiado la relación entre niveles elevados de β_2 -microglobulina y la afección renal en el SS. Pertovaara et al (150) encontraron ATRd en 18 de 55 pacientes (33%), los cuales mostraron niveles elevados de β_2 microglobulina en suero respecto a los pacientes con capacidad de acidificación normal. Esto sugiere que los niveles elevados de β_2 microglobulina en pacientes con afección renal, traducen la existencia de una prolongada activación linfocitaria y por lo tanto, reflejan la severidad del SS. También se observó una correlación entre la presencia de niveles elevados de β_2 microglobulina con la existencia de hipertensión y una duración prolongada de los síntomas de sequedad. Finalmente, también se ha relacionado la existencia de niveles elevados de la β_2 microglobulina con la presencia de tumores

malignos. Michalski et al (147) encontraron una elevación de la β_2 microglobulina en el 77% de pacientes con SS asociado a linfoma o pseudolinfoma.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, la detección de la β_2 microglobulina en saliva y suero puede ser un método útil y sencillo para estimar el grado de infiltración linfocitaria activa en los órganos afectados por el SS. También se podría utilizar como un parámetro útil de laboratorio en respuesta al tratamiento, ya que el incremento en proliferación y aumento de masa linfoidea se correlaciona con los niveles de β_2 microglobulina (147).

1.4.3. Alteraciones hematológicas

La existencia de alteraciones hematológicas es un dato analítico que con frecuencia nos encontramos en pacientes con SSp. Diversos autores han descrito alteraciones analíticas en el 40 y el 50% de los pacientes con SSp. Aunque en la mayoría de las ocasiones dichas alteraciones no poseen una traducción clínica, se han descrito diversos casos de debut de un SSp por una hemocitopenia grave y sintomática.

a) Alteraciones en la serie roja

La anemia está presente entre el 16 y el 50% (según las distintas series) de los pacientes con SS (12,129,130,132,151) (Tabla 5).

TABLA 5. Prevalencia de anemia en pacientes con SS

Autor	Año	Parámetro utilizado	Pacientes (n)	Anemia n (%)
Bloch et al (12)	1965	Htc<38%	62	15 (24)
Martínez et al (129)	1979	NE	30	15 (50)
Alexander et al (130)	1983	Htc<35%	75	25 (33)
Ramakrishna et al (151)	1992	Hb<130g/l	27	10 (37)
Skopouli et al (132)	2000	Htc<35%	261	42 (16)
TOTAL			455	107 (24%)

Hcto, hematocrito; **Hb**, hemoglobina; **NE**, no especificado

En general, el tipo más frecuente de anemia es similar a la que se observa en las enfermedades inflamatorias crónicas, es decir, normocítica y normocrómica (125,129). Cabe mencionar que en ocasiones la anemia puede ser debida a causas farmacológicas (125) por ejemplo, a tratamientos prolongados con dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (hemorragia digestiva) y corticoides (hipoplasia medular e insuficiencia renal).

Existen pocos estudios que hayan analizado las características de la anemia en el SS. En 1965, Bloch et al (12), encontraron anemia en 15/62 (24%) pacientes, aunque solamente 3 tenían un Hcto <30% (2 por una anemia ferropénica y 1 por un síndrome de Felty, en el cual la anemia revirtió tras la realización de una esplenectomía). Alexander et al (130), en un estudio realizado en 75 pacientes, encontraron anemia en un 33% de pacientes siendo la mayoría de ellos anti-Ro/SSA (+). El anticuerpo anti-Ro/SSA puede coexistir con marcadores de hiperreactividad de células B (hipergammaglobulinemia, FR) y otras citopenias apoyando así una patogénesis autoinmune de la anemia (152). Ramakrishna et al (151) encontraron anemia en 10 de 27 pacientes (37%), aunque sólo describieron una causa evidente de anemia en 7 de ellos: 3 con anemia hemolítica autoinmune (AHAI), 2 con anemia refractaria asociada a síndrome mielodisplásico, 1 con aplasia pura de la serie eritrocitaria y otro paciente con anemia aplásica. Realmente, la mayoría de estos procesos hematológicos suelen ser una causa excepcional de anemia en el SSp que a continuación analizaremos por separado (130,132,141,151-163) (Tabla 6).

TABLA 6. Pacientes con SSp y causas infrecuentes de anemia

Autor	Año	Pacientes (n)	Edad	Sexo	Tipo de anemia
Chudwin et al (153)	1981	1	10	H	AHAI
Boling et al (154)	1983	1	71	M	AHAI
	1983	1	63	M	AHAI
Schattner et al (155)	1983	1	NE	NE	AHAI
Alexander et al (130)	1983	3	NE	NE	AHAI
Montecucco et al (141)	1986	1	27	H	AHAI
Ramakrishna et al (151)	1992	1	82	M	AHAI
	1992	1	51	M	AHAI
	1992	1	59	M	AHAI
Montane de la Roque et al (156)	1993	1	NE	NE	AHAI
Usui et al (157)	1998	1	50	M	AHAI
Schattner et al (152)	2000	1	32	M	AHAI
Skopouli et al (132)	2000	8	NE	NE	AHAI
Fye et al (158)	1980	1	41	M	Anemia aplásica
Yoshida et al (159)	1986	1	32	M	Anemia aplásica
Ramakrishna et al (151)	1992	1	64	M	Anemia aplásica
Quiquandon et al (160)	1997	1	28	H	Anemia aplásica
Williamson et al (161)	1970	2	NE	NE	Anemia perniciosa
Wegelius et al (162)	1970	1	NE	NE	Anemia perniciosa
Pedro- Bodet et al (163)	1993	1	76	H	Anemia perniciosa
Ramakrishna et al (151)	1992	1	65	H	Anemia refractaria
	1992	1	75	M	Anemia refractaria
Giordano et al (164)	1995	1	40	M	Aplasia pura serie roja
Ramakrishna et al (151)	1992	1	36	M	Aplasia pura serie roja

M, mujer; H, hombre; NE, no especificado; AHAI, anemia hemolítica autoinmune

▪ **Anemia hemolítica autoinmune.** Aunque algunos estudios consideran la positividad a la prueba de Coombs, como una alteración hematológica frecuente en el SS, entre el 22 al 47% de los pacientes, la hemólisis franca es poco habitual (152).

La AHAI es una manifestación hematológica infrecuente del SSp, ya que hasta la fecha sólo se han descrito 22 pacientes (Tabla 6). Sin embargo, suele hallarse con más frecuencia en pacientes con SS asociado (asociado a AR, LES o ES) o asociado a procesos linfoproliferativos malignos (154). De los casos con SS y AHAI publicados, la mayoría fueron tratados con corticoides, obteniendo buena respuesta, aunque en 3

pacientes fue necesario añadir un tratamiento inmunosupresor (azatioprina en 2 y ciclofosfamida en 1 caso) (140,151,152,154,155,157) (Tabla 7).

TABLA 7. *Pacientes con SSp y AHAI: tratamientos recibidos y evolución*

Autor	Año	Edad	Sexo	Terapia inicial	Tratamiento de mantenimiento	Respuesta
Schattner et al (155)	1983	NE	NE	Prednisona	Azatioprina	Buena
Boling et al (154)	1983	71	M	Prednisolona	Prednisolona	Hb = 130 g/L
	1983	63	M	Prednisolona	Prednisolona	Buena
Montecucco et al (140)	1986	27	H	Prednisona	Prednisona	NE
Ramakrishna et al (151)	1992	51	M	Prednisolona	Danazol	NE
	1992	82	M	Prednisolona	Prednisolona	Hb = 130 g/L
	1992	59	M	Danazol	Danazol	Hb = 120 g/L
Usui et al (157)	1998	50	M	Prednisona	Ciclofosfamida	Buena
Schattner et al (152)	2000	32	M	Prednisolona	Azatioprina	Hb = 130 g/L

M, mujer; **H**, hombre; **NE**, no especificado; **Hb**, hemoglobina

De forma excepcional, la AHAI puede ser la primera manifestación hematológica de un SSp incipiente (152), por ello, dada la variabilidad de presentación del SS, es imprescindible incluir al SSp en el diagnóstico diferencial de la AHAI.

La causa de la anemia hemolítica en el SS se desconoce. La hiperactividad de los linfocitos B con la consiguiente producción de múltiples autoanticuerpos es el dato característico del SS y no cabría descartar la posible producción de anticuerpos antieritrocitarios como causantes de la anemia hemolítica en esta enfermedad (154). Es de importancia mencionar la relación que se ha encontrado entre la anemia hemolítica y la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA. El mecanismo por el cual los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB puedan intervenir directamente en el desarrollo de citopenias, se relacionaría con la existencia de diversos estímulos que provocarían la expresión anómala de los antígenos SSA y SSB en la membrana celular cuando habitualmente se localizan en el núcleo (151). Estos estímulos pueden ser tan diversos como la

exposición de las células a rayos ultravioleta o infecciones por diversos virus, como el adenovirus o aquellos con un determinado tropismo medular, que inducirían la lisis por autoanticuerpos de los hematíes. Finalmente, se ha descrito un caso de anemia hemolítica en un recién nacido de una madre con SS portadora de anticuerpo anti-Ro/SSA, lo que muestra la implicación de los anticuerpos anti-Ro/SSA en las alteraciones hematológicas de la enfermedad (151).

▪ **Aplasia medular.** Aunque el primer caso de anemia aplásica en el SS se describió en un paciente con linfoma, se han publicado 4 casos (151,158-160) (Tabla 6) no asociados a procesos linfoproliferativos (160). La anemia aplásica también se ha descrito asociada a otras enfermedades del tejido conectivo, particularmente con el LES, aunque generalmente se debe al tratamiento inmunodepresor. Hasta la fecha, no se han realizado estudios específicos en pacientes con SS y anemia aplásica para delinear los mecanismos o para estudiar la existencia de inhibidores de formación de colonias en suero (151). Es probable que un mecanismo autoinmune similar al descrito en el LES esté implicado en la patogenia del SS con anemia aplásica. Por otra parte, se ha reportado un paciente con la traslocación (q24, p23) en el gen (14q 24), donde está localizado el gen que codifica el factor de crecimiento tumoral β , una lincina hematopoyética supresora. Dicha translocación podría conducir a una expresión anormal del gen del factor de crecimiento tumoral β y por lo tanto, a la supresión de la hematopoyesis (160). Estudios *in vitro*, han demostrado la existencia de anticuerpos IgG (dependientes o no de complemento) que inhiben la proliferación de la médula ósea (151) en pacientes con LES, aunque no se han realizado estudios similares en pacientes con SS.

▪ **Aplasia pura de la serie roja.** La aplasia pura de la serie roja se ha descrito de forma excepcional en el SS (151), tan sólo se han descrito 2 casos en la literatura (151,164) (Tabla 6), aunque existen otros casos adicionales en asociación con otras enfermedades autoinmunes como el LES y la AR. Los pacientes suelen presentar una anemia normocítica y normocrómica grave, asociada a reticulopenia y ausencia de eritroblastos en una médula ósea normal (164). La etiología de este síndrome hematológico en asociación con el SSp se desconoce, aunque parece ser que los mecanismos autoinmunes podrían ser los responsables del desarrollo de esta anemia, pues estudios *in vitro* han implicado al inhibidor eritropoyético IgG en suero y/o linfocitos citotóxicos como mediadores de la aplasia eritrocitaria (151,164). Sin embargo, algunos autores han puesto en duda una posible asociación (165). Esta inhibición afectaría a las células eritroides en diferentes etapas del desarrollo. Como los pacientes con SSp tienen un riesgo elevado de desarrollar linfomas, y considerando que la aplasia de la serie eritrocitaria puede ser la primera manifestación de una leucemia (linfocítica o linfoblástica) o de un linfoma (Hodgkin o no Hodgkin), es importante realizar un seguimiento clínico estricto de estos pacientes (164).

▪ **Mielodisplasia.** Se han descrito pocos casos de pacientes con síndrome mielodisplásico en relación con el SS e incluso con el LES. Ramakrishna et al (151), describieron 2 pacientes ancianos con SS y anemia refractaria con sideroblastos en anillo. La presencia del síndrome mielodisplásico podría ser un hecho casual no relacionado con el SS pero sí con su edad avanzada. El síndrome mielodisplásico puede acompañarse de diversas anomalías inmunológicas, incluyendo la presencia de ANA, aunque no hay estudios que relacionen este hecho con la asociación de enfermedades autoinmunes.

▪ **Anemia Perniciosa.** La anemia perniciosa es infrecuente en el SS, aunque suele ser la consecuencia final de una gastritis atrófica crónica, que es la afección gastrointestinal más frecuente dentro del SSp (163). La asociación entre anemia perniciosa y SS fue descrita inicialmente por Wegelius et al (162) en 1950. En 1970, Williamson et al (161) describieron 2 pacientes con síndrome seco (xeroftalmía y xerostomía) y anemia perniciosa. Pedro Bodet et al (163) publicaron en 1993 otro caso adicional.

En la patogenia de la gastritis atrófica crónica en el SS, es probable que la inflamación crónica gástrica, conduzca a atrofia y consecuentemente a una anemia perniciosa. Sin embargo, la gastritis atrófica crónica no es suficiente para el desarrollo de una anemia perniciosa (163). La razón de esto se desconoce, aunque puede ser debido al patrón *parcheado* de la gastritis atrófica crónica en la mayoría de los casos, dejando así zonas libres de afección. Algunos estudios sugieren que la gastritis atrófica crónica en el SS está causada por la propia enfermedad de base ya que se han encontrado infiltrados mononucleares en la mucosa gástrica (163). Por otra parte, los anticuerpos anti-célula parietal (anti-CP) podrían tener un significado diagnóstico en la enfermedad, aunque su frecuencia en el SS varía ampliamente, entre el 10 y el 50%.

b) Alteraciones de la serie blanca

Entre un 12 y un 33% de los pacientes con SS pueden presentar leucopenia (12,129,130,132,166) (Tabla 8).

TABLA 8. Prevalencia de leucopenia en pacientes con SS

Autor	Año	Parámetro utilizado	Pacientes (n)	Leucopenia n (%)
Bloch et al (12)	1965	<4000/mm ³	62	20 (32)
Martínez-Lavin et al (129)	1975	NE	30	10 (33)
Alexander et al (130)	1983	<4000/mm ³	75	17 (23)
Aoki et al (166)	2000	NE	99	26 (26)
Skopouli et al (132)	2000	<4000/mm ³	261	31 (12)
TOTAL			527	104 (20%)

NE, no especificado

Bloch et al (12) encontraron una prevalencia de leucopenia del 32% (20 de 62 pacientes), la mayoría con cifras cercanas a 3.000/mm³, aunque en 8 pacientes oscilaba entre 1500 - 2400/mm³. Alexander et al (130) encontraron una prevalencia del 23% de leucopenia (17 pacientes de 75), de los cuales, 14 mostraban anti-Ro/SSA positivo. En el estudio de Aoki et al (166), se encontró una prevalencia similar (26%), mientras que Skopouli et al (132) en un estudio de 261 pacientes, encontraron una prevalencia de leucopenia del 12%. Cabe destacar que la asociación de leucopenia y síndrome de Felty se ha descrito en algunos casos, especialmente en pacientes con SS asociado a AR (125).

▪ **Linfocitos.** Se ha descrito la existencia tanto de linfocitosis como de linfopenia en el SSp. La presencia de linfocitosis en el SS se presenta en un 10 y 40% (125). Bloch et al (12), encontraron linfocitosis en 7 pacientes de 62 (11.3%). Por otro lado, Aoki et al (166), encontraron linfopenia en 35 de 99 pacientes (35.3%). En este estudio, los pacientes con linfopenia mostraron menor frecuencia de artralgias aunque la presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB fue más frecuente, mientras que otros autores han reportado linfopenia absoluta en pacientes con SS principalmente asociado a AR. La causa de la linfopenia en el SS se desconoce. Henriksson et al (167), en un estudio de 214 pacientes con SSp, fueron los primeros en demostrar la presencia de anticuerpos

anti-CD4 en los leucocitos del 12% de pacientes con SSp. Sin embargo, no se encontró correlación alguna entre la presencia de anticuerpos anti-CD4 y la linfopenia. La presencia de anticuerpos anti-CD4 en pacientes con SS es una característica frecuente en pacientes con infección por el VIH y SS, lo que apoya una posible implicación vírica en la patogenia de la enfermedad.

- **Eosinófilos.** La eosinofilia es una anomalía descrita en las series clásicas en aproximadamente un tercio de los pacientes con SS (30%) (125). Bloch et al (12), encontraron una prevalencia similar en un estudio de 62 pacientes: 27 presentaban más de 3% de eosinófilos; 16 más de 6% y 5 más de 10%, aunque sólo un paciente tuvo eosinofilia repetidas superiores al 30%. Es relevante destacar que ante la coexistencia de linfopenia grave con eosinofilia debe descartarse la existencia de un síndrome hipereosinofílico asociado (125).

- **Neutrófilos.** La neutropenia es una manifestación poco frecuente dentro del SS, siendo más frecuente en enfermedades como la AR y el LES. Se han publicado 6 casos de neutropenia en el SSp, 4 en hombres y 2 en mujeres (151,152,168-171) (Tabla 9).

TABLA 9. *Pacientes con SSp y neutropenia: casos publicados*

Autor	Año	Sexo	Edad	Alteración
Starkebaum et al (168)	1981	H	42	Neutropenia autoinmune crónica
	1981	H	50	Neutropenia autoinmune crónica
	1981	H	59	Neutropenia autoinmune crónica
Ramakrishna et al (151)	1992	M	51	Neutropenia autoinmune crónica
	1992	M	58	Neutropenia autoinmune crónica
Yamato et al (169)	1990	H	74	Neutropenia autoinmune crónica
Goske et al (170)	1980	NE	NE	Agranulocitosis
Petrasovicova et al (171)	1990	NE	NE	Agranulocitosis
Schattner et al (152)	2000	M	77	Agranulocitosis

M, mujer; **H**, hombre; **NE**, no especificado

Aunque estudios previos ya habían descrito de forma aislada la existencia de anticuerpos antineutrófilo en pacientes con SSp (172), fue en 1995 (173) cuando se analizó de manera específica su presencia en una serie de 66 pacientes, encontrándose una prevalencia del 45%. Los autores no encontraron correlación entre la presencia de anticuerpos con el recuento de neutrófilos, sugiriendo que los autoanticuerpos se producen como consecuencia de la liberación del Fc γ RIIIb que sigue a la activación de los polimorfonucleares (PMN). Aunque la neutropenia crónica es un hallazgo infrecuente en el SSp (151), de manera puntual se ha correlacionado con la existencia de anticuerpos antineutrófilo (169). En otro estudio, Lamour et al (174) analizaron la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra el Fc γ RIII en 66 pacientes con SSp, encontrando una prevalencia del 24% y 15%, respectivamente. Estos autores encontraron una correlación significativa entre la neutropenia y la presencia de artritis no erosiva, fenómeno de Raynaud, afección pulmonar y la presencia del alelo HLA-DR3. Sin embargo, no encontraron correlación con el nivel sérico de IgG ni con el recuento sérico de PMN. Finalmente, se han detectado niveles circulantes de Fc γ RIII en pacientes con SSp (175), ya que el Fc γ RIII puede liberarse tras la activación de los PMN. En conclusión, no es posible establecer con claridad el papel de los anticuerpos antipolimorfonucleares en el SSp con los datos que se disponen en la actualidad.

Finalmente, la granulocitopenia inmune grave o agranulocitosis es poco habitual en las enfermedades autoinmunes en general y en particular en el SSp donde sólo se han reportado 3 casos en la literatura (152,170,171) (Tabla 9).

c) Alteraciones de la serie plaquetaria

La alteración plaquetaria en el SSp se manifiesta generalmente como una trombocitopenia leve ($100 - 150,000/\text{mm}^3$) con una prevalencia que oscila entre el 8 y el 15% según diversos estudios (12,130,151,166) (Tabla 10)

Bloch et al (12) encontraron trombocitopenia leve ($100 - 150,000/\text{mm}^3$) en 5 de 62 pacientes (8%) mas ningún caso de trombocitopenia severa ($<50,000/\text{mm}^3$). Ramakrishna et al (151) en un estudio de 27 pacientes con SS describieron 5 con trombocitopenia (19%), 4 de ellos diagnosticados de púrpura trombocitopénica idiopática y dos de ellos con una buena respuesta al tratamiento corticosteroide.

Una revisión de la literatura japonesa (176), ha reportado más casos de trombocitopenia en pacientes con SSp que en el SS asociado. De los 20 pacientes con SS estudiados, la trombocitopenia se presentó en 16 con SSp y en 4 con SS asociado.

TABLA 10. Prevalencia de trombocitopenia en pacientes con SS

Autor	Año	Criterio utilizado	Pacientes (n)	Trombopenia n (%)
Bloch et al (12)	1965	$<150000/\text{mm}^3$	62	5 (8)
Alexander et al (130)	1983	$<150000/\text{mm}^3$	75	8 (11)
Ramakrishna et al (151)	1992	$<150000 \cdot 10^9/\text{l}$	27	5 (15)
Aoki et al (166)	2000	NE	99	7 (7)
TOTAL			263	25 (9%)

NE, no especificado

Por otra parte, se considera que la trombocitopenia grave ($<50,000/\text{mm}^3$) es infrecuente dentro del SSp, tan sólo se han descrito 6 casos de trombocitopenia grave (151,152,176) (Tabla 11).

Entre ellos destacan 5 mujeres (entre los 37 y los 66 años) y un varón de 9 años, en quienes se constatan datos de sangrado espontáneo; los cinco pacientes fueron tratados con corticoides, además de ciclofosfamida y plasmaféresis en la única paciente

que presentó diátesis hemorrágica. Por otra parte, se ha descrito un caso de trombocitopenia severa de causa farmacológica en un paciente con SS. Haro et al (177), describieron un paciente con SS y fallo cardiaco, el cual desarrolló trombocitopenia grave tras la aplicación de digoxina. Esta revirtió tras la suspensión inmediata del medicamento. La coexistencia de un SSp con otros procesos plaquetopénicos como la púrpura trombótica trombocitopénica debe considerarse como un hecho excepcional. La trombocitopenia en pacientes con SS está principalmente causada por la destrucción plaquetaria debida a anticuerpos antiplaquetarios o por la mediación de inmunocomplejos, similar al de los pacientes con LES. En 3 pacientes con SS y plaquetopenia descritos en la literatura, se han detectado anticuerpos antiplaquetarios IgG y anticuerpos IgM en 1 caso (176). La trombocitopenia se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anticuerpos anti-La/SSB. Alexander et al (130) encontraron trombocitopenia en 11% de los pacientes (8 de 75) con SS, siete de ellos con anti-Ro/SSA y Aoki et al (166) encontraron trombocitopenia en 7 de sus 99 (7%) pacientes, todos con anticuerpos anti-La/SSB. Es de importancia mencionar que esta anormalidad hematológica fue más frecuente en pacientes jóvenes y varones que en mujeres, los cuales mostraron mayor tendencia a la afección cutánea, a la presencia de ANA y FR.

TABLA 11. Trombocitopenia grave (<50,000) en pacientes con SSp

Autor	Año	Plaquetas	Edad	Sexo	Síntomas	Tratamiento	Respuesta
Sugai et al (176)	1989	12000	37	M	-	Prednisona	Plaq >150000
	1989	42000	66	M	Purpura	Prednisona	Plaq >150000
Ramakrishna et al (151)	1992	12000	51	M	Purpura	Prednisolona Danazol	NE
	1992	10000	9	H	Hematomas Sangrado de encías	Prednisolona Danazol	Plaq >100000
	1992	13000	65	M	Hematomas	Prednisolona Danazol Vincristina Ciclosporina A	Plaq <50000
Shattner et al (152)	2000	30000	58	M	Sangrado de encías	Prednisona Ciclofosfamida Plasmaféresis	Buena

M, mujer; H, hombre; NE, no especificado; **Plaq**, plaquetas

En conclusión, la trombocitopenia, al igual que cualquier otra anomalía hematológica, puede constituir el primer signo de un SS latente (152,178,179) bien sea primario o asociado.

1.5. Alteraciones Inmunológicas

1.5.1. Anticuerpos antinucleares

La determinación de los ANA suele ser el principal dato inmunológico a solicitar cuando se sospecha la existencia de una enfermedad autoinmune. Su positividad forma parte de los criterios diagnósticos tanto del LES como del SSp. La positividad de los ANA en pacientes con SSp suele ser superior al 80% (180), aunque los trabajos publicados respecto a su asociación con manifestaciones clínicas son escasos. Nuestro grupo (180) no ha encontrado relación estadísticamente significativa con ninguna manifestación clínica y sí con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. En pacientes con títulos

elevados de ANA y negatividad para anti-Ro/La, hemos detectado (97) su asociación con mayor frecuencia de afección pulmonar y fenómeno de Raynaud.

1.5.2. FR

El FR es una inmunoglobulina IgM dirigida contra la fracción Fc de inmunoglobulinas IgG autólogas circulantes. En la mayoría de los estudios realizados en pacientes con SSp se ha demostrado un porcentaje elevado de positividad para el FR (181), cercana al 50%. Sin embargo, son pocos los trabajos que han analizado la asociación entre la presencia de FR y las manifestaciones clínicas e inmunológicas del SSp. En un estudio (95), se ha encontrado una prevalencia del 38%, destacando una relación estadísticamente significativa con la presencia de afección articular, vasculitis cutánea y positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Es posible que en algunos de los pacientes con SSp la detección de FR se asocie a la presencia de crioglobulinemia, reflejando la actividad de tipo FR que poseen dichas crioglobulinas.

1.5.3. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB

Los anticuerpos contra el antígeno Ro/SSA se describieron por primera vez en 1962 en el suero de pacientes con SSp. Se consideran los autoanticuerpos con mayor especificidad para el diagnóstico del SSp, aunque aparezcan en porcentajes variables (30 - 70%, según la técnica empleada y la cohorte estudiada). Por otra parte, existe una clara relación entre la existencia de anticuerpos anti-Ro/SSA maternos y bloqueo cardíaco congénito (182). El primer dato sugestivo de SSp en mujeres Ro positivas asintomáticas puede ser el nacimiento de un niño con bloqueo cardíaco congénito, ya que el 60% de las madres están asintomáticas en el momento del nacimiento. También se ha descrito la asociación de miositis y positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA en pacientes con SSp.

Finalmente, se han descrito otras asociaciones. Alexander et al (183) han descrito una mayor prevalencia de parotidomegalia y linfadenopatía en pacientes con SSp y anticuerpos anti-Ro/SSA. También se ha descrito una mayor prevalencia de anti-Ro/SSA en aquellos pacientes con un inicio precoz de la enfermedad (184). Clásicamente se ha asociado la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA con la existencia de anemia (183,185), leucopenia (126,183,185-187), linfopenia (166,186,187) y trombocitopenia (166,185). Recientemente se ha corroborado la asociación con leucopenia en un análisis estadístico multivariado (188). Por otra parte, diversos autores han asociado la existencia de hipergammaglobulinemia con anticuerpos anti-Ro/SSA positivos (183,185).

Por otra parte, diversos estudios han analizado la relación entre los anticuerpos anti-La/SSB y las manifestaciones clínicas del SSp. Venables et al (189) encontraron una asociación entre el anti-La/SSB, parotidomegalia y el desarrollo de púrpura cutánea. Otros autores han descrito su asociación con la leucopenia, la linfopenia, la hipergammaglobulinemia, el FR, la parotidomegalia y la vasculitis (185). Por otra parte, se ha descrito mayor afección articular, fenómeno de Rauynaud, vasculitis cutánea, afección tiroidea y positividad para ANA, FR y anti-Ro/SSA en aquellos con anti-La/SSB, además de una posible asociación con linfopenia y trombocitopenia (188).

1.5.4. Otros autoanticuerpos

Los anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico de doble cadena (anti-dsDNA) y los anti-Sm constituyen uno de los criterios diagnósticos de LES, y no suelen detectarse en pacientes con SSp. Estudios recientes sugieren que la existencia de títulos elevados de anti-dsDNA en pacientes con SSp sugiere una posible evolución a LES (190,191). Respecto a los anticuerpos contra la ribonucleoproteína (anti-RNP), se han descrito prevalencias que oscilan entre el 8 y el 28% de casos, aunque probablemente se incluyan

tanto SSp primarios como asociados. De forma aislada se ha descrito la positividad de anticuerpos anticentrómero (ACA) en pacientes con SSp. Es posible que su detección pueda representar un dato inicial de posible evolución a ES limitada. Es aconsejable detectar los ACA en todo paciente con SS y Raynaud, especialmente en aquellos con ANA a títulos elevados con negatividad para Ro/La. Varios autores han analizado la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) en pacientes con SSp, encontrando una prevalencia que oscila entre el 2 y el 33%, aunque su presencia suele considerarse como un mero epifenómeno autoinmune sin repercusiones clínicas. La presencia de anticuerpos AMA fue descrita por primera vez en 1965 en pacientes con CBP, en los que se detectan en un 95% de los casos. El frecuente solapamiento entre la CBP y el SSp motiva que la detección de AMA en un paciente con SSp sugiera la existencia de una CBP asociada (192).

1.5.5. Crioglobulinas

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas circulantes que precipitan *in vitro* con el frío. Un estudio reciente (144) ha analizado la presencia de crioglobulinas en 115 pacientes con SSp, encontrando una prevalencia del 16%, muy similar a la obtenida por Tzioufas et al (193) (19% en 103 pacientes). El papel de las crioglobulinas en el SSp se centra en tres importantes aspectos: su clara relación con manifestaciones clínicas de tipo vasculítico, su asociación con el VHC (obliga a descartar dicha infección en todo paciente con SSp y crioglobulinemia) y finalmente, su carácter predictivo de posible desarrollo a linfoma.

1.5.6. Hipocomplementemia

La determinación rutinaria del complemento (C3, C4 y CH50) es una herramienta clínica importante en el manejo de algunas enfermedades autoinmunes

sistémicas. El mejor ejemplo es el LES, en el cual, la hipocomplementemia se correlaciona directamente con la actividad de la enfermedad, especialmente con el desarrollo de neuropatía. A pesar de que la hipocomplementemia es un dato inmunológico que con frecuencia presentan los pacientes con SSp, su estudio en esta enfermedad ha sido escaso. Suele observarse un descenso del CH50, sobretodo a expensas del descenso de C4, siendo más raro el descenso de C3. Suele traducir la existencia de una crioglobulinemia asociada, y se ha demostrado que está relacionada con una mayor frecuencia de procesos linfoproliferativos y mayor mortalidad en pacientes con SSp (132).

1.6. Diagnóstico

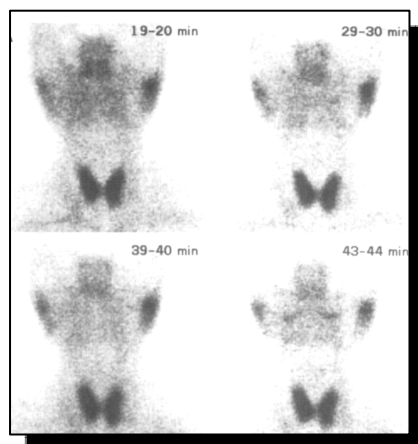
1.6.1. Estudio de la función salivar

Por un lado, puede analizarse la cantidad de flujo salival y su composición. El estudio del flujo salival basal y estimulado con pilocarpina refleja el estado funcional parotídeo, y se correlaciona con los resultados de la gammagrafía parotídea y la biopsia salival. Para el estudio de la estructura anatómica se pueden utilizar técnicas ecográficas, sialográficas o gammagráficas. La sialografía suele provocar incomodidad y se substituye por la gammagrafía, que utiliza Tecnecio 99 y valora la captación y excreción del trazador, con unos criterios diagnósticos (Tabla 12) (Figura 3). La ecografía de las glándulas parótidas y submandibulares muestra áreas hipoecoicas y diversos grados de desestructuración que podrían corresponder a focos de infiltración linfocitaria (194). Recientemente se ha propuesto el estudio parotídeo mediante RM (195).

TABLA 12. Criterios gammagráficos de afección de las glándulas salivales

Grado	Interpretación
0	Normalidad
I	Retraso moderado en la incorporación con buena concentración Buena actividad oral
II	Retraso marcado en la incorporación y/o mala concentración Buena actividad oral
III	Ausencia de visualización glandular Actividad oral variable
IV	Ausencia de visualización glandular Actividad oral débil o nula

FIGURA 3. Gammagrafía salival en un paciente con síndrome de Sjögren. Ausencia de captación del radiotrazador en las glándulas submaxilares y disminución de la concentración del mismo en las parótidas



1.6.2. Estudio de la función lagrimal

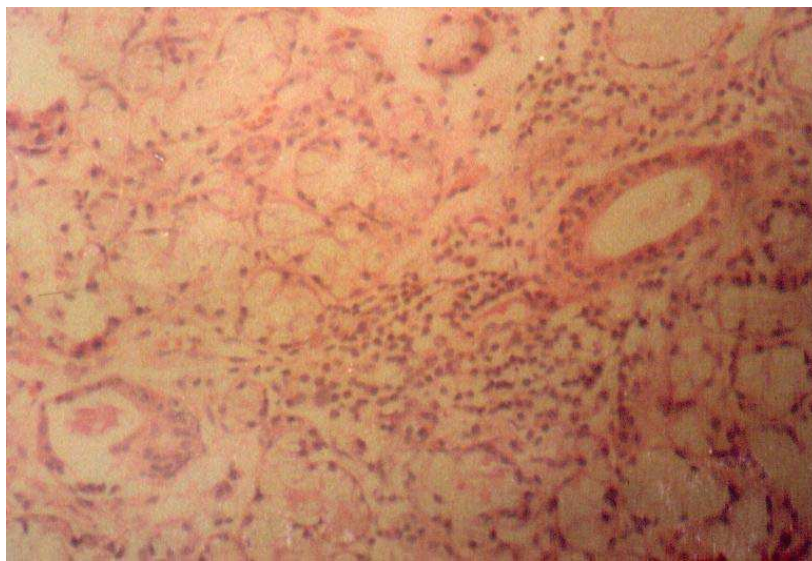
La atrofia glandular lagrimal origina disminución de la secreción lagrimal (hipolagrимación) y una lesión descamativa del epitelio conjuntival y corneal. Las pruebas diagnósticas estudian por un lado la secreción lagrimal y por otro el estado del epitelio corneal. Para la prueba de Schirmer se utiliza un papel de filtro de 35 mm de largo por 5

mm de ancho que se adapta al canto externo del párpado inferior. Se lee a los 5 minutos considerándose una prueba cuantitativa de hiposecreción basal cuando es inferior a los 5 mm. La tinción con rosa de Bengala es una prueba cualitativa que valora las alteraciones de la capa mucínica después de aplicar en la córnea un colorante (rosa de Bengala al 1%) en el fórnix conjuntival inferior.

1.6.3. Histopatología

La biopsia salival permite valorar la estructura glandular y la infiltración inflamatoria (Figura 4). El estudio de otras glándulas exocrinas ha revelado la similitud con los hallazgos de la biopsia salival. El infiltrado linfocitario está constituido por linfocitos T CD4 (45-55%), linfocitos T supresores/citotóxicos CD8 (10-20%) y linfocitos B (20-35%). Los infiltrados celulares se localizan principalmente en los ductus y aparentemente se extienden a los acinos. La pérdida de los acinos es la anomalía parenquimatosa dominante y se asocia de manera significativa al tamaño de los focos infiltrativos. Los indicadores de actividad linfocitaria son: mayor tamaño o número de infiltrados, aparición de centros germinales e infiltración de las vénulas postcapilares del endotelio. En las fases avanzadas hay atrofia y sustitución adiposa del parénquima glandular. La interpretación de la biopsia salival se realiza siguiendo los criterios propuestos por Chisholm y Mason (13). La gradación histológica del número y tamaño de los infiltrados linfocitarios de las glándulas salivales “*focus score*” es el principal marcador de la afección exocrina del SS.

FIGURA 4. *Infiltrado linfocitario en una biopsia salival*



1.6.4. Criterios clasificatorios

Existe cierta controversia respecto a los criterios clasificatorios del SS, especialmente entre autores americanos y europeos, por lo que se han propuesto varias clasificaciones (196). En Europa suelen utilizarse los criterios propuestos en 1993 por el Grupo de Estudio de la Comunidad Europea para el SS, aunque recientemente se ha producido un consenso Europeo-Americano que modifica dichos criterios.

Los Criterios del Grupo de Estudio de la Comunidad Europea (CE) (197) (Tabla 13) son unos criterios realizados en base a un amplio número de pacientes y centros de diversos países europeos. Para el criterio histológico se utiliza la presencia de un foco como dato patológico, mientras en los de San Diego se requieren dos o más focos (198). La presencia de autoanticuerpos está incluida en los CE, pero sólo el 36% de los pacientes incluidos tenían anti-Ro positivos, mientras que con los criterios de San Diego lo tenían el 90% de los pacientes. Estudios posteriores demuestran que los criterios de la CE tienen

una alta sensibilidad y una buena especificidad, en ocasiones superiores a los de San Diego o San Francisco (199).

En la actualidad se están realizando estudios para aunar los criterios europeos y americanos. El cambio más importante con respecto a los criterios europeos es que debería existir de forma imprescindible una biopsia de glándula salival patológica y/o anti-Ro/La positivos (200). De todas formas, la obligatoriedad de estos criterios debe ser tratada con cautela, debido a la gran heterogeneidad del SS en su presentación clínica. La biopsia salival es una prueba diagnóstica molesta para el paciente con sequedad oral, y en ocasiones puede no aportar el diagnóstico. Diversos autores han demostrado que la presencia de ciertos marcadores inmunológicos (IgG elevada, anti-Ro o La) pueden predecir un resultado positivo (201,202). Además, estudios recientes han demostrado alteraciones en la evaluación histológica en ciertos grupos de pacientes, como fumadores (203) o aquellos en tratamiento corticoideo (204). Respecto a la obligatoriedad de restringir el criterio inmunológico a la presencia de Ro/La, es un hecho que elimina la posibilidad de diagnosticar de SS a ciertos subgrupos epidemiológicos que precisamente se caracterizan por una pobre expresión inmunológica, como los varones (201,205), ancianos (184,206,207) o pacientes con enfermedad limitada a las mucosas (97). Además, algunos pacientes pueden presentar anticuerpos anti-Ro/La no detectables por técnicas convencionales, como IgA anti-Ro/La (208), o incluso fluctuación de los niveles de los anticuerpos a lo largo de la evolución de la enfermedad. Posiblemente, los pacientes Ro/La positivos son el subgrupo de pacientes con una presentación más activa de la enfermedad.

TABLA 13. Criterios para la clasificación del SSp (Ref.88)

Síntomas subjetivos de sequedad

1. *Síntomas oculares*

2. *Síntomas orales*

Signos objetivos de sequedad

3. *Resultado positivo de al menos una de las siguientes pruebas:*

- Test de Shimer <5 mm en 5 minutos
- Rosa de Bengala >4 según la escala de Van Bijsterveld

4. *Resultado positivo de al menos una de las 3 siguientes pruebas:*

- Gammagrafía salival (+)
- Sialografía parotídea (+)
- Flujo salival no estimulado <1,5 mL en 15 minutos

5. Datos histopatológicos

Uno o más focos en la biopsia de glándula salival menor (50 o más células mononucleares)

6. Datos inmunológicos

Presencia en suero de al menos uno de los siguientes anticuerpos:

- Anti-Ro/SSA o anti-La/SSB
- ANA -FR

Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios (criterios Europeos de 1993). Para los nuevos criterios de consenso Americano-Europeos de 2002, es obligatoria la inclusión de la biopsia salival o de los anticuerpos anti-Ro/La en los 4 criterios necesarios

El carácter sindrómico del SSp y su tendencia a la evolución crónica dificultan su diagnóstico en el momento puntual en el que visitamos al paciente, y el resultado de las distintas pruebas diagnósticas varía en función del tiempo de evolución del síndrome. Fundamentalmente, la estrategia diagnóstica se basa en el estudio de los componentes ocular y bucal. Ante la sospecha de un SS una estrategia diagnóstica adecuada sería practicar primero la tinción con rosa de bengala, posteriormente la gammagrafía salival y en último término la biopsia labial (209).

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades que puedan infiltrar las glándulas salivales, fundamentalmente sarcoidosis, amiloidosis primaria y procesos linfoproliferativos (210). Los pacientes con infecciones víricas crónicas, como la infección

por el VIH-1 o el VHC, pueden presentar un cuadro clínico, inmunológico e histológico similar (211). En los pacientes con VIH y síndrome seco, la infiltración linfocitaria de las glándulas salivales está compuesta por linfocitos CD8 positivos. En los pacientes VHC, se observa un patrón histológico muy similar, aunque a nivel inmunológico presentan negatividad de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, así como una elevada frecuencia de crioglobulinas e hipocomplementemia.

1.7. Evolución y pronóstico del paciente con SSp

1.7.1 Desarrollo de procesos linfoproliferativos

La incidencia de síndromes linfoproliferativos malignos en el SS es la más elevada entre las enfermedades autoinmunes (224) e incluso se le ha llegado a considerar como el “*crossroad*” entre la autoinmunidad y la proliferación linfoide maligna. Desde un punto de vista etiopatogénico, la transición de una proliferación autoinmune benigna a una transformación maligna, representa un proceso de múltiples etapas que se inicia con la activación policlonal de los linfocitos B y que culmina con una proliferación oligoclonal/monoclonal, seleccionándose así una subpoblación específica de linfocitos B. De hecho, la mayoría de los linfomas observados en los pacientes con SS son de origen linfocitario B, a pesar de que la mayoría de las células que infiltran las glándulas salivales son linfocitos T.

La relación entre linfoma y SS se conoce desde 1951, cuando Rothman et al (225) describieron el primer caso. En 1964, Talal y Bunim (11) publicaron el primer estudio sobre la incidencia de linfoma en una cohorte de 58 pacientes con SS seguidos durante 4 años, y observaron 3 casos de reticulosarcoma y uno de macroglobulinemia

IgM. En 1966, Hornbaker et al (226) describieron la asociación entre el SS y reticulosarcoma nodular en un paciente que falleció debido a una crisis hemolítica. Un año después, Millar et al (227) estudiaron la presencia de enfermedades autoinmunes en 264 pacientes con linfoma y encontraron 14 casos de enfermedades autoinmunes, entre ellos, un paciente que desarrolló reticulosarcoma 4 años después del diagnóstico de SS.

En los años 70, aparecieron varios estudios centrados en la descripción de los marcadores clínicos e inmunológicos asociados con el desarrollo de malignidad. En 1972, Anderson y Talal (228) publicaron la primera recopilación de pacientes con SS y alteraciones linfoproliferativas, describiendo un total de 38 pacientes con pseudolinfoma, linfoma histiocítico, linfoma linfocítico nodular y difuso, timoma y macroglobulinemia de Waldenström (MW). Por otra parte, Hughes y Whaley (229) estudiaron la asociación entre SS y varias alteraciones linfoproliferativas (sarcoma reticulocelular, linfosarcoma, MW, pseudolinfoma) y destacaron que la existencia de una proliferación linfoide “benigna”, dentro del amplio espectro del SS, puede ser difícil de distinguir de un linfoma maligno. Pérez-Peña et al (230) publicaron otra revisión similar en 1974. En 1978, Faguet et al (231) reportaron el primer estudio sobre marcadores inmunológicos en un paciente con linfoma maligno detectado 22 meses después del diagnóstico de SS. Los autores establecieron el origen monoclonal de la proliferación, al demostrar la expansión de IgMκ en más del 90% de los linfocitos B obtenidos de los ganglios linfáticos y de la biopsia del nódulo linfoide pulmonar. El mismo año, Zulman et al (232) demostraron que 6 de los 9 linfomas que se desarrollaron en pacientes con SS, mostraban proliferación de linfocitos B productores de inmunoglobulinas monoclonales. Por otra parte, Kassan et al (233) publicaron un estudio epidemiológico que pretendió estimar el riesgo de aparición de linfoma en los pacientes con SS y, por otra parte, estudiar las características clínicas e inmunológicas

asociadas con su aparición durante el curso de la enfermedad. Los autores estudiaron 136 mujeres con SS y encontraron que 7 pacientes desarrollaron un tipo de linfoma no-hodgkiniano (LNH) entre 6 meses y 13 años de la evolución de la enfermedad. Los autores demostraron que los pacientes con SS tenían un riesgo 44 veces mayor de desarrollar un linfoma, comparado con mujeres de la población general y que los pacientes que presentaban parotidomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía, tenían un riesgo todavía mayor en desarrollar un linfoma. Los autores concluyeron que estas manifestaciones clínicas identifican un subgrupo de pacientes con SS que presentan una marcada reactividad linfoidea y que presentarán un riesgo más elevado en desarrollar un linfoma. Hasta ahora, este estudio se ha mantenido vigente como el principal punto de referencia sobre la elevada incidencia de linfoma en los pacientes con SS.

En los años 80, varios estudios demostraron que los pacientes con SS, además de presentar una activación policlonal persistente de los linfocitos B (demostrado por la producción de autoanticuerpos), pueden expresar igualmente un proceso monoclonal/oligoclonal. Esto se demostró por la presencia de inmunoglobulinas monoclonales y de crioglobulinas monoclonales de tipo II en suero y por la detección de cadenas monoclonales ligeras en orina. La presencia de inmunoglobulinas monoclonales y crioglobulinas se detectó principalmente en pacientes con enfermedad sistémica (extraglandular) y en general, mucho antes de que se presentara cualquier manifestación clínica sugestiva de malignidad linfoidea.

Finalmente, los estudios más recientes se han enfocado en el estudio de la etiopatogenia de la proliferación linfoide en el SS, incluyendo el papel etiológico de algunos agentes infecciosos como el VEB o el VHC (como factores responsables de la expansión clonal de los linfocitos B) y el papel crucial del análisis molecular de la clonalidad de los linfocitos B (como el primer paso para el diagnóstico de malignidad).

1.7.1.1. Estudios epidemiológicos

Tal como ya se comentó, en 1978 se publicó el primer estudio prospectivo sobre la incidencia de linfoma en pacientes con SS. Kassan et al (233) encontraron que el riesgo de aparición alcanzaba los 6.4 casos por 1000 habitantes por año (44 veces más que la población general). Desde entonces, la mayoría de los estudios analizan retrospectivamente la incidencia de linfoma en pacientes con SS, encontrando porcentajes que oscilan entre el 1-10% (11,12,116,126,132,188,193,233-245) (Tabla 14).

TABLA 14. Prevalencia de linfoma en el SSp según diferentes autores

Autores	Año	País	Pacientes (n)	Prevalencia LNH n (%)
Talal y Bunim (11)	1964	EUA	58	5 (8)
Bloch et al (12)	1965	EUA	62	3 (5)
Shearn et al (234)	1971	EUA	80	1 (1)
Whaley et al (235)	1973	Inglaterra	171	2 (1)
Kassan et al (233)	1978	EUA	136	7 (5)
McCurley et al (236)	1990	EUA	138	8 (6)
Kelly et al (116)	1991	Inglaterra	100	3 (3)
Pariente et al (237)	1992	Francia	62	4 (6)
Pavlidis et al (238)	1992	Grecia	120	8 (7)
Zufferey et al (239)	1995	Francia	55	5 (9)
Kruize et al (240)	1996	Holanda	31	3 (10)
Hernández et al (241)	1996	España	39	4 (10)
Tzioufas et al (193)	1996	Grecia	103	7 (7)
Valesini et al (242)	1997	Italia	295	9 (3)
Davidson et al (126)	1999	Inglaterra	100	3 (3)
Skopouli et al (132)	2000	Grecia	261	11 (4)
Gannot et al (243)	2000	EUA	80	6 (7)
Pertovaara et al (244)	2001	Finlandia	110	3 (3%)
Ramos et al (188)	2002	España	380	7 (3%)
Baldini et al (245)	2005	Italia	250	6 (2%)
TOTAL	-		2551	104 (4%)

LNH, linfoma no Hodgkin

La diferencia entre las cifras obtenidas se debe, por un lado, a los distintos criterios diagnósticos del SS, y por otro, al tiempo de seguimiento de la enfermedad.

La mayoría de los estudios muestran que los pacientes con SSp tienen un riesgo más elevado en desarrollar enfermedades linfoproliferativas que los pacientes con síndrome seco o SS asociado. Kruize et al (240) no encontraron enfermedad linfoproliferativa en aquellos pacientes que presentaban síntomas de queratoconjuntivitis ó SS asociado a otra enfermedad autoinmune. En otro estudio similar, en 331 pacientes italianos (242), no se detectó linfoma en ningún paciente con SS asociado. Por otra parte, un estudio epidemiológico reciente en pacientes finlandeses (246) demostró una mayor incidencia de LNH en el SSp, con un riesgo relativo de 8.7, comparado con el 4.5 y 2.2 para el SS asociado y la AR, respectivamente. Finalmente, se ha descrito que aquellos pacientes con aparición precoz del SS tienen un riesgo más elevado de presentar procesos linfoproliferativos. En el estudio de Kassan et al (233), los pacientes que desarrollaron SS antes de los 45 años de edad, presentaban un riesgo 60 veces superior de desarrollar linfoma comparado con la población general. Otros estudios (247), han demostrado una mayor incidencia de linfadenopatías, FR, inmunoglobulinas monoclonales y linfoma en pacientes cuya enfermedad apareció antes de los 35 años de edad.

1.7.1.2. Etiopatogenia

a) Alteraciones genéticas

Las traslocaciones cromosómicas son las alteraciones genéticas más frecuentes asociadas a la linfomagénesis de los linfocitos B. Estos cambios originan una alteración funcional en los diversos genes implicados en el control del ciclo celular y de los fenómenos de diferenciación y muerte celular programada. Es importante mencionar

que además de los hallazgos morfológicos e inmunofenotípicos característicos en la mayoría de los síndromes linfoproliferativos de origen B, se han descrito alteraciones genéticas y moleculares propias de cada tipo de linfoma. Esto se debe a que los diferentes síndromes linfoproliferativos B provienen de la transformación neoplásica de los linfocitos B en sus diferentes etapas de maduración. La gran heterogeneidad, tanto biológica como clínica, de los linfomas se fundamenta en su origen y, por tanto, en las diferentes características genéticas y moleculares de los mismos (248).

Se han descrito varias alteraciones cromosómicas en los linfomas de pacientes con SS. Una de ellas es la traslocación t(14;18), un hallazgo citogenético característico del linfoma folicular (LF). Esta traslocación ocasiona la yuxtaposición del gen *bcl2* junto al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas, lo que motiva una producción muy elevada de la proteína *bcl2* (249). Aunque aún no está totalmente esclarecida la función de la proteína *bcl2*, se sabe que tiene un gran efecto anti-apoptótico, esto es, efecto inhibitorio de la muerte celular programada. Esto conduce a un aumento de la supervivencia de las células linfoides y por consiguiente, a un mayor riesgo de transformación neoplásica. Algunos autores han estudiado la presencia de esta traslocación en pacientes con SS y linfoma. Fox et al (250) han demostrado la presencia de la translocación del gen *bcl2* en el 50% de los linfomas asociados al SS, más no se detectó en aquellos pacientes con SS sin linfoma. Pisa et al (251) también observaron la traslocación del gen *bcl2* en 5 de 7 pacientes con SS y linfoma asociado, más no encontraron esta traslocación en 50 biopsias de las glándulas salivales de pacientes con SS que no presentaban clínica de linfoma, ni en las biopsias del mismo paciente, previas a la aparición del linfoma. Recientemente, se han estudiado 100 pacientes con SSp, detectándose la traslocación t(14,18) en un 5% de los pacientes, aunque en algunos casos la detección de la traslocación fue transitoria (252). Por el contrario, otros autores

no han podido identificar esta traslocación, t(14;18) en biopsias labiales que mostraban monoclonalidad de las cadenas pesadas o en algunos linfomas de glándulas extrasalivales (253). Por tanto, el análisis de la traslocación del gen *bcl2* en las biopsias de tejido contribuye al diagnóstico de linfoma, aunque un resultado negativo no elimina la posibilidad de una neoplasia. Se han descrito otras alteraciones genéticas en pacientes con SS y linfoma, como la presencia de mutaciones en el gen *p53* (relacionado con la supresión de la actividad tumoral). Finalmente, Gou et al (254), han descrito una reparación defectuosa del DNA, con la consiguiente producción de O-metilguanina (material genético no reparado) en pacientes con SSp que desarrollaron linfoma.

b) Agentes infecciosos

Ciertos agentes infecciosos, principalmente los virus, juegan un papel etiopatogénico en la aparición de linfomas. Diversos virus como el VEB y el VHC infectan directamente los linfocitos B y promueven su proliferación por la expresión de proteínas transformadoras de los virus codificados. Por otra parte, los agentes infecciosos pueden ser los causantes de determinantes antigénicos, los cuales inducen y mantienen la proliferación de los linfocitos B en caso de una infección crónica.

- **VEB.** El VEB, es el herpes virus causante de la mononucleosis infecciosa y directamente relacionado con el linfoma de Burkitt, el carcinoma nasofaríngeo y el síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X. Es capaz de replicarse en las glándulas salivales y el epitelio nasofaríngeo durante la infección primaria y persistir latente por el resto de la vida en el huésped (255). Además, tiene la capacidad de infectar y producir hiperactividad linfoide B y promover así la síntesis policlonal de las inmunoglobulinas (256). Hay evidencia de que el VEB juega un papel importante en la

linfomagénesis observada en pacientes con SS. Los genes del VEB y/o la expresión de proteínas en las biopsias de las glándulas salivales de estos pacientes es elevada comparada con la del grupo control (257,258). Otros autores han encontrado niveles elevados de DNA del VEB en la saliva de pacientes con SS y pseudolinfoma (258). Por otra parte, hay autores que han detectado el VEB en tejido linfomatoso: Fox et al (259) encontraron el DNA del VEB en 2 de 5 adenopatías cervicales de pacientes con SS y LNH, Jeffers et al (260) lo encontraron en 3 de 6 pacientes con SS y linfoma MALT asociado, Royer et al (261) en 1 de 4 linfomas parotídeos y por último, Freimark et al (262) en 1 de 9 linfomas. Sin embargo, hay autores que no han encontrado evidencia del VEB en el linfoma de bajo grado en pacientes con SS (260). El VEB se encuentra latente en el epitelio ductal de las glándulas salivales y lacrimales, donde puede reactivarse por posibles defectos en la regulación de los linfocitos B, como las mutaciones del VEB que escaparían al reconocimiento de las células citotóxicas específicas del virus (259). Por otra parte, el epitelio de las glándulas salivales de los pacientes con SS expresan niveles elevados de antígenos HLA-DR, por lo que tienen capacidad de presentar los antígenos del VEB. El SS puede representar una situación, en la cual individuos genéticamente predispuestos (por ejemplo, HLA-DR3-DQA4-DQB2) tienen una persistente pero ineficaz respuesta inmune contra el VEB en el tejido glandular (259).

- **VHH-6.** El reciente aislamiento de un nuevo miembro de la familia del herpes virus (HHV-6) en pacientes con enfermedades linfoproliferativas, ha llevado a varios autores a estudiar este virus en varias muestras tisulares (259) y salivales (263) de pacientes con SSp que desarrollaron un LNH. Jarrett et al (264) analizaron muestras de tejido de un paciente con linfoma que se desarrolló en el contexto del SS, y encontraron

secuencias de DNA, específicos del HHV-6. Igualmente, Fox et al (265) encontraron secuencias de DNA del HHV-6 en ganglios linfáticos de 1 de 14 pacientes.

▪ **VHC.** En 1992, Haddad et al (266) postularon una posible relación entre el VHC (un virus que puede excretarse por la saliva) y el SS. Estos autores describieron la aparición de cambios histológicos característicos del SS en las glándulas salivales de pacientes con infección por el VHC. Recientemente, dos estudios clínicos, que incluyen grandes series de pacientes, describieron las características clínicas e inmunológicas de este subgrupo de pacientes con SS e infección por el VHC (267-268). Además, Koike et al, (269) publicaron la primera evidencia experimental de la posible relación entre el SS y la infección por el VHC. Estos autores encontraron una exocrinopatía similar al SS en las glándulas salivales y lacrimales de ratones transgénicos para determinados genes del VHC. Por otra parte, la asociación con la proliferación linfoide se demostró en años recientes. En 1971, Heimann (270) describió la frecuente asociación entre la cirrosis hepática y las enfermedades linfoproliferativas, destacando el posible papel de los virus hepatotropos en la patogenia de ambas enfermedades. Veintitrés años después, en 1994, se demostró la replicación del VHC en suero y linfocitos periféricos en un tercio de pacientes italianos con LNH (271,272). Estudios posteriores confirmaron la elevada incidencia de infección por el VHC en el LNH (273,274). Franzin et al (275) encontraron una elevada frecuencia de expansión clonal de linfocitos B en pacientes infectados por el VHC en ausencia de crioglobulinemia. Finalmente, se han realizado estudios que han detectado el VHC en el tejido linfomatoso (276,277).

De Vita et al (278) describieron los linfomas B en 35 pacientes con VHC y encontraron que la CM ó el SS precedía a la aparición de LNH en 5 pacientes y al comparar los sitios de afección por el LNH, descubrieron que la afección hepática y

salival era más frecuentes en pacientes VHC positivos comparados con pacientes VHC negativos. El VHC muestra un especial tropismo por el hígado y las glándulas salivales mayores, su afección parece ser mayor en pacientes VHC positivos con LNH, mientras que la localización en estos órganos es extremadamente infrecuente en pacientes con LNH y VHC negativos (279-281). Por tanto, se puede concluir, que el VHC infecta y se replica activamente en los hepatocitos (282,283) y en el epitelio glándular salival (276), que el ácido ribonucleico (RNA) del VHC se detecta en sangre periférica de células mononucleares de pacientes con hepatitis C crónica (284), y que debido a su linfotropismo/sialotropismo y hepatotropismo, el VHC expresa su potencial oncogénico en dos direcciones diferentes: 1) a neoplasias de linfocitos B (en algunos casos, en pacientes con SS o crioglobulinemia previa) y 2) cáncer de hígado. Por lo tanto, es más apropiado considerar la infección crónica por el VHC como un síndrome clínico multisistémico más que como una simple enfermedad del hígado (284-286).

▪ **Helicobacter pylori.** En estos últimos años, se ha implicado a un pequeño bacilo Gram negativo, denominado *Helicobacter pylori*, en la patología gastroduodenal más importante, esto es la úlcera péptica y el carcinoma gástrico. Recientes estudios epidemiológicos y experimentales, también han relacionado al *H.pylori* con la aparición de linfomas MALT (tejido linfoide asociado a las mucosas) gástricos. En este sentido, diferentes grupos han demostrado el papel de los linfocitos T específicos para *H. pylori* en la proliferación de linfomas, así como la regresión del linfoma MALT después de la erradicación del bacilo (287-290). Parece que la infección persistente por *H.pylori* promueve la proliferación linfocitaria, la cual puede volverse autónoma y evolucionar a una enfermedad neoplásica linfoproliferativa. Así, se ha postulado recientemente, una posible relación entre el *H.pylori* y la linfomagenesis gástrica en el SS. La acumulación

linfoidea en la mucosa gástrica es un hecho frecuente en el SS, aunque aún no se ha demostrado la expansión de linfocitos B ocasionada por un antígeno específico. De Vita et al (289) describieron un linfoma gástrico de bajo grado con infección concomitante por el *H.pylori* en un paciente con SS. Después de la erradicación del germen, se observó la desaparición completa del linfoma gástrico aunque no hubo mejoría en la afección parotídea y nodal del SS. Múltiples análisis moleculares han demostrado la expansión de la misma clona de linfocitos B en lesiones linfoides sincrónicas y metacrónicas en lesiones parotídeas y gástricas antes y después de la erradicación del *H.pylori*. Por otra parte, otros autores (290) han estudiado el tejido gástrico en el SS para definir si la presencia de linfomas MALT gástricos estaban asociados a agentes infecciosos y encontraron que la infección por *H.pylori* no es más frecuente entre los pacientes con SS comparado con los controles, y que los linfomas MALT pueden aparecer en el estómago aún en ausencia de la infección por *H. pylori*. Otros estudios realizados en un número limitado de pacientes con SS y dispepsia demostraron que la clonalidad puede persistir por más de 6 meses después de la erradicación del *H.pylori* (291). Finalmente, se ha detectado la existencia del *H. Pylori* en un linfoma MALT de glándula salival en un paciente con SS, lo que destaca el papel del *H. Pylori* como agente desencadenante de la proliferación (292).

1.7.1.3. Clasificación histológica

La actual clasificación de los linfomas corresponde a la “Clasificación Revisada de Linfoma Americano-Europea” (REAL) o al de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que incluye más de 30 entidades clínicopatológicas. Sin embargo, no todos ellos se han relacionado con cierta frecuencia al SS. De hecho, la inmensa mayoría de los síndromes linfoproliferativos asociados al SS son de estirpe B. Las otras

enfermedades linfoproliferativas son infrecuentes y todo hace pensar que su relación con el SS podría ser más bien casual.

Por otra parte, es posible observar imágenes clínicas sugestivas de malignidad en algunos pacientes pero que no se clasifican como malignas, aún por medio de técnicas modernas de genética molecular como el inmunofenotipado y el genotipado. El término pseudolinfoma, introducido por Godwin en 1952 (293), se aplica a tales casos (294) y se considera como una etapa intermedia en la transición de una proliferación linfoide benigna a una maligna. En la descripción original de pseudolinfoma en las glándulas salivales, se encontraron pequeños linfocitos, células plasmáticas, inmunoblastos y distintas poblaciones de células mononucleares (294). En estudios posteriores se ha demostrado claramente la naturaleza B de esta población mononuclear (295-297).

Actualmente, se acepta la designación de “*linfocitos B monocitoides*” como término apropiado para estas células. El término pseudolinfoma en la literatura antigua correspondía a la mayoría de los casos a linfomas de bajo grado.

a) Síndromes linfoproliferativos B

Se han descrito en la literatura varios subtipos histológicos de linfomas B en pacientes con SS (236-238,298-303) (Tabla 15).

Tabla 15. Subtipos histológicos de los linfomas de células B descritos en pacientes con SSp

Subtipos histológicos de linfomas de células B	Referencia
Linfoma de células del manto (MCL)	236,298
Linfoma folicular (LF)	238,299
Linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL)	238
Linfoma linfoplasmocitoide/immunocitoma	236
Linfoma B de la zona marginal (MZL)	299,237,300
Linfomas MALT	301
Linfoma monocitoide B (MBCL)	302,303

Estos tumores se distinguen en la mayoría de los casos por una combinación de características morfológicas e inmunofenotípicas específicas (304). El linfoma más frecuente de linfocitos B descrito en pacientes con SS es el MZL, que incluye el linfoma de bajo grado de linfocitos B tipo MALT y el MBCL (249).

La denominación MALT consiste en el tejido linfoide extranodal asociado al epitelio gastrointestinal, bronquial y tejidos de las mucosas. Está compuesto de linfocitos que pueden invadir estos lugares para procesar antígenos luminales y así proporcionar inmunidad de la mucosa. Los linfomas de bajo grado pueden surgir de los tejidos linfoides (MALT-linfomas) y del tejido linfoide asociado a otros tipos de epitelio. Los linfomas MALT se presentan con frecuencia como enfermedad extraganglionar localizada que afecta al tejido epitelial glandular. Isaacson et al (301,305) fueron los primeros en mencionar el concepto de linfomas extranodales MALT. Se ha descrito que este grupo de linfomas surge del tejido extranodal del tubo digestivo, glándulas salivales, pulmón y tiroides (301,305,306) y con poca frecuencia del tejido extranodal normal como el de las placas de Peyer. Los linfomas MALT de bajo grado se caracterizan por presentar un curso clínico indolente y una similitud en la organización del MALT normal. Los linfomas MALT poseen características poco conocidas, como el mecanismo por el cual las células neoplásicas permanecen confinadas a un solo lugar, la presencia o ausencia de tráfico neoplásico celular y la diseminación específica de linfomas MALT a otras mucosas. Por otra parte, los linfomas MALT de bajo grado pueden sufrir una transformación histológica a formas más agresivas, habitualmente a un linfoma difuso de células grandes, con el consiguiente cambio en el pronóstico y tratamiento. El MBCL, homólogo de los linfomas MALT, es una neoplasia recientemente descrita de linfocitos B (302,303,307).

Las células neoplásicas del MBCL, además de tener inmunoglobulinas monoclonales en la superficie y antígenos B celulares asociados, carecen de CD25 (302,308,309). Clínicamente, el MBCL tiene un curso indolente, afecta a los ganglios linfáticos, puede progresar a un linfoma más agresivo (302,307,309,310) y afectar lugares extranodales (302,309,310). Se sugiere que la asociación frecuente del MBCL con el SS se debe a que las glándulas salivales drenan a los ganglios linfáticos del cuello, que forman parte del ciclo de la circulación sistémica de los linfocitos (311). La asociación de SS y mieloma múltiple (MM) es infrecuente y sólo se han descrito 13 casos (236,244,312-321) (Tabla 16).

TABLA 16. Mieloma múltiple en pacientes con SSP

Autor (referencia)	Año	Casos publicados
Shearn et al (234)	1971	1
Bourbigot et al (313)	1983	1
Casaril et al (314)	1987	1
Iijima et al (315)	1989	1
Villanueva et al (316)	1990	1
McCurley et al (236)	1990	1
Ota et al (317)	1995	1
Rodríguez-Cuartero et al (318)	1997	1
Fadilah et al (319)	1999	1
Gal et al (320)	2000	2
Terpos et al (321)	2000	1
Pertovaara et al (244)	2001	1
TOTAL		13

Entre éstos, dos son plasmocitomas extramedulares de las glándulas salivales (316) y piel (236). También se ha descrito un mieloma parotídeo (314) y un caso de SS como manifestación inicial de un MM (317); la biopsia labial muestra infiltración de linfocitos y células plasmáticas.

Otras neoplasias hematológicas descritas excepcionalmente en pacientes con SS son 4 casos de MW (132,322,323) y 3 casos de leucemia linfocítica crónica (LLC) (132,323)

b) Linfomas T

Los linfomas de linfocitos T se han descrito esporádicamente en pacientes con SS (261,262,324-333) (Tabla 17).

TABLA 17. Linfomas T en pacientes con SSp

Autor	Año	Pacientes n	Afección
Wilke et al (324)	1984	1	NE
Schuurman et al (325)	1987	1	Sistémica
Isenberg et al (326)	1987	1	Cutánea
Rustin et al (327)	1988	1	Cutánea
Fredenrich et al (328)	1989	1	NE
van der Valk et al (329)	1989	1	Cutánea
Freimark et al (262)	1989	1	Cutánea
Chevalier et al (330)	1991	1	Sistémica
Ros et al (331)	1996	1	Pulmonar
Royer et al (261)	1997	1	Cutánea
Dubin et al (332)	1998	1	Cutánea
Goya et al (333)	2001	1	NE

NE, no especificado

La presentación más frecuente es la afección cutánea aunque Ros et al (331), han descrito un linfoma T pulmonar angiocéntrico asociado al SS. Finalmente, se ha descrito un caso de linfadenopatía angioinmunoblástica (334).

c) Linfoma de Hodgkin

El primer caso de linfoma de Hodgkin (LH) bien documentado en un paciente con SSp se publicó en 1990 (335), aunque esta asociación se había sugerido en estudios previos (228,232,235), no fue hasta este año cuando se describió por completo. En 1992, Vivancos et al (336) describieron dos casos adicionales de LH confirmado por histopatología en pacientes con un diagnóstico clínico e histológico previo de SSp. Estos dos pacientes presentaron diferentes tipos de LH: 1 presentó el tipo de depleción linfocítica y el otro tipo de celularidad mixta. El primer caso publicado (335) fue de predominio linfocítico. Se han reportado otros casos adicionales de SS y LH (11,225,247,335-340) (Tabla 18).

TABLA 18. *Enfermedad de Hodgkin en pacientes con SSp*

Autor	Año	Tipo
Rothman (225)	1951	NE
Talal y Bunim (11)	1964	NE
Yum et al (337)	1975	NE
Martín-Santos et al (335)	1990	Predominación linfocítica
Vivancos et al (336)	1992	Depleción linfocítica
Vivancos et al (336)	1992	Celularidad mixta
Nagai et al (338)	1993	Celularidad mixta
Gaches et al (339)	1997	NE
Ramos-Casals et al (247)	1998	Celularidad mixta
Ramos-Casals et al (247)	1998	Depleción linfocítica
Navarro et al (340)	2001	Celularidad mixta

NE, no especificado

Es difícil establecer una relación patogénica entre el SSp y el LH, pues aún se desconoce la causa del LH. Estudios recientes han demostrado un origen linfocitario B

para las células de Reed-Sternberg y una predisposición genética en pacientes con SS para el desarrollo de LH similar a la descrita para el linfoma B. Por el contrario, la incidencia de LNH en pacientes con SS es mucho más elevada que la esperada en la población general, a diferencia de la incidencia de LH.

1.7.1.4. Presentación clínica

La presentación clínica del linfoma en un paciente con SS es muy diversa. Los LNH con manifestaciones sistémicas se presentan con afección del estado general, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía generalizada, lo cual suele estar asociado a estados avanzados de la enfermedad. En un estudio multicéntrico europeo (341), la mayoría de los pacientes con SS y linfoma presentaron parotidomegalia, fiebre, linfadenopatía y una mayor frecuencia de afección extraglandular (vasculitis cutánea y afección del sistema nervioso). De los 33 pacientes, 12 presentaron afección exclusivamente extranodal, 6 afección nodal y 15 ambas afectaciones. Cabe destacar la presencia de adenopatías, sobre todo laterocervicales, en 21 (64%) pacientes. Por otra parte, los focos extranodales más frecuentes fueron las glándulas salivales en 18 pacientes y la gástrica en 4. En la analítica destacaba una elevada frecuencia de citopenias (anemia y leucopenia) y la presencia de inmunoglobulinas monoclonales o crioglobulinas en suero, mientras que la hipogammaglobulinemia fue poco frecuente (menos del 10%).

La posible aparición de linfoma en cualquier lugar del organismo donde exista tejido linfoide origina una gran variedad de cuadros clínicos de presentación en el paciente con SS. Los sitios más frecuentes son las glándulas salivales y órganos parenquimatosos como pulmones o tubo digestivo (342) (Tabla 19).

En una serie francesa de 16 pacientes con SS y linfoma (261), los sitios más frecuentes de afección fueron la parótida (7 casos), el estómago (3 casos) y el pulmón (3 casos). Se han descrito con menos frecuencia otras presentaciones clínicas como: insuficiencia renal hiperuricémica con hipercalcemia (343), clínica neurológica (habitualmente en linfomas de alto grado), masas renales, testiculares u ováricas y, de forma excepcional, se ha descrito afección del timo (256,309,344-346), la piel (341,347) o los anexos oculares (346,348,349).

TABLA 19. Afección extranodal en pacientes con SSy y LNH. (Ver referencia 342)

Localización	Casos publicados (n)
Glándula salival	95
Pulmón	23
Estómago	20
Glándula mamaria	6
Timo	6
Orbita	6
Boca, garganta	5
Bazo	4
Glándula lacrimal	4
Riñón	3
Tiroides	3
Hígado	3
Piel	3
Intestino delgado	2
Órganos genitales internos	2
Intestino grueso (ciego)	1
Hueso	1

1.7.1.5. Diagnóstico

a) Evaluación clínica

La amplísima diversidad en cuanto a presentación y sitio de afección obliga a una precisa estadificación, mediante evaluación radiológica (TAC o RM) y biopsia de la médula ósea. La evaluación de datos como la edad, el tamaño de las adenopatías o la

masa linfomatosa, el número de sitios extranodales afectados y los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), contribuyen a determinar el pronóstico y seleccionar la mejor terapéutica individualizada para cada paciente.

El diagnóstico de linfoma, asociado o no a SS, debe fundamentarse siempre con una biopsia tisular, con preferencia de un ganglio linfático. Sólo así será posible obtener el diagnóstico de linfoma y el tipo histológico exacto. La morfología histológica sigue siendo el elemento fundamental para el diagnóstico, pero hoy en día, la inmunohistoquímica y la biología molecular tienen gran importancia en la tipificación de los síndromes linfoproliferativos.

El estudio histopatológico continúa siendo básico para el diagnóstico definitivo de linfoma en un paciente con SS. Los datos clínicos pueden resultar poco esclarecedores, ya que la mayoría pueden presentarse en muchos pacientes con SS sin que exista un linfoma. Por otra parte, la existencia de monoclonalidad tampoco puede utilizarse como criterio diagnóstico obligado de malignidad, ya que la expansión clonal es un hecho frecuente en el SS. Por tanto, la sospecha de proliferación linfoide maligna en un paciente con SS obliga a descartar el linfoma mediante el estudio histopatológico. La accesibilidad del tejido varía en función de la sospecha del sitio linfomatoso, que puede ser desde tejidos superficiales (adenopatías periféricas o lesiones cutáneas) hasta órganos parenquimatosos (pulmón o tubo digestivo). Es imprescindible realizar una biopsia a fin de obtener la máxima muestra de tejido. No deben realizarse punciones aspirativas, ya que no son diagnósticas.

Distincuir entre un linfoma y una expansión clonal linfocitaria benigna suele ser un problema difícil de resolver, especialmente aquellos casos donde el proceso linfoproliferativo aparece en las mucosas o en las glándulas salivales (301). Además, los linfomas pueden permanecer localizados en un mismo sitio durante muchos años, e

incluso se ha descrito la remisión espontánea sin tratamiento de linfomas de bajo grado (226,227); ello hace todavía más borrosa la línea que separa la benignidad y la malignidad en el linfoma del paciente con SS. Los análisis moleculares, junto al cuadro clínico, pueden ayudar a decidir cuándo un proceso linfoproliferativo benigno como el SS evolucionará hacia la malignidad y cuando precisará de una terapéutica agresiva.

b) Detección de inmunoglobulinas monoclonales circulantes

Las inmunoglobulinas monoclonales son el único producto de una sola clona de linfocitos B relativamente maduros o de células plasmáticas. La presencia de inmunoglobulinas monoclonales no equivale por sí misma a la existencia de proliferación linfoide maligna de linfocitos B, sino que indica únicamente la presencia de una o más poblaciones de linfocitos B capaces de producir una inmunoglobulina homogénea. La detección de las inmunoglobulinas monoclonales se realiza por medio de electroforesis de proteínas séricas sobre acetato de celulosa o gel de agarosa que permite en la mayoría de los casos, la detección de una banda electroforéticamente homogénea. Se ha considerado que la característica del proceso de transición de un estado de autoinmunidad a un estado de proliferación linfoide maligno, es la presencia de inmunoglobulinas monoclonales en suero y en orina de pacientes con SS antes de la aparición del linfoma, por lo que su seguimiento y caracterización es de gran valor en pacientes con SS (350,351). En 1983, Moutsopoulos et al (351) encontraron que los pacientes con SS presentaban una elevada incidencia de cadenas ligeras libres circulantes en suero y que el nivel de cadenas ligeras libres en orina se correlacionaba con la actividad de la enfermedad (352).

Asimismo, se ha descrito que la expansión monoclonal de linfocitos B en pacientes con SS se correlaciona con la detección de inmunoglobulinas monoclonales o

cadena ligera (11,353,354). El origen monoclonal de las células plasmáticas monotípicas en la sialadenitis autoinmune, se ha confirmado mediante estudios sobre el reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas (262,355). Con todo, es necesario mencionar que la evidencia de monoclonalidad no representa necesariamente la existencia de malignidad linfoide. Varios estudios demuestran la presencia de una expansión oligoclonal de linfocitos B en lesiones de las glándulas salivales menores de pacientes con SS sin evolución a linfoma. Pablos et al (356) estudiaron 13 pacientes con SS que presentaban expansión clonal de linfocitos B y ninguno desarrolló enfermedad linfoproliferativa durante el seguimiento. Por tanto, parece que la expansión clonal de los linfocitos B sería sólo un marcador temprano de malignidad y, por lo tanto, no apoya el uso de terapia agresiva en estos pacientes (352,357,358).

▪ **Detección del FR monoclonal.** Muchos de los pacientes con SS presentan niveles elevados de FR en suero (181). Estudios previos han mostrado que el FR monoclonal presenta idiotipos de reacción cruzada (IRC) (359,360) los cuales se clasifican en 3 grupos: *Wa* y *Po*, que incluyen el 60 y 20% del FR monoclonal, respectivamente (359) y el grupo *Bla* el cual define un subgrupo menor (360). La mayoría de los pacientes con SS expresan un ICR sobre las cadenas κ de sus moléculas de FR definido por el anticuerpo monoclonal 17-109 (258). El Ac 17109 reacciona con el FR monoclonal que pertenece a la familia del idiotipo *Wa*, y presenta regiones similares variables de la cadena ligera κ perteneciente a la cadena del subgrupo VxIIIbx-L y más específico al gen 325 humkv conservado (361) Es importante añadir que la prevalencia de linfocitos B reactivos 17109 dentro de los infiltrados de las glándulas salivales de pacientes con SS es 10 veces mayor que la de ganglios linfáticos de pacientes de la misma edad (258). Así, los defectos intrínsecos de los linfocitos B

pueden dar como resultado la selección preferencial de un gen que codifique una región variable en particular de la cadena ligera (362) y/o la alteración de diversificar este gen mediante mutaciones somáticas posteriores (363). Las alteraciones de los linfocitos T consisten en la función excesiva de los linfocitos T colaboradores o en la disfunción para expresar clonas particulares de linfocitos B. El mayor número de linfocitos B reactivos frente al MoAb 17-109 en el SS puede formar parte de una alteración generalizada en la inmunoregulación, ya que estos pacientes tienen una alta incidencia de cadenas ligeras libres (351) y paraproteínas en suero y orina (364-366) y en la mayoría de los casos, el FR monoclonal IgM en suero y los crioprecipitados expresan el epítipo asociado con la región variable VkIIIb.

▪ **Crioglobulinas monoclonales.** Las crioglobulinas mixtas son proteínas que precipitan en frío, están formadas por la IgG y el FR anti-IgG, generalmente una IgM de origen monoclonal (tipo II) o policlonal (tipo III) (367). Las crioglobulinas se han observado en una gran variedad de enfermedades, entre ellas infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias (368). Desde la publicación del primer caso de crioglobulinemia en un paciente con SS (369), se han realizado algunos estudios sobre la prevalencia y el significado clínico de las crioglobulinas en el SSp. La prevalencia de la crioglobulinemia en el SSp varía desde un 5 a un 61% (144,357,370-374). Las características de los crioprecipitados han demostrado un FR IgMκ monoclonal en la mayoría los pacientes con SS (144,193,371). Ramos et al (144) encontraron que la presencia de vasculitis leucocitoclástica cutánea, la hipocomplementemia y la infección por VHC están independientemente asociados con la presencia de crioglobulinas en el suero de pacientes con SS.

En pacientes con SS y crioglobulinemia tipo II, se ha detectado la misma cadena ligera κ en los linfocitos B de las glándulas salivales (370). Moutsopoulos et al (370)

encontraron un aumento de células que expresan las cadenas ligeras κ en los infiltrados de las glándulas salivales menores. Tzioufas et al (375) analizaron la expresión fenotípica de las células plasmáticas que infiltran las glándulas salivales menores de pacientes con SS y encontraron el predominio de células κ positivas, mientras que los pacientes sin crioglobulinas o con crioglobulinas policlonales tenían un porcentaje similar de cadenas κ y λ expresadas en las células plasmáticas (262). Es por ello que la presencia de crioglobulinemia tipo II con un FR IgM monoclonal puede considerarse como un signo temprano de selección oligoclonal/monoclonal de linfocitos B en pacientes con SS.

c) Estudios genéticos y moleculares

La evaluación de la expansión clonal de los linfocitos B es un paso preliminar importante para estudiar los eventos patobiológicos implicados en las diferentes etapas de progresión del linfoma. La valoración de la clonalidad depende de la técnica utilizada e incluye estudios de inmunofenotipado e inmunogenotipado para identificar la proliferación monoclonal de los linfocitos B en el tejido linfoide infiltrado (304).

- **Estudios de inmunofenotipado.** Las expansiones clonales se caracterizan por reordenamientos de genes idénticos que codifican las inmunoglobulinas o los receptores de linfocitos T, dando como resultado una expresión fenotípica homogénea de esos productos de genes (376). El estudio de inmunofenotipado de los linfocitos periféricos, así como de los linfocitos en los diversos tejidos (ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, etc) mediante citometría de flujo, se utiliza ampliamente en el laboratorio para el diagnóstico y la tipificación de las alteraciones linfoproliferativas. La tipificación fenotípica sobre la clonalidad de los linfocitos B implica el uso de anticuerpos

monoclonales o policlonales dirigidos contra las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas, con la utilización de antisuero específico peroxidasa conjugado para cadenas pesadas (IgM, IgA, IgG) o cadenas ligeras (λ o κ) que se aplican directamente sobre secciones de tejido para identificar poblaciones monoclonales. Se conoce bien la aparición y expresión de las distintas inmunoglobulinas durante la ontogenia de linfocitos B normales y esto permite una clara identificación de las etapas de desarrollo de linfocitos B homólogos neoplásicos (377,378). Así, todas las expansiones de linfocitos B capaces de sintetizar y expresar inmunoglobulinas pueden ser bien tipificadas por su expresión de inmunoglobulina citoplasmática o de membrana, con la característica restricción de la cadena ligera. Además, la intensidad de expresión de la inmunoglobulina de membrana se correlaciona con los niveles de diferenciación de los linfocitos B y obviamente con diferentes tipos de expansión neoplásica de los mismos. De todas formas, las diferencias entre el estudio histopatológico y el inmunofenotipado han llevado a la utilización de los estudios de inmunogenotipado.

- **Estudios de inmunogenotipado**

- **Linfocitos B.** El inmunogenotipado es la técnica más sensible para detectar los reordenamientos clonales del DNA en biopsias de tejido, por medio de técnicas de hibridación molecular que utilizan sondas específicas de DNA para las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas. El DNA se digiere *in vitro* mediante enzimas de restricción bacterianas, los fragmentos de DNA son separados por electroforesis en gel de agarosa y trasferidos a la membrana donde son expuestos a sondas de DNA específicas para las inmunoglobulinas. La membrana se seca y se realiza la autoradiografía para identificar los reordenamientos de bandas que representan las poblaciones clonales. Esta técnica puede detectar en el tejido un 1% o más de células

conteniendo el mismo reordenamiento de inmunoglobulina frente al 10% por inmunohistoquímica. El inmunogenotipado incluye el Southern blot, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR') y la hibridación *in situ* (ISH).

La evaluación molecular de la clonalidad de los linfocitos B por análisis de hibridación Southern blot representó un gran avance en el estudio de la linfomagénesis de linfocitos B. Por medio de esta técnica, se puede demostrar la presencia de poblaciones clonales antes de la aparición del proceso linfoproliferativo (299,355,379,380). Este tipo de estudio requiere una gran cantidad de tejido fresco, lo que limita su utilidad en los pacientes. Fishleder et al (355) demostraron la presencia de reordenamientos de genes de inmunoglobulinas en las lesiones de las glándulas salivales que fueron consideradas como lesiones linfoepiteliales benignas sin afección linfomatosa. Por otra parte, Bodeutsch et al (381) describieron que la evolución a gammapatía sistémica monoclonal o linfoma maligno ocurrió exclusivamente en el subgrupo de pacientes con poblaciones de células plasmáticas monotípicas, con una proporción de $\kappa:\lambda > 3$.

Recientemente, la PCR' se ha utilizado con éxito en la valoración de la clonalidad de los linfocitos B en tumores por medio de la amplificación de los reordenamientos de la región VDJ de las cadenas pesadas y cadenas ligeras (313,382,383-385).

- **Linfocitos T.** Pocos estudios se han centrado en el estudio del repertorio de linfocitos T (RCT) en pacientes con SS durante el curso de la proliferación linfoide linfocitaria B (386-388). La expansión de los linfocitos B se encuentra mantenida por una estimulación antigénica crónica producida en el microambiente local, como se ha demostrado en el modelo del *H.pylori* asociado a la proliferación linfoide gástrica de linfocitos B (288,389). Así, el estudio de la expansión clonal de linfocitos T puede ser

de gran importancia en el estudio de diferentes etapas de la proliferación linfoide de linfocitos B. Para la evaluación de la expresión del RCT, se utiliza la citometría de flujo y/o estudios de inmunquímica usando anticuerpos monoclonales (390,391).

Se han obtenido resultados diferentes en el estudio de la expansión de los linfocitos T en ciertas enfermedades autoinmunes que predisponen a la malignidad de los linfocitos B como la AR (392) pero pocos estudios se han concentrado en el SS (393,394). Las diferencias metodológicas, la existencia de una gran mayoría de linfocitos T no patológicas en el tejido lesionado, la distinta etapa de la enfermedad, el posible papel de múltiples antígenos ambientales o autoantígenos y la base genética, demuestran el por qué no se ha consensuado la existencia de las funciones del gen RCT (353,391,395,396).

1.7.1.6. Tratamiento

No existe una conducta terapéutica única para los pacientes afectos de un linfoma de bajo grado, en la mayoría de casos con linfoma MALT. Si el linfoma afecta a glándulas exocrinas y se encuentra localizado, se ha sugerido la no intervención terapéutica, con vigilancia activa de la enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se opta por aplicar tratamiento. Las opciones son muy variadas. La cirugía tiene su papel en formas localizadas si el tumor puede extirparse en su totalidad. En estos casos, la cirugía puede ser curativa, si bien el paciente puede desarrollar posteriormente un nuevo linfoma. La radioterapia se usa, en general, como tratamiento complementario si la exéresis quirúrgica no ha podido ser completa o, en ocasiones, tras la quimioterapia. Como excepción, se han de señalar los linfomas parotídeos, en los cuales la radioterapia puede ocasionar mucositis, así como una exacerbación de la xerostomía (397). La quimioterapia es el tratamiento más utilizado, tanto para las formas

diseminadas como para aquellas formas localizadas en las que la cirugía y la radioterapia son muy problemáticas (por ejemplo, los linfomas MALT pulmonares). El tipo de quimioterapia varía según los centros. Desde la monoterapia (clorambucilo o ciclofosfamida, combinados en ocasiones con prednisona), a la poliquimioterapia convencional (de tipo CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona). En los últimos años, se han utilizado terapias biológicas, como el α -interferón (por ejemplo, para los linfomas MALT de la conjuntiva ocular) ó actualmente, ciertos anticuerpos monoclonales. El más representativo de estos últimos es el anti-CD20 que ha mostrado su eficacia en los linfomas MALT gástricos y cutáneos.

El tratamiento básico de cualquier linfoma agresivo es, desde luego, la poliquimioterapia. El régimen CHOP es el tratamiento estándar, pero según las circunstancias y los factores pronósticos se pueden administrar quimioterapias más o menos agresivas. En casos seleccionados como en pacientes jóvenes con mal pronóstico, con respuesta parcial o tras una recidiva de un linfoma agresivo, se puede realizar un trasplante autólogo con promotores hematopoyéticos.

a) Estudio multicéntrico europeo de pacientes con linfoma y SS

En la serie multicéntrica europea que estudia las características de 33 pacientes con linfoma y SS (341), los pacientes con linfoma de bajo grado no recibieron tratamiento alguno, y tan sólo uno de ellos progresó a linfoma de alto grado. Los restantes 21 pacientes recibieron tratamiento, 15 con quimioterapia y el resto con radioterapia/cirugía. Se consiguió la remisión completa en 17 (81%), de los cuales 12 eran linfomas de bajo grado, y sólo la remisión parcial en 2. De los 33 pacientes, murieron un total de 9 (27%); 4 (40%) de los 10 pacientes con linfoma de grado intermedio/alto (por progresión de la enfermedad o complicaciones del tratamiento

quimioterapéutico) y 5 (23%) de los 23 pacientes con linfomas de bajo grado (sólo uno progresó a alto grado, el resto murió por causas no relacionadas con el linfoma). La supervivencia media fue de 1.8 años para los linfomas de grado intermedio/alto y de 6.33 para los de bajo grado. Finalmente se demostró que la presencia de síntomas B, el tamaño tumoral superior a 7 cm y el tipo histológico, eran factores asociados a una menor supervivencia. En otro estudio, Royer et al (261) consiguieron una remisión completa a los 5 años en 11 de los 16 pacientes, y la remisión parcial de la enfermedad en otros 3.

La localización y el tipo histológico son factores importantes a tener en cuenta en el manejo del linfoma extranodal del paciente con SS, en general, los linfomas gastrointestinales y nasofaríngeos suelen ser más agresivos que los pulmonares, oculares o salivales. La mayoría de los linfomas de glándulas salivales son de bajo grado y son localizados, con una supervivencia que alcanza el 70-80% a los 5 años y del 40-50% a los 10 años.

1.7.2. Mortalidad

El riesgo elevado en desarrollar un linfoma en pacientes con SS ha obligado a los investigadores clínicos a intentar establecer factores pronósticos (Tabla 20).

TABLA 20. Características clínicas e inmunológicas que se han relacionado con la aparición de un síndrome linfoproliferativo en el SSp

Características clínicas
Parotidomegalia
Esplenomegalia
Adenopatías
Adenopatías hiliares o mediastínicas
Nódulos pulmonares
Fiebre persistente
Características inmunológicas
Descenso de IgM en suero
Factor reumatoide negativo (después de haber sido positivo)
β_2 -microglobulina elevada en suero
Inmunoglobulinas monoclonales circulantes
CM
Idiotipos de reacción cruzada (17-109, G6, SF18/2)

En 1978, Kassan et al (233) fueron los primeros autores en describir que la existencia de linfadenopatía, esplenomegalia, parotidomegalia y exposición previa a sustancias inmunosupresoras se asociaba al desarrollo de linfoma en pacientes con SS. Han tenido que pasar más de veinte años para que estudios con un número suficiente de pacientes confirmen estos datos. Por ejemplo, en el estudio multicéntrico europeo (341), en el que 33 (27%) pacientes con linfoma y SS habían recibido tratamiento inmunosupresor previo, el 85% presentaban parotidomegalia y el 66% linfadenopatías, aunque sólo el 3% presentaban esplenomegalia. Otro estudio realizado por Valesini et al (242) confirma que la linfadenopatía y la esplenomegalia son factores clínicos predictivos del desarrollo de LNH. Datos parecidos obtuvieron Sutcliffe et al (313), quienes observaron que la historia previa de parotidomegalia y linfadenopatía predecían la evolución a linfoma. Otros estudios han detectado una mayor presencia de manifestaciones extraglandulares en los pacientes que desarrollan linfoma, por ejemplo

púrpura en extremidades inferiores, posiblemente secundaria a la existencia de crioglobulinas (233,239,241,299). Finalmente, los pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 35 años, presentan una mayor prevalencia de linfadenopatía, FR, crioglobulinas y proliferación linfoide, lo cual podría conferir a la edad de inicio del SS un importante valor pronóstico (247).

En 1971, Cummings et al (398) describieron una reducción importante de la hipergammaglobulinemia justo antes de la aparición del linfoma en pacientes con SS. Otros autores describieron reducciones en los niveles de IgM sérico o negativización del FR (399) datos que no se han confirmado en estudios posteriores. Algunos autores han descrito niveles elevados de β_2 -microglobulina (147) y del receptor soluble de la IL-2 (400) como marcadores de posible evolución a linfoma. Por último, Tzioufas et al (193) han demostrado recientemente que la presencia de CM y de ciertos idiotipos del FR monoclonal (17-109 y G6) se asocia a un riesgo mayor de desarrollar linfoma. En una serie de 103 pacientes con SS seguidos prospectivamente durante 5 años, 7 desarrollaron linfoma, y 6 de ellos (83%) tenían crioglobulinas al inicio del estudio frente a 12 (12%) de los 96 que al final no desarrollaron linfoma. Estos datos muestran que la determinación de crioglobulinas, un dato de laboratorio fácil de realizar, puede utilizarse como un factor predictivo del posible desarrollo de linfoma en pacientes con SS.

1.8. Tratamiento

1.8.1. Sequedad de mucosas

El tratamiento es sintomático, y se basa en la sustitución de las secreciones ausentes, ya que no parece existir una terapia de fondo que altere el curso evolutivo de la enfermedad. Para la xeroftalmía se deben utilizar lágrimas artificiales 4 a 6 veces al día o instilar colirios que contengan eledoisina o mucolíticos. Es útil utilizar gafas de goma con cámara cerrada para evitar la evaporación de la lágrima durante la noche. Para la xerostomía el paciente puede incrementar la ingesta de agua, o utilizar productos que simulen o estimulen la producción salival. Es aconsejable mantener en la boca, alimentos ácidos no azucarados que incrementen la secreción de saliva (caramelos ácidos, zumo de limón) y evitar los fármacos anticolinérgicos. La higiene ocular y dental es imprescindible para evitar posibles complicaciones (infecciones, caries).

En el tratamiento de la xerostomía se puede utilizar saliva artificial y los que mantengan cierta función o reserva glandular, podrán beneficiarse del uso de sialogogos N-Acetilcisteína, Bromexina y Anetholetrithione y de esta forma obtener secreción de sustancias protectoras de la mucosa oral, como enzimas y anticuerpos presentes sólo en la saliva natural (212).

Recientemente se ha evaluado la eficacia de dos fármacos antimuscarínicos, la pilocarpina y la cevimelina. La pilocarpina es un agente parasimpático-mimético, con acción agonista de los receptores muscarínicos M_3 de las glándulas salivales, con moderada acción beta-adrenérgica (M_2), que estimula la secreción glandular exocrina. Para su difusión actual en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS, han sido claves los estudios recientes de Vivino et al (213) y Papas et al (214), aleatorizados y controlados con placebo en 600 pacientes con SS, que demuestran la eficacia de la pilocarpina en el tratamiento de la xerostomía. Igualmente nuestro grupo (215) encontró una mejoría de los

síntomas de sequedad, principalmente del área orofaríngea, en el 75% de 100 pacientes con SSp tratados con Salagen® (pilocarpina). La mejoría de los síntomas fue inmediata y proporcional al incremento gradual de la dosis. Aunque la respuesta a la pilocarpina es individual y variable, la dosis utilizada es de 5 mg, 3 a 4 veces al día, siendo necesario en ocasiones, ajustar la dosis para evitar los efectos adversos. Los efectos secundarios están en relación con su acción colinérgica y pueden aparecer en el 10%-30% de los pacientes durante la primera hora tras su administración, siendo los efectos secundarios más frecuentes, la sudoración, los escalofríos o las náuseas, efectos que desaparecen al disminuir la dosis. Ante una complicación o efecto secundario grave, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa. Debe evitarse en pacientes con asma bronquial activo, iritis, glaucoma de ángulo estrecho y enfermedades cardíacas no controladas. Algunos pacientes, pueden notar también mejoría de la sequedad ocular e incluso cutánea, nasal y vaginal.

La cevimelina es un nuevo agonista muscarínico M_3 , que en trabajos experimentales ha mostrado una menor afinidad por el receptor muscarínico M_2 , presente en corazón y pulmón. Se han publicado recientemente dos estudios (216,217) con el mismo diseño (aleatorizados, doble ciego) que comparan diversas dosis de cevimelina con la administración de placebo. La dosis mejor tolerada fue de una cápsula de 30 mg cada 8 horas. Esta dosificación provoca menor sudoración (16-18%) que la pilocarpina utilizada en comprimidos a dosis de 5 mg cada 6 horas, pero una mayor frecuencia de náuseas (16-21%) o diarrea (14-16%). Las contraindicaciones son las mismas que para la pilocarpina. Para el tratamiento de las complicaciones graves, se debe usar atropina de igual forma.

Respecto a la sequedad de otras mucosas, la xerosis cutánea mejora con el uso de cremas hidratantes y se recomienda utilizar protectores labiales. Respecto a la sequedad

vaginal, debe vigilarse la aparición de infecciones como la candidiasis, tratar la dispareunia con cremas lubricantes y, en mujeres postmenopáusicas, utilizar corticoides tópicos.

1.8.2. Afección extraglandular

El arsenal terapéutico que se dispone para el tratamiento de las manifestaciones extraglandulares del SS es muy similar al utilizado en otras enfermedades autoinmunes como el LES, y se basa en la utilización de antiinflamatorios y antipalúdicos para el tratamiento de la afección articular y general, y el uso de corticoides e inmunosupresores para el tratamiento de las manifestaciones viscerales (218). El tratamiento con corticoides o inmunosupresores no ha demostrado ser útil para evitar la progresión del SS. Su empleo estaría solamente justificado en aquellos casos graves de afección sistémica en la que predominan los fenómenos vasculíticos y neurológicos, miopatías inflamatorias y en las fases iniciales de afección renal o pulmonar. En afección grave (GMN proliferativa, alveolitis, polineuropatía progresiva, úlceras o isquemia cutánea) se deben utilizar fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida en "bolus" endovenosos o las gammaglobulinas. La hidroxiclороquina se ha utilizado con buenos resultados en la afección articular de los pacientes con SS. Recientes estudios han analizado otros fármacos. En una pequeña serie de 16 pacientes con SS se ha analizado el efecto del infliximab, aunque el diseño del estudio y el escaso número de pacientes incluidos obligan a una interpretación cautelosa (219). Otros trabajos han analizado el posible papel del interferón (220), la zidovudina (221), la azatioprina (222) o la 2-cloro-2'-deoxiadenosina (223).

2. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON SSP

En estos últimos 10 años se ha producido un creciente interés en el estudio de la enfermedad cardiovascular y los factores metabólicos en enfermedades autoinmunes y reumatológicas como el LES y la AR, interés que no ha aparecido en el SS primario hasta 2005 a pesar de evidencias en estudios anteriores. Y es que el significado clínico de determinados factores de riesgo cardiovascular en el SSP ha sido poco estudiado, aunque existen publicaciones que datan de los años 70 que relacionan el síndrome seco con dislipemia y diabetes mellitus.

Los primeros estudios del llamado “pseudo síndrome de Sjögren” en pacientes con hiperlipidemia o hiperlipoproteinemia datan de 1970 (398,399), mientras que la relación entre el SS y la diabetes se apoya tanto en estudios experimentales (los ratones diabéticos no obesos son un modelo murino de la diabetes que además desarrollan una enfermedad exocrina similar al SS humano) y estudio clínicos (se ha descrito una elevada frecuencia de síndrome seco en pacientes con diabetes) (400-402). A finales de 2005, dos estudios de casos y controles analizaron el significado clínico de las alteraciones cardiovasculares y metabólicas en series pequeñas de pacientes con SS primario. Lodde (403) y col describieron un perfil lipídico distinto en pacientes con SS primario, mientras que Vaudo (404) y col encontraron un elevado índice de aterosclerosis subclínica por ecografía femoral y carotídea en mujeres con SS.

Un trabajo previo de nuestro grupo analizó los principales marcadores metabólicos séricos (colesterol total, triglicéridos, glucemia basal y ácido úrico) en una larga serie de pacientes con SS primario, mostrando una estrecha asociación entre la presencia de dislipemia, diabetes e hiperuricemia y las principales características demográficas, clínicas e inmunológicas del SS (405). Estudios recientes han corroborado la influencia de las alteraciones metabólicas en la expresión del SS, mostrando una correlación

inversa entre los marcadores inmunológicos y los niveles de colesterol y lipoproteínas de alta densidad (HDL) datos que sugieren que la asociación entre las alteraciones metabólicas y el SS primario puede ser más estrecha de lo que previamente se creía (403,404).

La estrecha relación entre algunos factores de riesgo cardiovascular y la expresión del SS plantea diversas preguntas en relación con la clasificación, pronóstico y manejo terapéutico del paciente con SS primario. La primera pregunta que surge es si el paciente con SS y alteraciones metabólicas tiene un verdadero SS primario o una enfermedad metabólica que simula un SS primario. En este estudio se demostró que los actuales criterios clasificatorios del 2002 no son capaces de diferenciar entre los pacientes con SS primario con y sin alteraciones metabólicas, lo que sugiere una estrecha relación entre autoinmunidad y factores metabólicos (405). Estos pacientes podrían formar un subgrupo dentro de la heterogeneidad clínica del SS primario con mecanismos etiopatogénicos específicos. Así, se puede hipotetizar que el propio SS sea el causante de un perfil metabólico alterado como resultado de la persistente inflamación crónica o bien que los pacientes con SS primario presenten ciertas alteraciones genéticas que los predisponga al desarrollo de alteraciones metabólicas. Estos resultados sugieren posibles futuras líneas de investigación sobre la asociación entre autoinmunidad y alteraciones metabólicas en el SS primario. El papel etiopatogénico de la resistencia a la insulina en el desarrollo de alteraciones metabólicas en los pacientes con SS primario puede ser una línea de investigación potencial con mecanismo que se está actualmente investigando en otras enfermedades autoinmunes como el LES o la artritis reumatoide.

Otra posible cuestión a analizar es el impacto que puedan tener la presencia de un perfil metabólico alterado en el paciente con SS primario sobre el desarrollo de ateromatosis y

enfermedad cardiovascular. Recientemente Vaudo y col (404) encontraron aterosclerosis carotídea subclínica en casi la mitad de una serie pequeña de pacientes con SS primario, sugiriendo la existencia de una mayor frecuencia de ateromatosis al igual que ocurre en el LES. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el exceso de mortalidad de los pacientes con SS primario no se relaciona con la aparición de enfermedad cardiovascular y plantea dudas sobre el posible impacto de las alteraciones metabólicas en la supervivencia del SS primario (406,407).

Finalmente, la posibilidad de modificar la expresión clínica e inmunológica del SS primario a través de un estricto control de parámetros metabólicos es una hipótesis muy atractiva que ya ha sido demostrado en modelos murinos de SS (408). Algunos fármacos usados en pacientes con síndrome metabólico podrían tener un papel importante como futuros tratamientos en el SS primario, tales como las tiazolidenodionas, la metformina, los antioxidantes y, sobre todo, las estatinas (409). Las estatinas tienen un efecto pleiotrópico independiente de su efecto reductor de lípidos, como agentes antiinflamatorios e inmunomoduladores (410,411), lo que sugiere un papel prometedor para esta molécula en el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y alteraciones metabólicas coexistentes (412).

No cabe duda que las alteraciones metabólicas y cardiovasculares deben tenerse en cuenta en el manejo del paciente con SS primario y en futuras líneas de investigación centradas en estudiar la etiopatogenia de esta enfermedad autoinmune sistémica. No obstante, la existencia hasta la fecha de sólo 3 estudios al respecto indica con claridad que el estudio de la convergencia entre las enfermedades cardiovascular y autoinmune en el SSp es un campo de la investigación clínica completamente novedoso y prometedor.

HIPÓTESIS

En la última década ha aparecido un interés creciente por la implicación etiopatogénica y clínica de la enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo en diversas enfermedades autoinmunes y reumatológicas. Los principales avances se han producido en el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, con especial interés en la denominada “enfermedad ateromatosa acelerada”.

A pesar de que desde hace más de 30 años se ha relacionado el síndrome de Sjögren (SS) con diversos factores de riesgo cardiovascular como hiperlipidemia o la diabetes mellitus (incluyendo la existencia de un modelo murino experimental de diabetes que también se utiliza como modelo de Sjögren ya que desarrolla una enfermedad exocrina similar al SS humano), hasta ahora los estudios sobre el impacto del riesgo cardiovascular en esta enfermedad eran testimoniales. Así, hace tan solo 3 años que se publican los dos primeros estudios en pequeñas series de pacientes con SS, que sugieren la existencia de una mayor frecuencia de alteraciones en el perfil lipídico y de una mayor frecuencia de ateromatosis carotídea en el SS respecto a un grupo control sin enfermedad autoinmune.

Por tanto y debido a que el significado clínico de los factores de riesgo y la enfermedad cardiovascular en el SSp ha sido poco estudiado (sólo dos estudios y en series de menos de 50 pacientes), nuestro proyecto de investigación se basa en la realización de un estudio de casos y controles en más de 1000 pacientes, con el fin de disponer de la suficiente “n” para que los resultados obtenidos tengan la significación estadística necesaria para establecer conclusiones sólidas. Para ello y basándonos en la experiencia clínica acumulada en el servicio de EAS del Hospital Clínic sobre la investigación clínica en SS, vamos a evaluar el cumplimiento de la siguiente hipótesis (o bien de la hipótesis alternativa) que pretendemos demostrar mediante el análisis sistemático de la cohorte de pacientes:

a) Hipótesis a validar: Existe una estrecha relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el SS y, por tanto, una estrecha relación entre autoinmunidad y factores metabólicos, con la consecuente mayor frecuencia de ateromatosis subclínica al igual que ocurre en otras enfermedades autoinmunes similares como el LES.

b) Hipótesis alternativa: La relación entre riesgo cardiovascular y SS es diferente a la descrita en el LES, con un impacto muy inferior de los factores autoinmunes relacionados con la actividad de la enfermedad y del uso de corticoides. Caso de existir asociación, estaría mucho más relacionada con la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes de mediana edad (tal como ocurre con la población general) que no con el mero hecho de padecer la enfermedad autoinmune sistémica en sí.

OBJETIVOS

-
1. Analizar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en dicha población
 2. Evaluar la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica en diversos territorios (carotídeo, cardíaco, renal y cerebral).
 3. Estudiar la incidencia de eventos cardiovasculares en la cohorte de pacientes con SSp.
 4. Analizar las diferencias en el perfil epidemiológico, clínico e inmunológico de los pacientes con SSp de acuerdo a la presencia o ausencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular.
 5. Comparar el perfil cardiovascular de los pacientes con SSp con un población control apareada por edad y sexo de pacientes sin enfermedad autoinmune.
 6. Conocer la supervivencia de la cohorte de pacientes con SSp y el impacto de la enfermedad cardiovascular en las principales causas de morbilidad y mortalidad.

METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal y descriptivo de una cohorte de pacientes con SSp

2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

a) *Población a estudio:*

Se ha analizado una cohorte de pacientes diagnosticados de manera consecutiva de SSp en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1980 al 31 de Julio de 2008 (28 años).

b) *Criterios de inclusión:*

Los pacientes fueron diagnosticado de SS primario de acuerdo al juicio clínico del equipo médico del Servicio, basado en el cumplimiento de al menos cuatro de los seis criterios clasificatorios del año 1993 (413) con la presencia obligada del criterio 5 (biopsia) y/o 6 (autoanticuerpos) (414).

TABLA 21. Criterios para la clasificación del SSp (Ref. 88)

Síntomas subjetivos de sequedad
1. <i>Síntomas oculares</i>
2. <i>Síntomas orales</i>
Signos objetivos de sequedad
3. <i>Resultado positivo de al menos una de las siguientes pruebas:</i> - Test de Shirmer <5 mm en 5 minutos - Rosa de Bengala >4 según la escala de Van Bijsterveld
4. <i>Resultado positivo de al menos una de las 3 siguientes pruebas:</i> - Gammagrafía salival (+) - Sialografía parotídea (+) - Flujo salival no estimulado <1,5 mL en 15 minutos
5. Datos histopatológicos
<i>Uno o más focos en la biopsia de glándula salival menor (50 o más células mononucleares)</i>
6. Datos inmunológicos
<i>Presencia en suero de al menos uno de los siguientes anticuerpos:</i> - Anti-Ro/SSA o anti-La/SSB - ANA -FR

Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios (criterios Europeos de 1993). Para los nuevos criterios de consenso Americano-Europeos de 2002, es obligatoria la inclusión de la biopsia salival o de los anticuerpos anti-Ro/La en los 4 criterios necesarios

c) Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados de otras enfermedades autoinmunes sistémicas
- Enfermedades que cursan con síndrome seco (infecciones como VHC ó VIH, procesos infiltrativos como la amiloidosis ó sarcoidosis, procesos linfoproliferativos...).
- Pacientes con un seguimiento inferior a 1 año
- Aquellos pacientes que no tuviesen suficientes datos en la historia para determinar sus antecedentes de riesgo vascular.

d) Grupos control:

d.1) Población control para el estudio de los FRCV: Se seleccionaron pacientes sin enfermedad autoinmune apareados por edad y sexo en proporción 1:1, visitados consecutivamente en el Centro de Atención Primaria Les Corts (Barcelona)

d.2) Población control para el estudio de la ateromatosis carotídea: se han incluido como grupos controles: un grupo formado por 78 pacientes con LES y otro de 40 pacientes sin enfermedad autoinmune sistémica a los que se practicó consecutivamente una ecografía de troncos supraaórticos entre los años 2000 y 2008.

3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.

3.1. Demográficas.

- Género (cualitativa dicotómica M/V)
- Edad al diagnóstico de SS (cuantitativa, en años): de acuerdo con la fecha en la que se objetivó en el Servicio el cumplimiento de al menos 4 de los criterios clasificatorios de 1993.

-
- Tiempo de evolución del SS (cuantitativa, en meses): tiempo transcurrido desde la fecha de cumplimiento de criterios hasta la fecha de último control hospitalario.

3.2. Manifestaciones glandulares.

- Xerostomía (cualitativa dicotómica sí/no): definida de acuerdo con los criterios clasificatorios (413)
- Xeroftalmia (cualitativa dicotómica sí/no): definida de acuerdo con los criterios clasificatorios (413)
- Parotidomegalia

3.3. Manifestaciones extraglandulares.

Variables dicotómicas (presencia /ausencia) acumuladas durante la evolución de la enfermedad. En todas ellas fue descartada de forma razonable su relación con otros procesos no relacionados directamente con el SSp (infecciones, tumores, enfermedades degenerativas...).

- a) Afectación articular:** definida como la existencia de artralgiás o artritis, generalmente poliarticulares, no erosivas y simétricas.
- b) Vasculitis:** se incluyen púrpura y cualquier lesión cutánea con demostración histológica de vasculitis.
- c) Afectación pulmonar intersticial:** definida como la existencia de patología en el intersticio constatada por la presencia de clínica y la existencia de alteraciones en las pruebas de función respiratoria (patrón restrictivo) y/o alteración en estudios radiológicos (Radiología simple, TAC de alta definición...)

d) Gastritis crónica: demostrada por la existencia de lesiones en mucosas en la endoscopia.

e) Afectación pancreática: se incluye la existencia de insuficiencia pancreática exocrina, vasculitis pancreática, o episodios repetidos de pancreatitis aguda alitiásica.

f) Afectación hepática autoinmune: se incluye tanto la cirrosis biliar primaria como la hepatitis autoinmune.

g) Serositis: definida por la existencia de derrame pleural y/o pericarditis.

h) Afectación renal: definida por la existencia de patología tubulointersticial (acidosis tubular renal, nefritis intersticial) y/o glomerulonefritis.

i) Afectación del SNP: incluye la presencia de polineuropatía y mononeuritis múltiple objetivadas por estudio electromiográfico. Se han excluido las neuropatías compresivas, como el túnel carpiano.

j) Afectación del SNC: incluye desde formas asintomáticas con hallazgo exclusivo de lesiones desmielinizantes en sustancia blanca, a formas de afectación focal o difusa cerebral, de médula espinal o epilepsia

k) Afectación tiroidea: incluye la enfermedad tiroidea de etiología autoinmune.

3.4. Datos de laboratorio:

- **Leucopenia:** recuento de leucocitos inferiores a 4000 en al menos dos determinaciones analíticas separadas como mínimo 3 meses, de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio de Hematología del Hospital Clinic (valores de normalidad $4.00-11.00 \times 10^9 /L$), no relacionada con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, procesos linfoproliferativos, infecciones, déficits nutricionales...

-
- **Trombopenia:** recuento de plaquetas inferior a 100000 mm³ en al menos dos determinaciones analíticas separadas como mínimo 3 meses, de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio de Hematología del Hospital Clinic (valores de normalidad 150-400 x10⁹/L), no relacionada con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, procesos linfoproliferativos, infecciones, déficits nutricionales...
 - **Anemia normocítica normocrómica:** recuento de Hemoglobina por debajo de 110 gr/L en al menos dos determinaciones analíticas separadas como mínimo 3 meses, de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio de Hematología del Hospital (valores de normalidad 120-170gr/L), no relacionada con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, procesos linfoproliferativos, infecciones, déficits nutricionales...
 - **PCR :** Se consideró como patológico un valor de PCR por encima de 2mg/dl, en al menos dos determinaciones analíticas separadas como mínimo 3 meses, de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio de Bioquímica del Hospital Clinic i Provincial, con valores de normalidad (0.00-0.80 mg/dL). Para ello se tomó como medida el mayor valor de PCR, habiéndose descartado la existencia de infecciones o procesos agudos concomitantes (Infarto agudo de miocardio, Insuficiencia cardíaca, Edema agudo de pulmón, enfermedad tromboembólica,...)
 - **VSG:** Se consideró como valor patológico, los valores de VSG por encima de 50., en al menos dos determinaciones analíticas separadas como mínimo 3 meses ,de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio de Hematología del Hospital Clinic (valores de normalidad 1-15 mm/h), habiéndose descartado la existencia de infecciones o procesos agudos concomitantes (Infarto agudo de

miocardio, Insuficiencia cardíaca, Edema agudo de pulmón, enfermedad tromboembólica,...) .

3.5. Inmunología

Variables dicotómicas acumuladas durante el seguimiento. Se consideró positiva la presencia de al menos dos determinaciones positivas separadas por un periodo de al menos 3 meses.

- Anticuerpos antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2. (+ > ó = 1/40)
- Anticuerpos anti-DNA nativo por radioinmunoensayo o ELISA (valores superiores a 20 UI/L se consideraban positivos)
- Niveles de complemento (C3, C4 y CH50) por nefelometría (se consideraban positivos cifras de C3 < 0.820 g/L, C4<0.110 g/L y CH50<34 U/ml).
- Anticuerpos anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Sm y anti-RNP por ELISA, inmunotransferencia o inmunoensayo lineal (LIA).
- Anticoagulante lúpico.
- Anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM) por ELISA.
- Crioglobulinas
- Factor Reumatoide por nefelometría (se consideró + FR >15 UI/mL)
- Inmunoelectroforesis.

3.6. Tratamiento.

Se recogieron las siguientes variables respecto al tratamiento (haber recibido el fármaco al menos 3 meses consecutivos durante el tiempo de evolución de su enfermedad):

-
- Antipalúdicos, bien sea cloroquina o hidroxicloroquina (cualitativa dicotómica, sí/no)
 - Corticoides orales (cualitativa dicotómica, sí/no).
 - Inmunodepresores (cualitativa dicotómica sí/no), incluyendo azatioprina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina y/o micofenolato de mofetilo.

3.7. Evaluación cardiovascular:

3.7.1. Factores de riesgo cardiovascular.

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de la presencia de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, Diabetes Mellitus, Dislipemia, Obesidad, Edad). Dichas variables fueron definidas siguiendo los criterios clasificatorios de las Guías de la *European Society de Hipertensión* (ESH) publicadas en 2007. (415)

- **Edad:** Se consideró como factor de riesgo una edad superior a 55 años en varones y en mujeres, edad superior a 65 años. Se tomó como valor de referencia la edad al cumplimiento de los criterios de SSp.
- **HTA:** definida como la presencia tras tres determinaciones de presión arterial en la consulta de una presión arterial sistólica media mayores o iguales a 140 milímetros de mercurio o bien una presión arterial diastólica media mayor o igual a 90 milímetros de mercurio.
- **Diabetes Mellitus:** Definida por la presencia de dos determinaciones de glicemia basal en ayunas ambas superiores a los 126 mg/dl, o síntomas de diabetes junto a una glicemia plasmática casual mayor o igual a 200 mg/dl en cualquier momento del día o una glicemia mayor o igual a 200 mg/dl después de una prueba de sobrecarga oral de glucosa.

-
- **Hipercolesterolemia:** definida por la presencia de dos determinaciones consecutivas de colesterol total plasmático mayor o igual a 250 mg/dl
 - **Hipertrigliceridemia:** definida por la presencia de dos determinaciones consecutivas de triglicéridos mayor o igual a 150 mg/dl.
 - **Dislipemia por HDL-c:** definida por la presencia de cifras de HDL < 40 mg/dl en varones y < 45 mg/dl en mujeres.
 - **Dislipemia por LDL-c:** definida por la presencia de cifras de LDL > 160 mg/dl
 - **Obesidad:** definida por la presencia de un IMC (peso en Kg/ estatura en m²) > 30. y/o circunferencia abdominal > 88 en mujeres y > 102 en hombres.
 - **Síndrome metabólico:** Cumplimiento de los criterios propuestos por la ATP-III (2001) (asociación de al menos 3 de los siguientes factores de RCV: HTA, obesidad central, intolerancia a la glucosa, dislipemia por HDL-c y triglicéridos elevados). (499-501)

3.7.2. Lesión orgánica subclínica (LOS):

Definida de acuerdo a las guías europeas de HTA del 2007 (415):

- **Enfermedad renal crónica:** definida como la existencia mantenida de parámetros de daño renal (por un FG o aclaramiento de creatinina estimados < 60 ml/min/1,73 m², independientemente de la causa).
- **Hipertrofia ventrículo izquierdo (HVI):** definida por la existencia de HVI en ecocardiograma (índice masa de VI en varones > 125 g/m², mujeres > 110g/m²).
- **Lesión de Sustancia Blanca del SNC:** Definidas como la existencia en un TAC/ RMN cerebral de lesiones difusas de la sustancia blanca localizadas a

nivel periventricular o subcortical que son sugestivas de etiología isquémica de pequeño vaso.

- **Ateromatosis carotídea:** definidas por la existencia por eco doppler carotídea, de un grosor íntima-media carotídeo mayor de 0,9 y/o la presencia de al menos una placa de ateroma.

Estudio de enfermedad vascular carotídea: ecografía carotídea

Se utilizó un escáner de Toshiba (Power Vision) con un transductor Doppler dúplex multifrecuencia de 7.5-10 MHz para la imagen en tiempo real. Para el estudio doppler se utilizó un transductor lineal de alta resolución de 3,75 MHz. Los vasos carotídeos se estudiaron con ecografía en tiempo real y Doppler color mediante secciones longitudinales y transversales con rotación de la cabeza 45° hacia el lado contralateral al explorado y con el cuello en situación neutra y en dirección anteroposterior ([ver figura 2](#)). Se examinaron tres segmentos predeterminados de las arterias de ambos lados:

La arteria carótida común (1 cm proximal a la bifurcación), bifurcación carotídea y arteria carótida interna (1-2 cm distal a la salida).

Para cada estudio se evaluaron los siguientes parámetros: (1) El grosor de la intima-media (GIM) en todos los territorios. (2) La presencia de la placa, que se define como aumento focal o difuso del espesor de la pared de 1,2 mm o más. La placa incluye el análisis de la ubicación, el número y la altura máxima.

Se realizó ecografía carotídea en un total de 74 pacientes visitados de forma consecutiva en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de julio de 2008.



Fig 5. Posición del transductor para la realización de ecografía carotídea

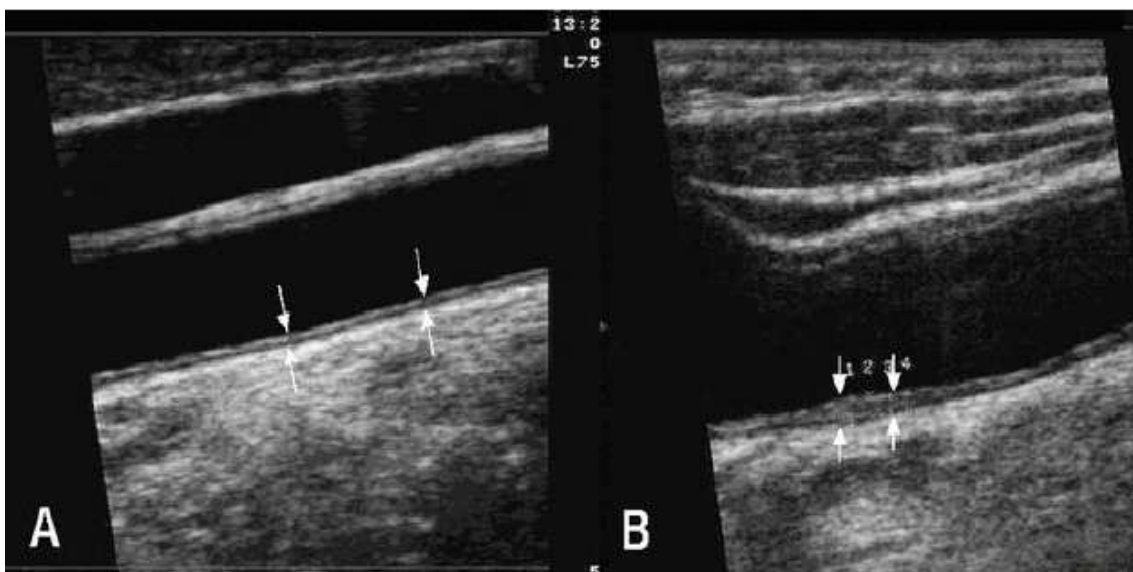


Fig 6. Grosor íntima-media (GIM). A GIM normal; B GIM aumentado

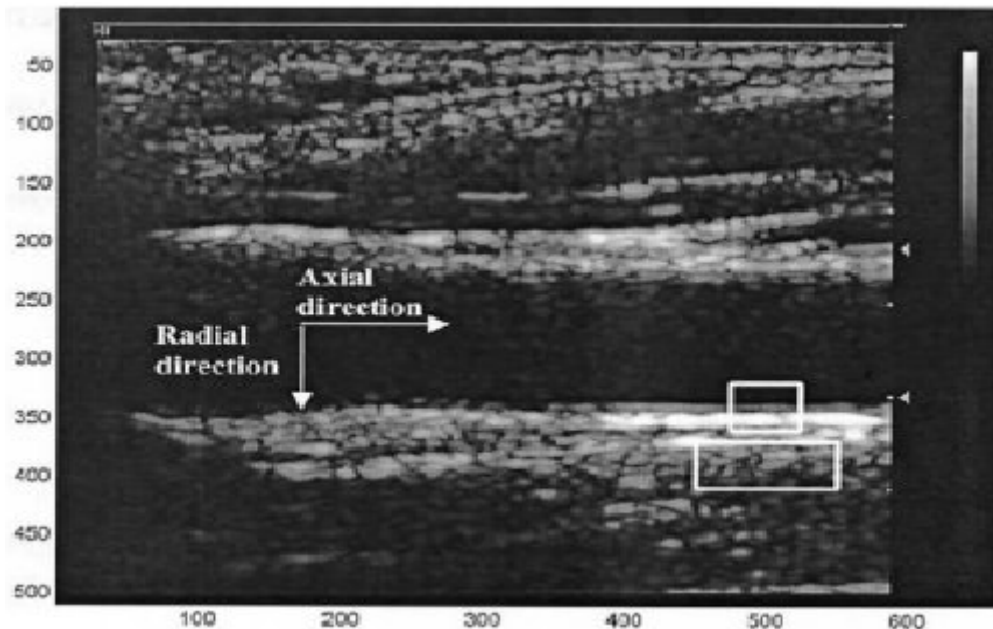


Fig 7. Placa de ateroma en estudio ecográfico carotídeo

3.7.3. Enfermedad cardiovascular (ECV):

Variable dicotómica (si/no) que incluye el desarrollo de los siguientes procesos durante la evolución. También se recogió la fecha de diagnóstico del primer evento, para definir la variable cuantitativa tiempo de aparición de la ECV.

- **Cardiopatía isquémica:** angina y/o infarto de miocardio (IAM),
- **Enfermedad cerebrovascular:** accidente isquémico cerebral transitorio (AIT) o cerebrovascular establecido (AVC), isquémico o hemorrágico, definidos como déficit neurológico focal con recuperación completa en menos de 24 horas en el caso del AIT o como déficit permanente en el caso del AVC diagnosticados a través de pruebas de imagen (tomografía axial computarizada cerebral o resonancia magnética).
- **Enfermedad vascular :** Arteriopatía periférica

3.7.4. Cálculo del riesgo cardiovascular total:

Se estimó el RCV total en el momento final del seguimiento, de acuerdo a las Guías Europeas de manejo de la HTA del 2007 (415). Los pacientes fueron clasificados en base a los factores de riesgo existentes, presencia de lesión orgánica subclínica (LOS) y el desarrollo de enfermedad cardiovascular clínica. Las categorías aluden al riesgo a los 10 años de presentar un episodio CV mortal o no mortal. El término añadido indica que, en todas las categorías, el riesgo es mayor que el riesgo medio.

Se establecieron los siguientes grupos:

- **Riesgo normal (0):** Aquellos pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo cardiovascular.
- **Riesgo añadido bajo (1):** aquellos que presentaban 1 ó 2 factores de RCV sin incluir HTA ni DM
- **Riesgo añadido moderado (2):** Aquellos que presentaban 3 factores de riesgo cardiovascular sin considerar la DM
- **Riesgo añadido alto (3):** Aquellos que presentaban DM, síndrome metabólico o existencia de LOS
- **Riesgo añadido muy alto (4):** Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (desarrollo de eventos clínicos).

3.8. Evolución

3.8.1. Aparición de infecciones.

Variable dicotómica definida como la aparición durante la evolución del SSp de al menos un proceso infeccioso que precisó visita hospitalaria

3.8.2. Desarrollo de neoplasias.

Variable dicotómica definida como la aparición de neoplasia durante su evolución, incluyendo fecha de diagnóstico y tipo de neoplasia.

3.8.3. Mortalidad.

Se recogió de forma retrospectiva la fecha de la muerte y causa.

Para los análisis de supervivencia se evaluó el tiempo de seguimiento del SS en meses, tomando como fecha de inicio aquella en la que se cumplieron los criterios clasificatorios y como fecha final la fecha del último control (ver definición a continuación).

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos fueron incluidos en una hoja de recogida de datos utilizando el programa informático Excel, base de datos que después fue exportada al programa estadístico SPSS versión 14.0.

4.1. Análisis de variables cualitativas.

Para el análisis univariante se utilizó la prueba de chi-cuadrado convencional y la prueba exacta de Fisher, tomando como significación estadística un valor de p inferior a 0,05.

Para el análisis multivariante, se realizó una primera aproximación univariante que evaluó la asociación de las principales variables dicotómicas con las principales manifestaciones. Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables que mostraron significación estadística $> 0,05$, variables que se introdujeron en un modelo

de regresión logística multivariante ajustado por variables epidemiológicas (edad, sexo, tiempo de evolución)

4.2. Análisis de variables cuantitativas.

Los resultados de las variables continuas están expresados como media y error típico de la media (SEM). Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de t de *Student* en muestras del suficiente tamaño y varianzas similares; en otras muestras, se utilizaron pruebas no paramétricas (prueba de la U de *Mann-Whitney*).

4.3. Identificación de factores pronóstico.

a) *Aparición de eventos.*

Se realizó una primera aproximación univariante que evaluó la asociación de las variables con la aparición de eventos. Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables que mostraron significación estadística $> 0,05$, variables que se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariante de Cox de acuerdo a las siguientes características:

- Aparición del evento: sí (caso censurado) / no
- Tiempo hasta aparición del evento (en los casos censurados) o hasta el último control (en los no censurados).
- Método de introducción de las variables: atrás condicional.
- Modelo ajustado ajuste por variables epidemiológicas (edad, sexo, tiempo de evolución)

Para estas variables se dibujaron las curvas de supervivencia según el método de *Kaplan-Meier*, y se compararon mediante las pruebas estadísticas *log-rank* y *Breslow*.

b) *Supervivencia.*

Se realizó una primera aproximación univariante que evaluó la asociación de las variables con la supervivencia. Para el análisis multivariante se seleccionaron aquellas variables que mostraron significación estadística $> 0,05$, variables que se introdujeron en un modelo de regresión logística multivariante de Cox de acuerdo a las siguientes características:

- Aparición del evento: sí (caso censurado) / no
- Tiempo hasta aparición del evento (en los casos censurados) o hasta el último control (en los no censurados).
- Método de introducción de las variables: atrás condicional.
- Modelo ajustado por variables epidemiológicas (edad, sexo, tiempo de evolución)

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA SERIE.

1.1.- Epidemiología general de la serie.

Se han incluido un total de 505 pacientes con SSp que cumplían los criterios de inclusión. Cuatrocientas setenta eran mujeres (93%) y 35 hombres (7%), con una edad media al diagnóstico de SSp de $57\pm 14,7$ años y un rango situado entre los 15 y los 88 años. La gran mayoría de pacientes (98%) eran de etnia caucasiana, 10 (2%) pacientes procedían de países latinoamericanos y 1 paciente (0.2%) de África.

1.2.- Presentación clínica del SSp

1.2.1 Manifestaciones glandulares:

Cuatrocientos noventa y cinco (98%) pacientes presentaban xerostomía, 491 (97%) xeroftalmía, 98 (19%) parotidomegalia, 436/455 (96%) alteraciones en las pruebas diagnósticas oculares (prueba de Schirmer y/o tinción rosa Bengala), 356/403 (88%) gammagrafía parotídea patológica (416) y 156/203 (77%) una biopsia de glándulas salivales que mostraba infiltración linfocitaria grado 3 ó 4 de la clasificación de Chisholm y Mason. (417)

1.2.2 Manifestaciones extraglandulares:

Las principales manifestaciones extraglandulares fueron artralgias en 269 (53%), tiroiditis en 124 (25%), artritis en 84 pacientes (17%), fenómeno de Raynaud en 81 (16%), neuropatía periférica en 46 (9%), fiebre en 45 (9%), afectación hepática autoinmune en 43 (8%) vasculitis en 42 (8%), afectación pulmonar intersticial en 37 (7%), afectación del SNC en 35 (7%), serositis en 15 (3%), afectación renal en 15 (3%), afectación de pares craneales en 12 (2%), gastritis crónica en 11 (2%) y pancreatitis en 8 (2%).

1.3.- Alteraciones analíticas

Ciento noventa y cuatro pacientes (38%) presentaban citopenia: 145 pacientes (29%) anemia, incluyendo 2 pacientes que presentaron anemia hemolítica autoinmune y un paciente con déficit de 6-glucosa-fosfato deshidrogenasa, 81 pacientes (16%) leucopenia, incluyendo una paciente que presentó neutropenia grave, y 25 pacientes (5%) trombopenia, incluyendo 2 pacientes con trombopenia grave (<30000/mm³).

1.4.- Manifestaciones inmunológicas.

Los principales hallazgos inmunológicos acumulados desde el diagnóstico de SSp incluían ANA en 421/503 (84%) pacientes, anti-músculo liso 292/485 (60%), FR en 24/498 (43%), anti-Ro/SS-A en 172/503 (34%), anti-La/SS-B en 128/503 (25%), anti-célula parietal en 119/364 (25%), antiperoxidasa tisular en 66/281 (23%), antitiroglobulina en 37/278 (13%), disminución de C3 en 58/483 (12%), disminución de C4 en 46/481 (10%), anticoagulante lúpico en 23/258 (9%), anticardiolipina IgG en 22/255 (9%), crioglobulinemia en 34/425 (8%), AMA en 28/423 (6%), anti-DNA en 24/472 (5%), anticardiolipina IgM 14/241(5%), anti-RNP en 10/433 (2%) y ANCA en 4/175 (2%).

2. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRINCIPALES SUBGRUPOS

2.1. Cumplimiento de los distintos criterios clasificatorios:

2.1.1.- Comparación de pacientes según el cumplimiento de criterios (1993 vs 2002).

Epidemiológicamente, los pacientes que cumplían los criterios de 2002 eran más jóvenes (55.03 vs 59.67 años, $p < 0.001$) y tenían un mayor tiempo de seguimiento ($94,31 \pm 4,11$ vs $80,15 \pm 3,53$, $p = 0.002$), en comparación con los que cumplían sólo los de 1993. Clínicamente, no existían diferencias en cuanto a la prevalencia de los primeros cuatro criterios clasificatorios (xerostomía, xeroftalmía, pruebas oculares alteradas y gammagrafía parotídea), aunque los pacientes que cumplían los criterios de 1993 tenían una menor frecuencia de parotidomegalia (13% vs 24%, $p = 0.001$). Con respecto a las manifestaciones sistémicas, los pacientes que cumplían los criterios de 1993 presentaban una menor frecuencia de fiebre (6% vs 11%, $p = 0.001$), artritis (13% vs 24%, $p = 0.001$), vasculitis (5% vs 10%, $p = 0.030$), neuropatía periférica (5% vs 13%, $p = 0.001$) y neuropatía craneal (0.5% vs 4%, $p = 0.010$) en comparación con los que cumplían los del 2002. Con respecto a los resultados de laboratorio, los pacientes que cumplían los criterios de 1993 tuvieron una menor frecuencia de VSG elevada (16% vs 30%, $p < 0.001$), anemia (21% vs 36%, $p < 0.001$), leucopenia (12% vs 19%, $p = 0.023$), hipergammaglobulinemia (2% vs 14%, $p < 0.001$), FR positivo (29% vs 54%, $p < 0.001$), y valores más bajos de IgG (11.35 ± 0.33 vs 15.58 ± 0.53 , $p < 0.001$) y de IgA (2.38 ± 0.10 vs 2.83 ± 0.11 , $p = 0.003$), en comparación con los pacientes que cumplían los del 2002. El análisis multivariado mostró como variables independientes la edad ($p < 0.001$), parotidomegalia ($p = 0.010$) y la neuropatía periférica ($p = 0.002$) (**Tablas 22a y 22b**).

Durante el seguimiento, los pacientes que cumplían los criterios de clasificación de 1993 recibieron con menos frecuencia tratamiento con corticoides (26% vs 41%, $p < 0.001$), antimaláricos (12% vs 23%, $p = 0.001$) e inmunodepresores (6% vs 13%) que los que cumplían los criterios del 2002. No existieron diferencias significativas en cuanto al desarrollo de linfoma B en ambos grupos durante su seguimiento.

TABLA 22a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp (criterios 2002 vs 1993)

	CRITERIOS 2002 N= 286	CRITERIOS 1993 N = 219	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	270 (94%)	200 (91%)	0.120
Edad cumplimiento criterios – años- (media \pm SEM)	55,03 \pm 0.92	59,58 \pm 0.90	<0.001 (p<0.001)
Tiempo de seguimiento– meses- (media \pm SEM)	94,31 \pm 4,11	80,15 \pm 3.53	0.012
Xerostomía	279 (98%)	216 (98%)	0.300
Xeroftalmía	277 (97%)	214 (98%)	0.382
Pruebas oculares positivas	250/262 (95%)	185/192 (96%)	0.404
Gammagrafía parotídea (grados III-IV)	135/213 (57%)	109/190 (63%)	0.129
Parotidomegalia	69 (24%)	29 (13%)	0.001 (p=0.010)
Fiebre	32 (11%)	13 (6%)	0.027
Artralgias	156 (54%)	113 (52%)	0.285
Artritis	56(20%)	28 (13%)	0.027
Fenómeno de Raynaud	49 (17%)	32 (15%)	0.261
Vasculitis	30(10%)	12 (5%)	0.030
Afec. pulmonar intersticial	20 (7%)	17(8%)	0.435
Serositis	11 (4%)	9 (4%)	0.528
Gastritis crónica	3 (1%)	8 (4%)	0.065
Hepatitis Autoinmune	29 (10%)	14 (6%)	0.090
Pancreatitis	6 (2%)	2 (1%)	0.247
Afectación renal	7 (2%)	8 (4%)	0.297
Neuropatía periférica	36 (13%)	10 (5%)	0.001 (p=0.002)
Neuropatía Craneal	11(4%)	1 (0.5%)	0.010
Afectación SNC	18 (6%)	17 (8%)	0.319
Tiroiditis	66/238 (28%)	58/197 (29%)	0.387
Afectación Sistémica	142 (50%)	93 (42%)	0.065

TABLA 22b- Alteraciones analíticas del SSp (criterios 2002 vs 1993)

	CRITERIOS 2002 N= 286	CRITERIOS 1993 N = 219	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	82/275 (30%)	35 (16%)	<0.001
Anemia (Hb < 11 g/L)	99/278 (36%)	46/218 (21%)	<0.001
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	54/278 (19%)	27/218 (12%)	0.023
Trombocitopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	16/278 (6%)	9/218 (4%)	0.271
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	35/245 (14%)	5/202 (2%)	<0.001
ANA +	392/468 (84%)	29 (83%)	0.520
FR +	151/281 (54%)	63 (29%)	<0.001
AAF +	46/241(19%)	3/17(18%)	0.591
Niveles de IgG (media±SEM)	15.58± 0.53 n=186	11.35±0.33 n=141	<0.001
Niveles de IgM (media±SEM)	2.01±0.44 n=186	1.70±0.20 n=141	0.561
Niveles de IgA (media±SEM)	2.83±0.11 n=185	2.38±0.10 n=141	0.003
IEF +	25/141 (18%)	19/112 (17%)	0.505
Crioglobulinas +	32/394 (8%)	2/31 (6%)	0.540
C3 < 0.8 g/L	36/272 (13%)	23/211 (11%)	0.263
C4 < 0.11 g/L	30/272 (11%)	16/211 (8%)	0.130
CH50 < 34 U/ml	38/271(14%)	21/211 (10%)	0.112

3. EVOLUCIÓN DEL SSP.

3.1. Tratamiento recibido

Un total de 165 pacientes (33%) recibió tratamiento con corticoides en algún momento durante su seguimiento, de los cuales sólo en 58 (11%) la dosis superó los 30 mg/día.

El uso de tratamiento antipalúdico se registró en 94 pacientes (19%).

En 51 (10%) pacientes fue necesario el uso de algún tratamiento inmunodepresor: 22 (4%) recibieron CFM, 13 (3%) metotrexate, 10 (2%) azatioprina, 8 (2%) inmunoglobulinas intravenosas, y en 3 (1%) se utilizaron otros tratamientos (rituximab, micofenolato y ciclosporina, respectivamente).

3.2. Desarrollo de procesos infecciosos.

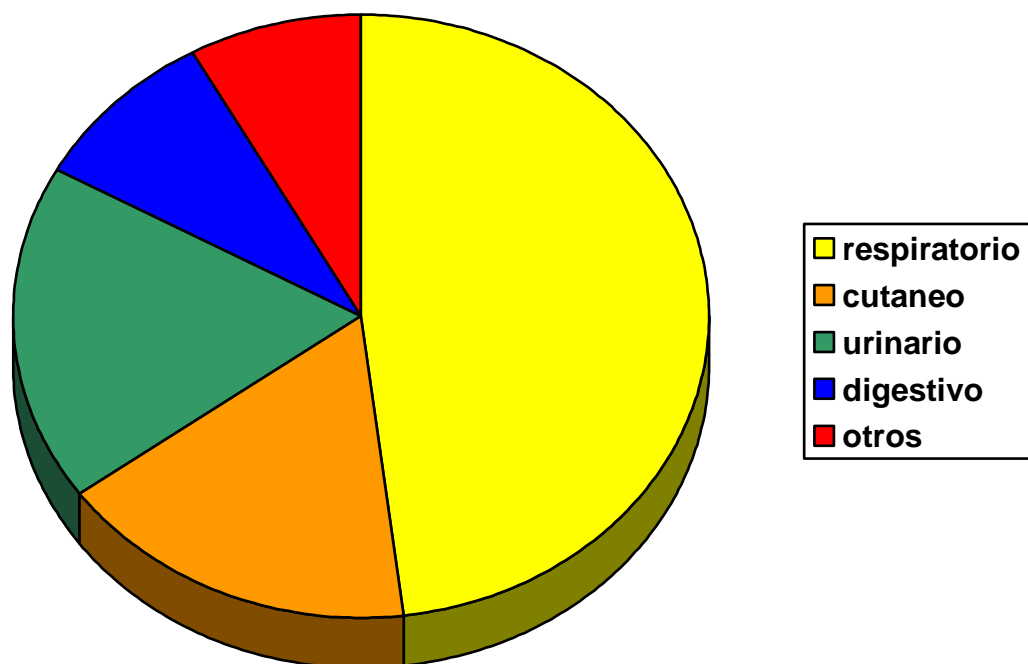
3.2.1 Descripción:

Ciento nueve (22%) pacientes presentaron algún proceso infeccioso durante su seguimiento que requirió consulta hospitalaria. Entre las infecciones observadas, el 79% correspondieron a enfermedades bacterianas, un 13% a infecciones víricas y un 17% a infecciones fúngicas. El foco infeccioso más frecuente fue el respiratorio (48%), seguido del urinario (20%), cutáneo (17%), y digestivo (9%). Los resultados se expresan en la *figura 8* (urinario 18%, respiratorio 48%, digestivo 9%, cutáneo 17%, otros 8%).

Respecto a la etiología, los microorganismos aislados fueron *Cándida albicans* en 18 pacientes (4%), *E. coli* en 13 (2.6%), *herpes zóster* en 12 (2.4%), *S. aureus* en 6 (1.2%), *neumococo* en 4 (1%) y *aspergillus* en 2 (0.4%).

Los pacientes que presentaron infección por *Candida* se caracterizaban por tener una edad media de 59 años, el 83% de ellos presentaban una gammagrafía grado III-IV (15/18); la mitad de ellos eran diabéticos (9/18) y el 44% habían recibido tratamiento corticoideo (8/18).

FIGURA 8. Desarrollo de procesos infecciosos en la cohorte de SSp



3.2.2 Comparativa:

Los pacientes que presentaron infecciones a lo largo de su evolución se caracterizaron por tener un mayor tiempo de seguimiento (104.75 ± 6.46 vs $83,82 \pm 3.07$, $p= 0.008$), y mayor edad al cumplimiento de criterios ($59,84 \pm 1.36$ vs $56,26 \pm 0.74$, $p=0.002$). En cuanto a las manifestaciones clínicas, presentaban con más frecuencia afectación pulmonar intersticial (17% vs 5%, $p=0.037$), vasculitis (13% vs 7%, $p=0.034$), neuropatía periférica (16% vs 7%, $p=0.006$), afectación del SNC (11% vs 6%, $p=0.039$)

y afectación sistémica (59% vs 43%, $p=0.003$) con respecto al resto de pacientes en el análisis univariado.

Con respecto a los datos de laboratorio, los pacientes que desarrollaron alguna infección presentaron con más frecuencia VSG >50 mm/h (35% vs 21%, $p=0.002$), anemia (43% vs 21%, $p=0.001$) e hipergammaglobulinemia (14% vs 7%, $p=0.033$). Además, los pacientes que presentaron alguna infección se caracterizaban por valores mayores de PCR (6.95 ± 0.88 vs 2.15 ± 0.30 , $p<0.001$), y de inmunoglobulinas IgM (2.86 ± 1.06 vs 1.56 ± 0.75 , $p=0.034$) que el resto de pacientes.

En cuanto al tratamiento recibido, los pacientes con infecciones habían recibido con más frecuencia tratamiento corticoideo (57% vs 29%, $p<0.001$) e inmunodepresor (19% vs 8%, $p<0.001$), mientras que con respecto al tratamiento antipalúdico no aparecieron diferencias entre ambos grupos.

El análisis multivariado identificó como variables independientes la edad al diagnóstico ($p=0.009$), los meses de seguimiento ($p=0.003$), la afectación pulmonar intersticial ($p=0.001$), PCR ($p<0.001$) y el tratamiento con corticoides ($p<0.001$).

Las características clínicas, biológicas e inmunológicas diferenciales de los pacientes que desarrollaron procesos infecciosos respecto a los que no los desarrollaron se muestran en las **tablas 23a y 23b**.

TABLA 23a-Características clínicas y epidemiológicas del SSp de acuerdo al desarrollo de infecciones

	INFECCIÓN N= 109	NO INFECCIÓN N = 396	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	93 (89%)	377 (94%)	0.039
Edad al cumplimiento criterios-años- (media ± SEM)	59,84 ± 1.36	56,26 ± 0.74	0.027 (p=0.009)
Tiempo de seguimiento- meses- (media ± SEM)	104.75 ± 6.46	83,82 ± 3.07	0.002 (p=0.003)
Xerostomía	10 (9%)	391 (98%)	0.763
Xeroftalmía	102 (97%)	389 (97%)	0.584
Pruebas oculares positivas	92/96 (96%)	343/358 (96%)	0.627
Gammagrafía parotídea positiva	56/85 (66%)	188/318 (63%)	0.157
Biopsia salival positiva	37/50 (74%)	119/149 (80%)	0.247
Parotidomegalia	23 (22%)	75 (19%)	0.274
Fiebre	17 (16%)	28 (7%)	0.005 (p=0.021)
Artralgias	58 (55%)	211 (52%)	0.366
Artritis	20(19%)	64 (16%)	0.271
Fenómeno de Raynaud	18 (17%)	63 (16%)	0.415
Vasculitis	14(13%)	28 (7%)	0.034
Afec.pulmonar intersticial	18 (17%)	19 (5%)	<0.001 (p=0.001)
Serositis	6 (6%)	14 (3%)	0.219
Gastritis crónica	1 (1%)	10 (2%)	0.296
Afec. hepática autoinmune	8 (8%)	35 (9%)	0.444
Pancreatitis	1 (1%)	7 (2%)	0.479
Afectación renal	4 (4%)	11 (3%)	0.381
Neuropatía periférica	17 (16%)	29 (7%)	0.006
Neuropatía pares craneales	3 (3%)	9 (2%)	0.471
Afectación SNC	12 (11%)	23 (6%)	0.039
Tiroiditis	22/90 (24%)	102/243 (30%)	0.205
Afectación sistémica	62 (59%)	173 (43%)	0.003
Corticoides	61(57%)	114 (29%)	0.001 (p<0.001)
Antipalúdicos	22(21%)	72 (18%)	0.305
Inmunodepresores	20 (19%)	31 (8%)	0.001

TABLA 23b- Alteraciones analíticas del SSp de acuerdo al desarrollo de infecciones

	INFECCIÓN N= 109	NO INFECCIÓN N = 396	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	37/105 (35%)	80 (21%)	0.002
PCR (MEDIA±SEM)	6.95±0.88 n=91	2.15±0.30 n=289	<0.001 (p<0.001)
Beta2mglob	8.25±5.07 n=59	2.98±0.36 n= 217	0.054
Anemia (Hb < 11 g/L)	45/105 (43%)	100/391 (26%)	0.001
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	17/108 (16%)	64/388 (16%)	0.491
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	8/105 (8%)	17/391 (4%)	0.135
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	14/98 (14%)	26/349 (7%)	0.033
ANA +	90 (83%)	331/394 (84%)	0.408
FR +	49/103 (48%)	165/395 (42%)	0.172
Anti-Ro/SS-A +	34/104 (33%)	138 (35%)	0.405
Anti-La/SS-B +	29/104 (28%)	99/399 (25%)	0.300
AAF +	7/65(11%)	42/193(22%)	0.034
Niveles de IgG (media±SEM)	13.91± 0.81 n=79	13.70±0.38 n=248	0.794
Niveles de IgM (media±SEM)	2.86±1.06 n=79	1.56±0.75 n=248	0.034
Niveles de IgA (media±SEM)	2.76±0.16 n=79	2.61±0.08 n=247	0.394
IEF +	15/60 (25%)	29/193 (15%)	0.060
Crioglobulinas +	8/92 (9%)	26/333 (8%)	0.462
C3 < 0.8 g/L	15/101 (15%)	44/382 (11%)	0.227
C4 < 0.11 g/L	13/101 (13%)	33/382 (9%)	0.137
CH50 < 34 U/ml	16/101(16%)	43/381 (11%)	0.143

3.3. Desarrollo de neoplasias.

3.3.1. Descripción

Setenta y siete pacientes (15%) desarrollaron un total de 91 neoplasias:

-37 de ellas se recogieron como antecedente antes del diagnóstico de SSp: 13 adenocarcinomas de mama, 7 linfomas, 3 neoplasias de cérvix, 3 melanomas, 2 de ovario, 2 neoplasias de lengua, un tumor carcinoide, un timoma, un carcinoma de endometrio, 1 neoplasia de tiroides, un adenocarcinoma de próstata, un feocromocitoma y una leucemia.

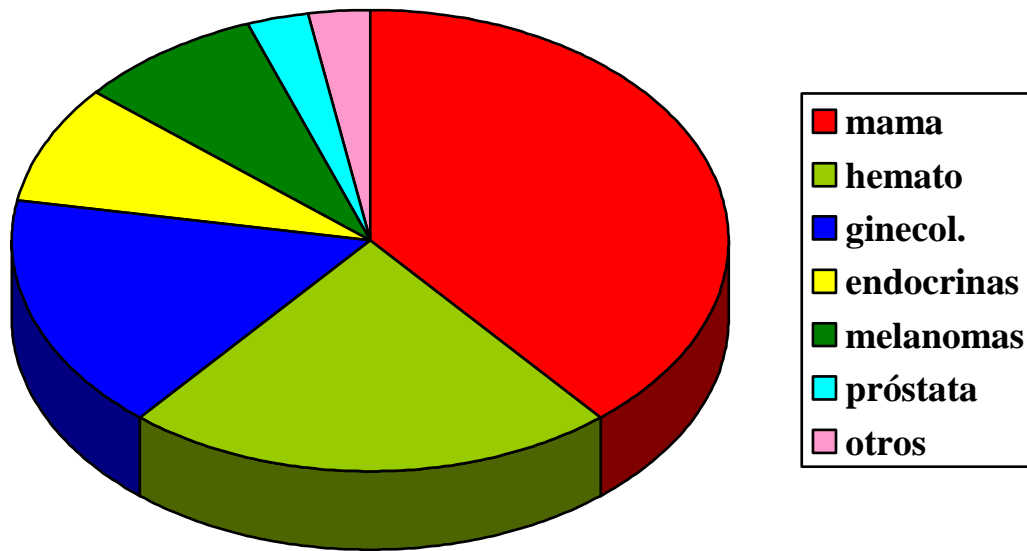
-En 11 pacientes el diagnóstico de SSp se realizó coincidiendo con el diagnóstico de la neoplasia: 7 linfomas, 1 tumor de colon, 1 leucemia, 1 melanoma y un tumor carcinoide.

-43 neoplasias aparecieron a lo largo del seguimiento: 17 neoplasias hematológicas, de las cuales 13 fueron linfomas y 4 LAM; 8 neoplasias de mama, 5 neoplasias de pulmón, 2 neoplasias de colon, tres astrocitomas (dos de ellos, tipo glioblastoma multiforme), dos adenocarcinomas de próstata, un tumor de lengua, un adenocarcinoma gástrico, un melanoma, una neoplasia de cérvix, un tumor de tiroides y un tumor de ovario.

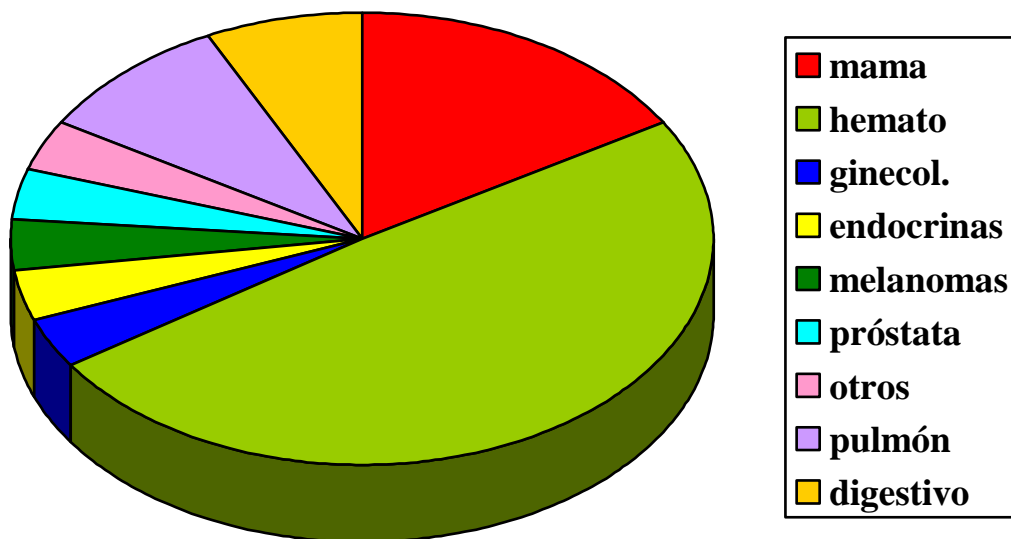
Las neoplasias se muestran en la *siguiente figura*.

FIGURA 9. Desarrollo de neoplasias en la cohorte de SSp (antes y después del diagnóstico de SSp)

Pre-SSp



Post-SSp



Durante la evolución fallecieron 9 (13%) de los 67 pacientes (4 pacientes con linfoma, 2 neoplasias de pulmón, una neoplasia de mama, un adenocarcinoma gástrico y un glioblastoma multiforme).

3.4. Mortalidad.

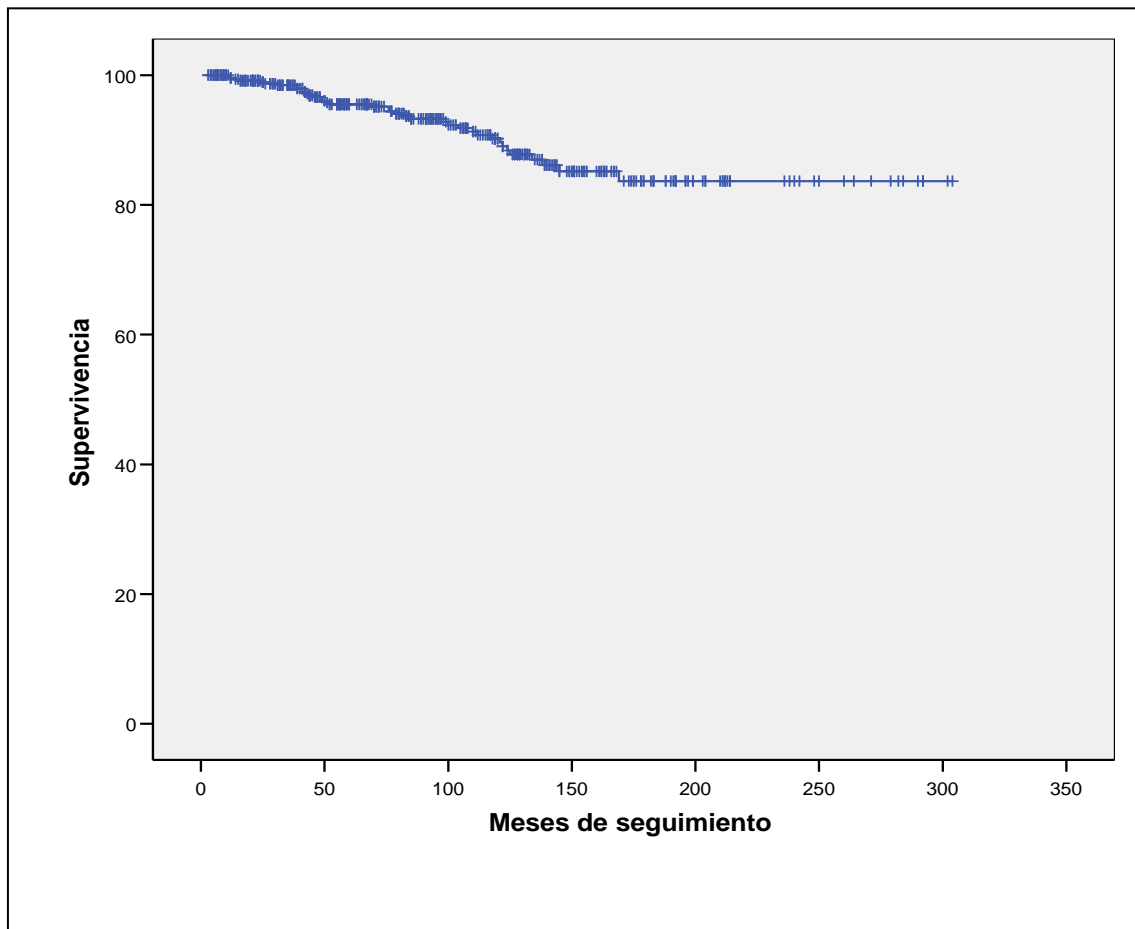
3.4.1. Causas de muerte.

A lo largo del periodo de seguimiento del estudio se registraron un total de 38 defunciones (7.5%), 29 mujeres y 9 hombres, con una edad media en el momento del fallecimiento de 73 años. La curva de supervivencia de nuestra cohorte se muestra en la figura La supervivencia a los 5 años de seguimiento fue del 95.7%, a los 10 años del 90.1% y a los 15 años del 83.6%.

La principal causa de muerte en nuestra serie fue la infección en 16 pacientes (42%), 4 hombres y 12 mujeres. Nueve fallecieron por una sepsis de origen respiratoria (2 de ellos por infección diseminada por aspergillus), 2 fallecieron por sepsis urinarias, 2 por sepsis secundarias a infecciones quirúrgicas, 2 por sepsis de origen abdominal y uno por meningoencefalitis.

Las neoplasias fueron la segunda causa de muerte en 9 (21%) pacientes (4 por linfoma, 2 por neoplasias pulmonares, 1 por un glioblastoma multiforme, 1 por neoplasia de mama, y 1 por un adenocarcinoma gástrico). La tercera causa de muerte fueron la fibrosis pulmonar y los eventos cardiovasculares: 4 pacientes (10%) fallecieron por insuficiencia respiratoria aguda en relación con su fibrosis, y otros 4 (10%) pacientes fallecieron tras evento cardiovascular agudo (3 IAM y 1 ACV). En los restantes 6 pacientes (17%) la etiología no se pudo establecer.

FIGURA 10. Curva de supervivencia en los pacientes con SSp



4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

4.1. Prevalencia

En 406 (80%) se detectó al menos un factor de riesgo cardiovascular durante el seguimiento.

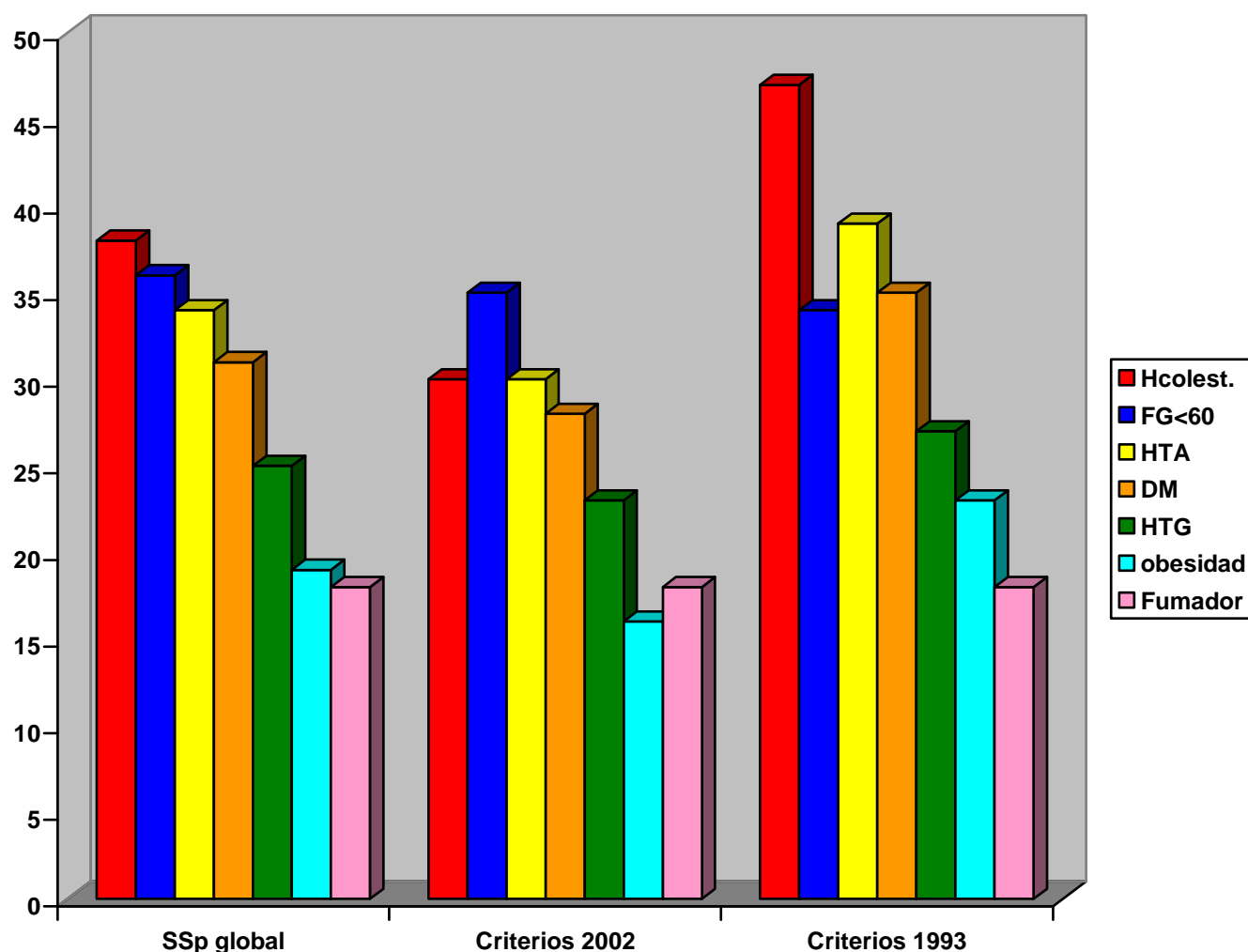
La prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en la cohorte de SSp se expresan en la **tabla 24** y **figura 11**.

Si analizamos por separado y comparamos los resultados según los criterios utilizados para clasificación del SSp, observamos que los FRCV más prevalentes en todos los grupos son la HTA, la hipercolesterolemia y el FG<60. Además tanto la DM (35% vs 28%) como la hipercolesterolemia (47% vs 30%) son más frecuentes en los pacientes que cumplen los criterios de 1993 (413) comparado con los del 2002 (414). El resto de FRCV guardan una distribución uniforme en todos los grupos analizados.

TABLA 24- Prevalencia de los FRCV en la cohorte de SSp

	<i>Cohorte N=505</i>	<i>Criterios2002 N=286</i>	<i>Criterios1993 N=219</i>
Hipercolesterolemia	190 (38%)	86 (30%)	104 (47%)
FG <60	177 (36%)	100 (35%)	74 (34%)
HTA	170 (34%)	85 (30%)	85 (39%)
DM tipo II	158 (31%)	81 (28%)	77 (35%)
Hipertrigliceridemia	125 (25%)	65 (23%)	60 (27%)
Obesidad	49/254 (19%)	23/143 (16%)	26/111 (23%)
Fumadores	92 (18%)	52 (18%)	40 (18%)

FIGURA 11. Prevalencia de los FRCV en los pacientes con SSp



4.2. Comparativa de acuerdo a la presencia de FRCV

En el grupo de pacientes con algún FRCV, el diagnóstico de SSp fue tardío, comparado con los pacientes que no presentaban FRCV (60.25 vs 43.75 años, $p < 0,001$): por edades, un 37% de los pacientes con menos de 40 años tenían algún FRCV; entre 40-50 años, un 62%; entre 50-60, un 70%; entre 60-70, un 83%; entre 70-80, un 99% y en mayores de 80 años, un 100% presentaban al menos un FRCV.

Además, los pacientes con FRCV presentaron menor porcentaje de cumplimiento de los criterios clasificatorios del 2002 (53% vs 73%, $p<0.001$) y una menor frecuencia de biopsia salival positiva (75% vs 91%, $p=0.014$) y de artralgias (50% vs 65%, $p=0.007$), en comparación con los que no presentaban ningún FRCV. Sin embargo, mostraron una mayor frecuencia de infecciones (24% vs 7%, $p<0.001$) y de afectación hepática autoinmune (10% vs 1%, $p=0.001$) en el análisis univariado.

En cuanto a las alteraciones analíticas, los pacientes con FRCV presentaban mayor trombopenia (6% vs 1%, $p=0.033$), pero una menor frecuencia de FR (41% vs 51%, $p=0.047$), anti-Ro/SS-A (30% vs 50%, $p<0.001$), anti-La/SS-B (22% vs 40%, $p<0.001$), niveles de C3 bajos (10% vs 20%, $p=0.009$) y menores cifras de IgG (13.16 ± 0.37 vs 13.16 ± 0.37 , $p=0.001$).

El análisis multivariado mostró como variables independientes la edad ($p<0.001$), la biopsia salival positiva ($p=0.010$) y las infecciones ($p=0.004$). (*Tablas 25a y 25b*)

TABLA 25 a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp según la existencia de FRCV

	FRCV+ N= 406	FRCV- N = 99	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	32 (8%)	3 (3%)	0.061
Edad al cumplimiento de criterios-años- (media ± SEM)	60,25 ± 0.67	43,72 ± 1.14	<0.001 (p<0.001)
Tiempo de seguimiento-meses- (media ± SEM)	89.13 ± 3.02	84,22 ± 7.18	0.487
Criterios 2002	214 (53%)	72 (73%)	<0.001
Xerostomía	400 (98%)	95 (96%)	0.112
Xeroftalmía	393 (97%)	98 (99%)	0.204
Pruebas oculares positivas	349/364 (96%)	86/90 (96%)	0.540
Gammagrafía parotídea positiva	197/329 (60%)	47/74 (63%)	0.329
Biopsia salival positiva	116/155 (75%)	40/44 (91%)	0.014 (p=0.010)
Parotidomegalia	77 (19%)	21 (21%)	0.352
Fiebre	34 (8%)	11 (11%)	0.249
Artralgias	205 (50%)	64 (65%)	0.007
Artritis	69 (17%)	15 (15%)	0.393
Fenómeno de Raynaud	61 (15%)	20 (20%)	0.135
Vasculitis	31 (8%)	11 (11%)	0.177
Afec.pulmonar intersticial	32 (8%)	5 (5%)	0.231
Serositis	14 (3%)	6 (6%)	0.179
Gastritis crónica	10 (2%)	1 (1%)	0.331
Afec. hepática autoinmune	42 (10%)	1 (1%)	0.001
Pancreatitis	6 (1%)	2 (2%)	0.486
Afectación renal	14 (3%)	1 (1%)	0.172
Neuropatía periférica	40 (10%)	6 (6%)	0.163
Neuropatía pares craneales	11 (3%)	1 (1%)	0.283
Afectación SNC	29 (7%)	6 (6%)	0.452
Tiroiditis	104/355 (29%)	20/80 (25%)	0.266
Afectación sistémica	195 (48%)	40 (40%)	0.105
Infecciones	98 (24%)	7 (7%)	<0.001 (p=0.004)
Corticoides	148 (36%)	27 (27%)	0.053
Inmunosupresores	44 (11%)	7 (7%)	0.177
Antipalúdicos	68 (17%)	26 (26%)	0.023

TABLA 25b- Alteraciones analíticas del SSp según la existencia de FRCV

	FRCV+ N= 406	FRCV- N = 99	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	98/401 (24%)	19/89 (21%)	0.320
PCR	2.17±0.30 n=308	1.01±0.23 n=72	0.070
Anemia (Hb < 11 g/L)	117/402 (29%)	28/94 (30%)	0.494
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	60/402 (15%)	21/94 (22%)	0.058
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	24/402 (6%)	1/94 (1%)	0.033
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	29/365 (8%)	7/81 (13%)	0.092
Beta2microgl.	4.53±1.36 n=227	2.15±0.10 n=49	0.419
ANA +	341/405 (84%)	80/98 (82%)	0.315
FR +	164/400 (41%)	50/98 (51%)	0.047
Anti-Ro/SS-A +	122/404 (30%)	50/99 (50%)	<0.001
Anti-La/SS-B +	88/404 (22%)	40/99 (40%)	<0.001
AAF +	41/202 (20%)	8/56 (14%)	0.208
Niveles de IgG (media±SEM)	13.16± 0.37 n=263	16.16± 0.90 n=64	0.001
Niveles de IgM (media±SEM)	1.90±0.33 n=263	1.79 ±0.13 n=64	0.870
Niveles de IgA (media±SEM)	2.61±0.08 n=263	2.76±0.21 n=63	0.438
IEF	39/209 (19%)	5/44 (11%)	0.174
Crioglobulinas	24/348 (7%)	10/77 (13%)	0.066
C3 < 0.8 g/L	40/389 (10%)	19/94 (20%)	0.009
C4 < 0.11 g/L	33/389 (8%)	13/94 (14%)	0.086
CH50 < 34 U/mL	47/388 (12%)	12/94 (13%)	0.490

4.3. Comparativa con grupo control

4.3.1 Global

De los 505 pacientes del grupo control, 447 (88%) presentaron al menos un factor de riesgo cardiovascular. La prevalencia de cada uno de los factores se muestra en la **tabla 26**.

De la misma forma que ocurre en la cohorte de SSp, tanto la HTA como la hipercolesterolemia son los FRCV más prevalentes, con una frecuencia de 47% en ambos casos.

Si comparamos estos resultados con los que obtuvimos en la cohorte de SSp, la prevalencia de FRCV en ambos grupos fue prácticamente similar (80% vs 88%).

En las figura 12, 13 y 14 se representan los FRCV tanto en el grupo del SSp como de los controles.

Edad al diagnóstico(>55varones y >65 mujeres)	272 (54%)
Hipertensión Arterial	238 (47%)
Hipercolesterolemia	202 (40%)
Fumadores	143 (28%)
Obesidad	134 (27%)
Hipertrigliceridemia	81 (16%)
Diabetes Mellitus tipo II	65 (13%)
Filtrado Glomerular <60	82 (16%)

Comparamos los resultados de la cohorte de SSp con los controles según la edad considerada ” per se “ como factor de riesgo, los pacientes mayores de 65 (mujeres) y 55 (hombres).

Observamos que en los pacientes con SSp y edad >65 ó 55 años, existía mayor frecuencia de DM (39% vs 18%, $p<0.001$), hipertrigliceridemia (29% vs 13%, $p=0.004$) y MDRD<60 (51% vs 26%, $p<0.001$), con respecto a los controles. En cambio, tanto la

HTA (70% vs 47%, $p<0.001$) como la obesidad (34% vs 20%, $p=0.003$) fue superior en el grupo de los controles. Por otro lado, si comparamos los pacientes con SSp con edad < 65 ó 55 años, observamos que una mayor prevalencia de DM (23% vs 6%, $p<0.001$), hipertrigliceridemia (20% vs 13%, $p=0.022$), MDRD <60 (16% vs 4%, $p<0.001$) y de hipercolesterolemia (33% vs 23%, $p=0.008$), y, en cambio, una menor frecuencia de fumadores (22% vs 45%, $p<0.001$), en relación con los controles de la misma edad.

Los resultados se resumen en las **tablas 27 a y 27b**

TABLA 27a –Comparativa de los FRCV entre SSp y controles en pacientes <55 ó 65 años

	<i>SSp con <55 ó 65 años n=241</i>	<i>Controles <55 ó 65 años n=229</i>	<i>Valor de p</i>
Hipertensión Arterial	47 (19%)	47 (20%)	0.473
Diabetes Mellitus tipo II	55 (23%)	15 (6%)	<0.001
Hipercolesterolemia	80 (33%)	53 (23%)	0.008
Hipertrigliceridemia	49 (20%)	30 (13%)	0.022
Fumadores	54 (22%)	106 (45%)	<0.001
Obesidad	21/116 (18%)	43 (19%)	0.502
MDRD <60	37/232 (16%)	9 (4%)	<0.001

TABLA 27b –Comparativa de los FRCV entre SSp y controles en pacientes >55 ó 65 años

	<i>SSp con >55 ó 65 años n=264</i>	<i>Controles >55 ó 65 años n=270</i>	<i>Valor de p</i>
Hipertensión Arterial	123 (47%)	191 (70%)	<0.001
Diabetes Mellitus tipo II	103 (39%)	50 (18%)	<0.001
Hipercolesterolemia	110 (42%)	111 (41%)	0.506
Hipertrigliceridemia	76 (29%)	30 (13%)	0.004
Fumadores	38 (14%)	37 (14%)	0.444
Obesidad	28/138 (20%)	91 (34%)	0.003
MDRD <60	132 (51%)	70 (26%)	<0.001

FIGURA 12. Gráfica comparativa de FRCV globales en ambos grupos

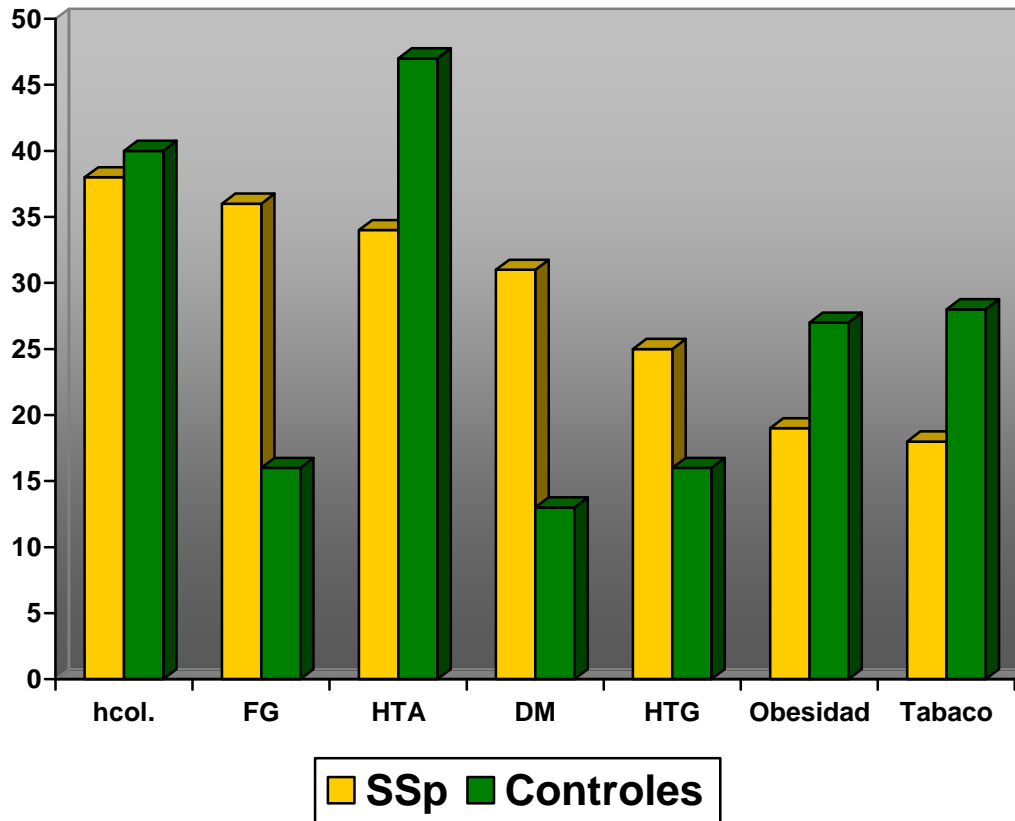
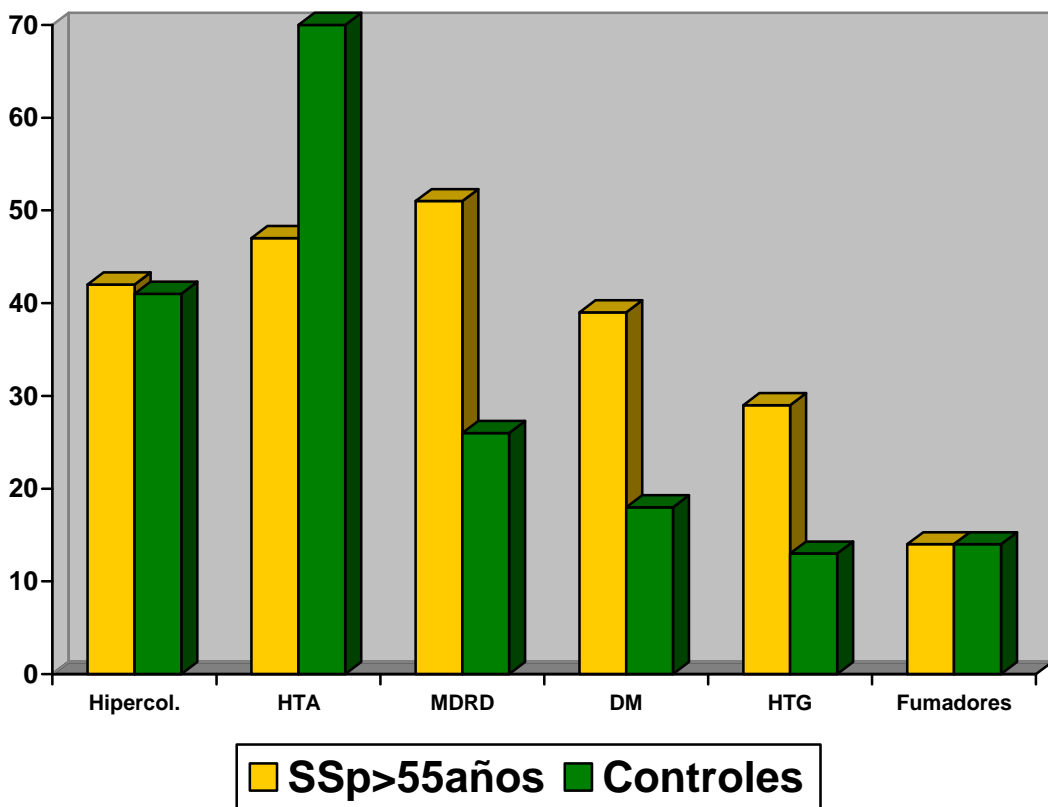
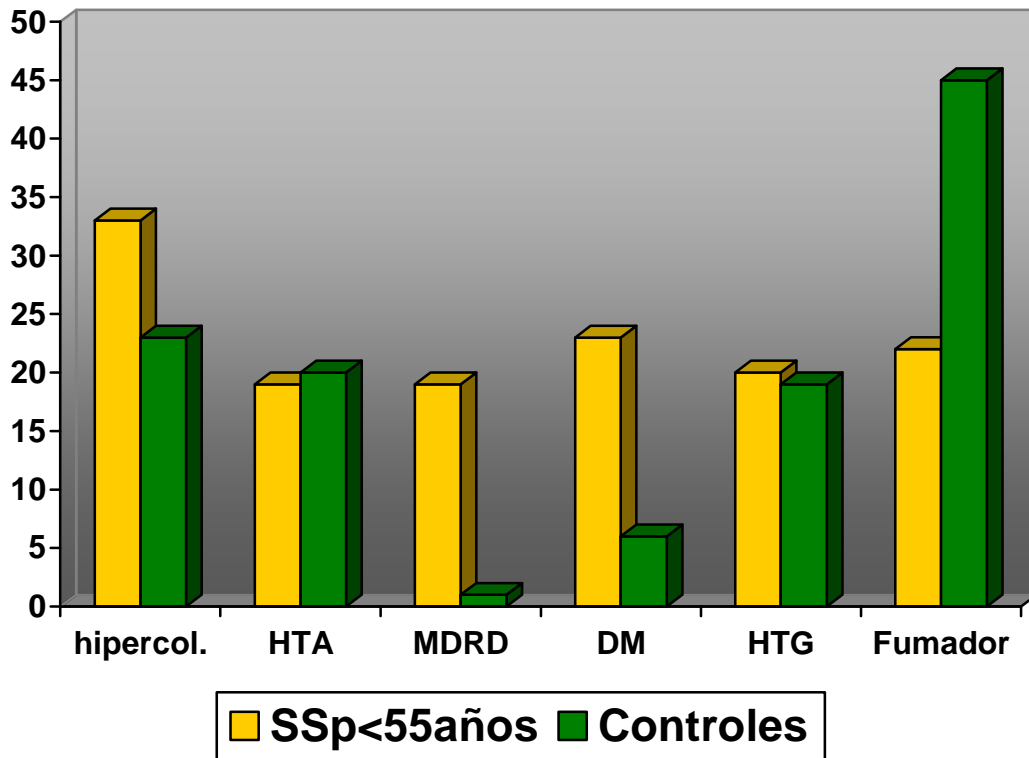


FIGURA 13.

- a) Gráfica comparativa de FRCV en los <55 ó 65 años en ambos grupos
- b) Gráfica comparativa de FRCV en los >55 ó 65 años en ambos grupos



4.3.2.- Comparativa con los pacientes con SSp en seguimiento activo

Para realizar un ajuste estadístico respecto a las distintas características de nuestras poblaciones (cohorte histórica en el caso del SSp y población en seguimiento activo en el caso del grupo control), analizamos sólo los pacientes con seguimiento activo a partir del año 2007 e hicimos una comparativa tomando del grupo control, un subgrupo de la misma edad y sexo. Los resultados fueron muy parecidos a la comparativa global. De los 346 pacientes analizados, 277 (80%) presentaban algún FRCV, por un 87% en los controles ($p= 0.012$). Aunque la hipercolesterolemia y la HTA fueron los factores de riesgo más frecuentes en ambos grupos, la prevalencia de HTA fue mayor en el grupo de los controles (48% vs 35%, $p<0.001$). Las principales diferencias se hallaron en el porcentaje de diabetes, que fue mucho mayor en la cohorte de SS (31% vs 12%, $p<0.001$) y en los niveles de colesterol HDL (29 % vs 17%, $p=0.017$). Además, probablemente como consecuencia de esto, tanto la HTG como el MDRD <60 fue también mayor (24% y 32%) en comparación con los controles (15% vs 11%) con diferencias estadísticamente significativas en ambos casos ($p=0.003$ y $p< 0.001$, respectivamente)

En cambio, los fumadores y la obesidad fueron mayores en el grupo de los controles (31% y 29%) que en el SSp (20% y 20%), con $p<0.001$ y $p=0.016$, respectivamente.

En cuanto al porcentaje de eventos también fue superior en la cohorte de SSp (13% vs 5%).

Los resultados se muestran en la siguiente **tabla 28**

TABLA 28 –Comparativa de los FRCV entre SSp y controles en seguimiento activo

	<i>SSp n=346</i>	<i>Controles n=346</i>	<i>Valor de p</i>
FRCV	277 (80%)	300 (87%)	0.012
Hipertensión Arterial	121 (35%)	167 (48%)	<0.001
Diabetes Mellitus tipo II	107 (31%)	40 (12%)	<0.001
Hipercolesterolemia	148 (43%)	138 (40%)	0.302
Hipertrigliceridemia	83 (24%)	53 (15%)	0.003
Fumadores	68 (20%)	109 (31%)	<0.001
Obesidad	39/194 (20%)	99/343 (29%)	0.016
MDRD <60	110/336 (33%)	37/336 (11%)	<0.001
HDL	55/191 (29%)	52/314 (17%)	0.001
LDL	60 (31%)	74 (24%)	0.056

4.3.3.- Comparativa con los pacientes con SSp que cumplen criterios 2002

Se escogió del grupo control 286 pacientes de la misma edad y sexo que los 286 pacientes con SSp que cumplían los criterios de 2002. De los 286 pacientes analizados, 214 (75%) presentaban algún FRCV, por un 84% en los controles ($p=0.005$).

Si analizamos cada uno por separado, tanto la hipercolesterolemia como la HTA fueron los factores de riesgo más frecuentes en ambos grupos con una frecuencia de hipercolesterolemia del 30% en ambos grupos. Las principales diferencias se hallaron tanto en el porcentaje de diabetes, que fue mucho mayor en la cohorte de SS (28% vs 11%, $p<0.001$), así como los niveles de HDL bajo (34% vs 19%, $p=0.002$) y el MDRD<60 que también fueron mayores en los pacientes de SSp en comparación con los controles (36% vs 25%, $p=0.003$). En cambio, los controles eran más hipertensos en comparación con la cohorte de SSp (39% vs 30%, $p=0.009$).

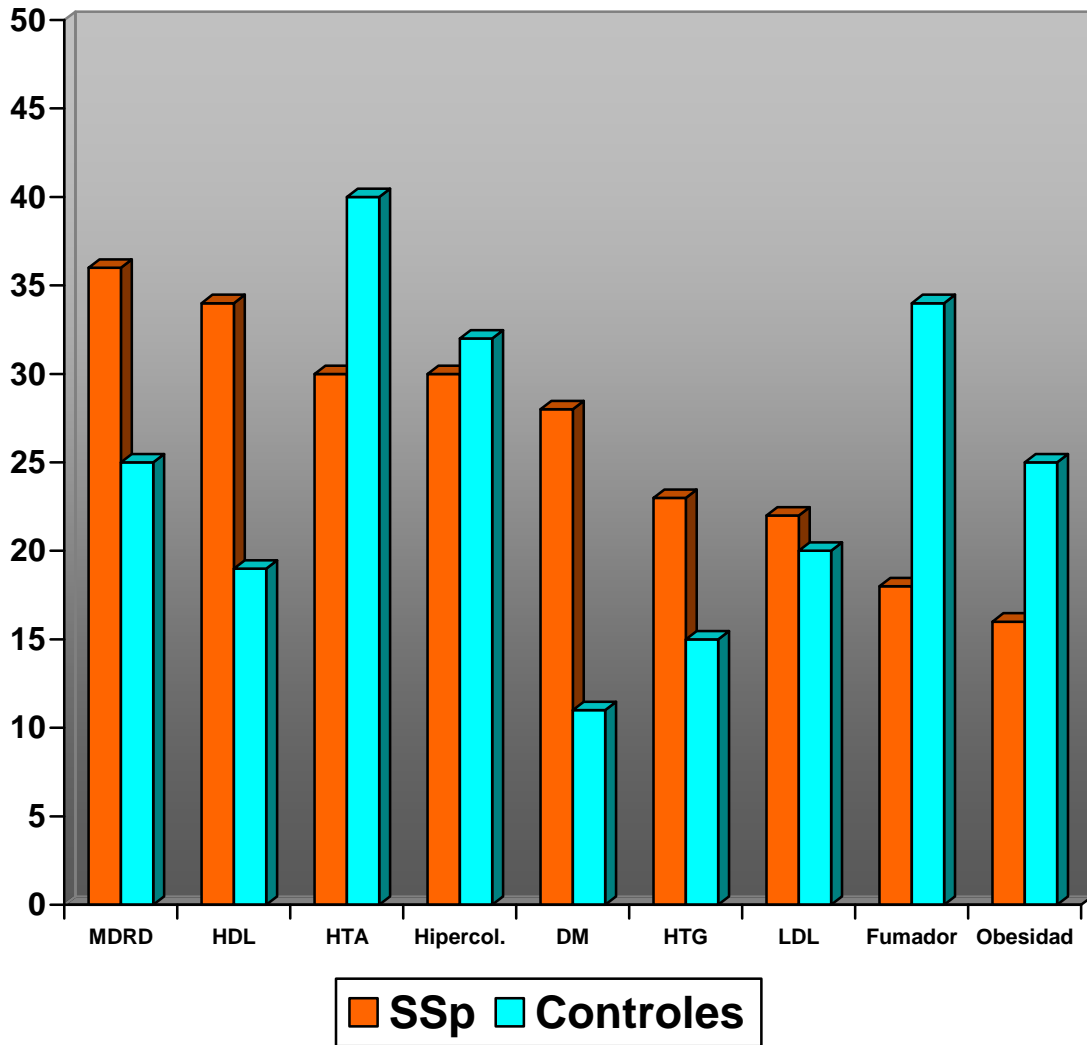
En cambio, los fumadores y la obesidad fueron mayores en el grupo de los controles (34% y 25%) que en el SSp (18% y 8%) siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambos ($p < 0.001$ y $p = 0.029$).

Los resultados se muestran en la siguiente tabla y figura 14.

TABLA 29 –Comparativa de los FRCV entre SSp-2002 y controles

	<i>SSp 2002</i> <i>n=286</i>	<i>Controles</i> <i>n=286</i>	<i>Valor de p</i>
FRCV	214 (75%)	240 (84%)	0.005
Hipertensión Arterial	84 (29%)	112 (39%)	0.009
Diabetes Mellitus tipo II	81 (28%)	33 (11%)	<0.001
Hipercolesterolemia	86 (30%)	93 (32%)	0.558
Hipertrigliceridemia	65 (23%)	61 (21%)	0.398
Fumadores	50 (17%)	99 (35%)	<0.001
Obesidad	23/143 (16%)	69/281 (25%)	0.029
MDRD <60	100/276 (36%)	67/269 (25%)	0.003
HDL	40/117 (34%)	49/252 (19%)	0.002
LDL	28/128 (22%)	49/249 (20%)	0.354

FIGURA 14. Gráfica comparativa de FRCV en los pacientes SSp-2002



4.3.4.- Comparativa con los pacientes con SSp que cumplen criterios 1993

Se escogió del grupo control 219 pacientes de la misma edad y sexo que los 219 pacientes con SSp que cumplían los criterios de 1993. De los 219 pacientes analizados, 192 (88%) presentaban algún FRCV, por un 94% en los controles ($p=0.015$).

Si cogemos cada uno de los factores por separado, tanto la hipercolesterolemia como la HTA fueron los factores de riesgo más frecuentes en ambos grupos aunque la prevalencia de HTA fue mayor en los controles HTA (64% vs 39%, $p<0.001$). Las principales diferencias se

hallaron tanto en el porcentaje de diabetes, que fue mucho mayor en la cohorte de SS (35% vs 23%, p=0.003), así como en el MDRD<60 (34% vs 20%, p=0.001) y en los niveles de LDL elevados (38% vs 21%, p=0.002) que también fueron mayores en los pacientes con SS en comparación con los controles.

En cambio, los fumadores y la obesidad fueron mayores en el grupo de los controles (29% y 46%) que en el SSp (18% y 23%) siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambos (p=0.005 y p<0.001).

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

TABLA 30 –Comparativa de los FRCV entre SSp-1993 y controles

	<i>SSp 193 n=219</i>	<i>Controles n=219</i>	<i>Valor de p</i>
FRCV	192 (88%)	206 (94%)	0.015
Hipertensión Arterial	85 (39%)	141 (64%)	<0.001
Diabetes Mellitus tipo II	77 (35%)	50 (23%)	0.003
Hipercolesterolemia	104 (47%)	103 (47%)	0.444
Hipertrigliceridemia	60 (27%)	56 (26%)	0.384
Fumadores	40 (18%)	64 (29%)	0.005
Obesidad	26 (23%)	98 (46%)	<0.001
MDRD <60	74 (34%)	43 (20%)	0.001
HDL	29/101 (29%)	50/204 (24%)	0.257
LDL	38/101 (38%)	43/203 (21%)	0.002

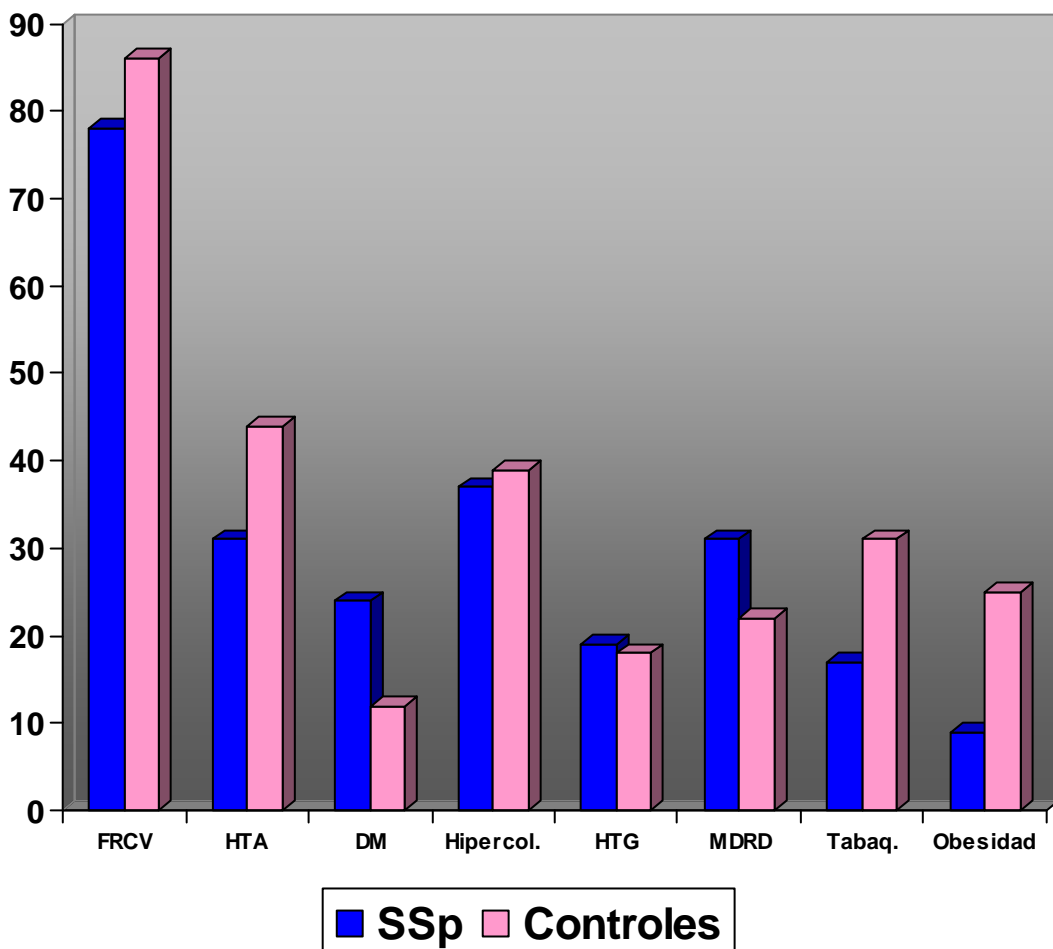
4.3.5 Comparativa con los pacientes con SSp no tratados con corticoides

Analizamos los pacientes que a lo largo de su seguimiento no habían recibido tratamiento esteroideo e hicimos una comparativa tomando del grupo control, un subgrupo de la misma edad y sexo. De los 330 pacientes analizados, 258 (78%) presentaban algún FRCV, por un 86% en los controles.

Si analizamos cada uno por separado, tanto la hipercolesterolemia como la HTA fueron los factores de riesgo más prevalentes en ambos grupos. Las principales diferencias se hallaron en el porcentaje de diabetes, así como los niveles de HDL alterados, que fueron mucho mayores en la cohorte de SS (24% y 31%) en comparación con el grupo control (12% vs 18%). Además, el filtrado glomerular (MDRD<60) se presentó alterado de forma más frecuente en la cohorte de SSp (32%) en comparación con los controles (11%).

En cambio, los fumadores y la obesidad fueron mayores en el grupo de los controles (31% y 29%) que en el SSp (19% vs 11%).

FIGURA 15. Gráfica comparativa de FRCV en los pacientes no tratados con corticoides



4.4 Influencia de los FRCV en la expresión clínico-inmunológica del SSp

4.4.1. HTA.

Los pacientes con HTA tenían un diagnóstico más tardío de SSp (64,01 vs 53,5 años, $p<0,001$) y un menor cumplimiento de los criterios clasificatorios del 2002 (49% vs 60%, $p=0.011$). Solamente el 13% de los pacientes con HTA recibieron tratamiento con antimaláricos, mientras que el 21% de los pacientes sin HTA lo habían recibido en algún momento del seguimiento ($p=0,017$).

Los pacientes con HTA presentaban mayor prevalencia de afectación neurológica, tanto del SNP (14%) y SNC (12%) respecto a los normotensos (7 % y 4%, respectivamente) siendo la diferencia en ambos casos significativa ($p=0.010$ y $p=0.002$).

Cabe mencionar que los pacientes hipertensos tenían menor positividad para FR (46% vs 36%, $p=0.022$) y anticuerpos anti-La/SS-B + (20% vs 28%, $p=0.040$).

Los pacientes hipertensos presentaban con frecuencia otros factores de riesgo cardiovascular asociados con respecto a los normotensos: DM (44% vs 25%, $p<0.001$), FG<60 (47% vs 31%, $p<0.001$), hipercolesterolemia (44% vs 34%, $p=0.014$), hipertrigliceridemia (33% vs 20%, $p=0.014$), FG<60 (47% vs 31%, $p<0.001$) y obesidad (29% vs 13%, $p=0.003$).

El análisis multivariado mostró como variables independientes la edad ($p<0.001$), LSB ($p=0.030$), DM ($p=0.032$) y obesidad ($p=0.035$).

Los resultados sobre la HTA se expresan en **las tablas 31a ,31b y 31c**.

TABLA 31a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con HTA

	HTA+ N= 167	HTA- N = 338	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	14 (8%)	21 (6%)	0.234
Edad al cumplimiento de criterios-años- (media ± SEM)	64,01 ± 0.94	53,55 ± 0.80	<0.001 (p<0.001)
Tiempo de seguimiento-meses- (media ± SEM)	93.73 ± 5.05	85,42 ± 3.36	0.163
Criterios 2002	82 (49%)	204 (60%)	0.011
Xerostomía	164 (98%)	331 (98%)	0.567
Xeroftalmía	162 (97%)	329 (97%)	0.517
Pruebas oculares positivas	141/146 (97%)	294/308 (95%)	0.390
Gammagrafía parotídea positiva	91/137 (66%)	153/266 (57%)	0.052
Biopsia salival positiva	49/66 (74%)	107/133 (80%)	0.205
Parotidomegalia	27 (16%)	71 (21%)	0.120
Fiebre	11 (7%)	34 (10%)	0.130
Artralgias	84 (50%)	185 (55%)	0.199
Artritis	27 (16%)	57 (17%)	0.476
Fenómeno de Raynaud	21 (13%)	60 (18%)	0.085
Vasculitis	18(11%)	24 (7%)	0.109
Afec.pulmonar intersticial	15 (9%)	22 (6%)	0.204
Serositis	6 (4%)	14 (4%)	0.488
Gastritis crónica	3 (2%)	8 (2%)	0.479
Afec. hepática autoinmune	19 (11%)	24 (7%)	0.075
Pancreatitis	2 (1%)	6 (2%)	0.474
Afectación renal	6 (4%)	9 (3%)	0.372
Neuropatía periférica	23 (14%)	23 (7%)	0.010
Neuropatía pares craneales	6 (4%)	6 (2%)	0.170
PNP mixta	12(7%)	11(3%)	0.042
Mononeuritis múltiple	4 (2%)	4 (1%)	0.252
Neuronopatía	7 (4%)	9 (3%)	0.252
Afectación SNC	20 (12%)	15 (4%)	0.002
Tiroiditis	44/151 (29%)	80/284 (28%)	0.458
Afectación sistémica	81 (48%)	154/338 (46%)	0.298
Corticoides	66 (39%)	109 (32%)	0.065
Inmunodepresores	20 (12%)	31 (9%)	0.203
Antipalúdicos	22 (13%)	72 (21%)	0.017

TABLA 31b - Alteraciones analíticas del SSp con HTA

	HTA+ N= 167	HTA- N = 338	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	48/165 (29%)	69/325 (21%)	0.036
PCR (media±SEM)	2.63±0.55 n=130	1.60±0.25 n=250	0.050
Anemia (Hb < 11 g/L)	51/166 (31%)	94/330 (29%)	0.339
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	25/166 (15%)	56/330 (17%)	0.342
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	7/166 (4%)	18/330 (5%)	0.361
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	15/152 (10%)	25/295 (8%)	0.372
Beta2microgl.	6.56±3.26 n=92	2.87±0.41 n=184	0.122
ANA +	136 (81%)	285 (85%)	0.200
FR +	60/165 (36%)	154/333 (46%)	0.022
Anti-Ro/SS-A +	49/167 (29%)	123/336 (37%)	0.064
Anti-La/SS-B +	34/167 (20%)	94/336 (28%)	0.040
AAF +	15/88 (17%)	34 /170 (20%)	0.346
Niveles de IgG (media±SEM)	13.63± 0.66 n=109	13.81±0.41 n=218	0.807
Niveles de IgM (media±SEM)	2.23±0.74 n=109	1.67 ±0.13 n=218	0.270
Niveles de IgA (media±SEM)	2.70±0.12 n=109	2.61±0.09 n=217	0.597
IEF +	21/101 (21%)	23/152 (15%)	0.160
Crioglobulinas +	11/144 (8%)	23/281 (8%)	0.504
C3 < 0.8 g/L	16/161 (10%)	43/322 (13%)	0.176
C4 < 0.11 g/L	17/161 (11%)	29/322 (9%)	0.346
CH50 < 34 U/mL	15/160 (9%)	44 /322 (14%)	0.113

TABLA 31c- Relación entre HTA y FRCV

	HTA+ N= 167	HTA- N = 338	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Fumador	28 (17%)	62 (18%)	0.381
DM	74 (44%)	84 (25%)	<0.001 (p=0.032)
Hipercolesterolemia	74 (44%)	114 (34%)	0.014
Hipertrigliceridemia	56 (33%)	69 (20%)	0.001
MDRD	76/163 (47%)	101/328 (31%)	<0.001
Obesidad	28/98 (29%)	21/156 (13%)	0.003 (p=0.035)

4.4.2. Hipercolesterolemia

a) Elevación del colesterol total

Ciento ochenta y ocho pacientes presentaban hipercolesterolemia. Estos pacientes se caracterizaban por una edad mayor al diagnóstico (60.47 vs 54.95, $p<0.001$), un menor cumplimiento de los criterios clasificatorios del 2002 (45% vs 63%, $p<0.001$) y menor porcentaje de positividad de biopsia salival positiva (66% vs 85%, $p=0.002$), en relación con los que tenían cifras normales. En cuanto al desarrollo de manifestaciones clínicas, los pacientes con hipercolesterolemia tenían mayor prevalencia de afectación sistémica (54% vs 43%, $p=0.011$).

Además los pacientes con cifras de colesterol altas presentaban mayor trombopenia (7% vs 4%, $p=0.044$), menor positividad de FR (36% vs 47%, $p=0.012$), anti-Ro/SS-A (24% vs 40%, $p<0.001$), anti-La/SS-B (16% vs 31%, $p<0.001$), menor frecuencia de cifras disminuidas de C3 (9% vs 14%, $p=0.033$), C4 (6% vs 11%, $p=0.043$) y

crioglobulinemia (4% vs 11%, $p=0.011$) y, cifras menores de IgG (11.57 ± 0.37 vs 15.04 ± 0.49 , $p<0.001$) e IgA (2.36 ± 0.10 vs 2.81 ± 0.10 , $p=0.004$) que los pacientes con cifras normales de colesterol.

Solamente el 14% de los pacientes con hipercolesterolemia recibieron antipalúdicos, mientras que el 21% de los que no tenían hipercolesterolemia lo habían recibido en algún momento del seguimiento ($p=0.037$).

Los pacientes con hipercolesterolemia presentaban mayor asociación con otros factores de riesgo en el análisis univariado: HTA (39% vs 29%, $p=0.014$), DM (55% vs 17%, $p<0.001$), hipertrigliceridemia (42% vs 14%, $p<0.001$) y obesidad (18% vs 13%, $p=0.004$).

El análisis multivariado identificó la edad ($p=0.019$), biopsia salival positiva ($p=0.003$), niveles de IgG ($p=0.006$) y crioglobulinas ($p=0.034$) como variables independientes.

Los resultados sobre la hipercolesterolemia se muestran en las **tablas 32 a, 32b y 32c**.

TABLA 32a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp con hipercolesterolemia

	HIPERCOLEST. +	HIPERCOLEST -	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
	N= 188	N = 317	
Sexo (varón)	14 (7%)	21 (7%)	0.427
Edad al cumplimiento criterios –años- (media ± SEM)	60,47 ± 0.88	54,95 ± 0.88	<0.001 (p=0.019)
Tiempo de seguimiento– meses- (media ± SEM)	92.42 ± 4.27	85,65 ± 3.67	0.243
Xerostomía	184(98%)	311 (98%)	0.547
Xeroftalmía	184(98%)	307 (97%)	0.353
Pruebas oculares positivas	165/169(98%)	270/285 (95%)	0.103
Gammagrafía parotídea positiva	103/164 (63%)	141/239 (59%)	0.253
Biopsia salival positiva	47/71(66%)	109/128 (85%)	0.002 (p=0.003)
Parotidomegalia	37 (20%)	61 (19%)	0.496
Fiebre	12 (6%)	33 (10%)	0.083
Artralgias	100 (53%)	169 (53%)	0.526
Artritis	37 (20%)	47 (15%)	0.099
Fenómeno de Raynaud	33 (18%)	48 (15%)	0.277
Vasculitis	14(7%)	28 (9%)	0.357
Afec.pulmonar intersticial	12 (6%)	25 (8%)	0.330
Serositis	4 (2%)	16 (5%)	0.078
Gastritis crónica	4 (2%)	7 (2%)	0.610
Afec. hepática autoinmune	13 (7%)	30 (9%)	0.205
Pancreatitis	3 (2%)	5 (2%)	0.625
Afectación renal	6 (3%)	9 (3%)	0.509
Neuropatía periférica	19 (10%)	27 (8%)	0.327
Neuropatía pares craneales	5 (3%)	7 (2%)	0.482
Afectación SNC	17 (9%)	18 (6%)	0.105
Tiroiditis	46/170 (27%)	29/265 (29%)	0.336
Afectación sistémica	86 (54%)	149 (43%)	0.011
Corticoides	69/188 (37%)	106/317 (33%)	0.258
Inmunosupresores	18 (10%)	33 (10%)	0.445
Antipalúdicos	27 (14%)	67 (21%)	0.037

TABLA 32b- Alteraciones analíticas del SSp con hipercolesterolemia

	HIPERCOLEST. +	HIPERCOLEST -	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
	N= 188	N = 317	
VSG > 50 mm/h	39 (21%)	78/303 (26%)	0.130
PCR (media±SEM)	1.84±0.32 n=154	2.03±0.36 n=226	0.715
Anemia (Hb < 11 g/L)	53/187 (28%)	92/309 (30%)	0.407
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	27/187 (14%)	54/309 (17%)	0.224
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	14/187 (7%)	11 (4%)	0.044
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	4/173 (2%)	36/274 (13%)	<0.001
Beta2microgl.	5.83±2.65 n=116	2.85±0.19 n=160	0.191
ANA +	161/188 (86%)	260/315 (82%)	0.217
FR +	67/185 (36%)	147/313 (47%)	0.012
Anti-Ro/SS-A +	45/188 (24%)	127/315 (40%)	<0.001
Anti-La/SS-B +	30 (16%)	98/315 (31%)	<0.001
AAF +	18/91 (20%)	31 /167 (19%)	0.467
Niveles de IgG (media±SEM)	11.57± 0.37 n = 121	15.04±0.49 n =206	<0.001 (p=0.006)
Niveles de IgM (media±SEM)	2.01±0.67 n = 121	1.80 ±0.14 n=206	0.686
Niveles de IgA (media±SEM)	2.36±0.10 n = 121	2.81±0.10 n = 205	0.004
IEF +	15/97 (15%)	29/156 (19%)	0.323
Crioglobulinas +	7/170 (4%)	27/255 (11%)	0.011 (p=0.034)
C3 < 0.8 g/L	16/187 (9%)	43/296 (14%)	0.033
C4 < 0.11 g/L	12/187 (6%)	34/296 (11%)	0.043
CH50 < 34 U/mL	17/186 (9%)	42 /296 (14%)	0.065

TABLA 32 c- Relación entre hipercolesterolemia y FRCV

	HIPERCOLEST. +	HIPERCOLEST -	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
	N= 188	N = 317	
DM	104 (55%)	54 (17%)	<0.001 (p<0.001)
Hipertrigliceridemia	79 (42%)	46 (14%)	<0.001 (p<0.001)
Obesidad	18 (18%)	21 (13%)	0.004
MDRD	75/187 (40%)	102/304 (34%)	0.085
Fumador	35/188 (19%)	55/317 (17%)	0.403

b) Niveles bajos de colesterol HDL

Un total de 26 (12%) pacientes de los 205 a los que se le determinaron los niveles de HDL presentaban cifras de HDL inferiores de 40. Estos pacientes se caracterizaban por un predominio del sexo masculino (15% vs 4%, p=0.043) y mayor prevalencia de PNP mixta (15% vs 3%, p=0.022) y de anemia (46% vs 27%, p=0.042) que los pacientes con niveles normales de HDL. Además presentaban con mayor frecuencia valores elevados de PCR (6.41 ± 2.25 vs 1.68 ± 0.29 , p<0.001) y beta2microglobulina (20.64 ± 16.59 vs 3.11 ± 0.52 , p=0.004) comparadas con los pacientes con HDL bajo. El 50% de los pacientes con HDL<40 recibieron corticoides, mientras que tan sólo un 30% de los pacientes con HDL normal lo hicieron a lo largo de su seguimiento (p=0.038).

Como en el caso anterior, los pacientes con alteraciones en el HDL presentaban de forma frecuente otros factores de riesgo asociados en el análisis univariado: DM (58% vs 35%, p=0.022) e hipertrigliceridemia (77% vs 29%, p<0.001).

El análisis multivariado mostró como variables independientes la PNP mixta (p=0.022), PCR (p<0.001), hipertrigliceridemia (p<0.001) y LSB (p=0.003).

Los resultados sobre el HDL se muestran en las **tablas 33 a, 33b y 33c**.

TABLA 33a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con HDL bajo

	HDL <40 N= 26	HDL >40 N = 189	TWO-SIDED P VALUE (MULTIVARIATE)
Sexo (varón)	4 (15%)	8 (4%)	0.043
Edad al cumplimiento de criterios-años- (media ± SEM)	57,92 ± 3.01	55,90 ± 1.02	0.498
Tiempo de seguimiento-meses- (media ± SEM)	76.19 ± 8.94	89,94 ± 4.30	0.256
Criterios 2002	13(50%)	102(54%)	0.431
Xerostomía	26 (100%)	183 (97%)	0.457
Xeroftalmía	24(92%)	186 (98%)	0.112
Pruebas oculares positivas	19/20(95%)	168/174 (97%)	0.539
Gammagrafía parotídea positiva	13/22 (59%)	109/167 (65%)	0.364
Biopsia salival positiva	7/7 (100%)	47/59 (80%)	0.227
Parotidomegalia	2 (8%)	35 (18%)	0.134
Fiebre	2 (8%)	16 (8%)	0.626
Artralgias	16 (61%)	107 (57%)	0.399
Artritis	7 (27%)	37 (20%)	0.263
Fenómeno de Raynaud	4 (15%)	32 (17%)	0.552
Vasculitis	4(15%)	10 (5%)	0.072
Afec.pulmonar intersticial	3 (11%)	14 (7%)	0.338
Serositis	2 (8%)	6 (3%)	0.250
Gastritis crónica	0 (0%)	4 (2%)	0.595
Afec. hepática autoinmune	3 (11%)	18 (9%)	0.481
Pancreatitis	0 (0%)	1 (0.5%)	0.879
Afectación renal	1 (4%)	7 (4%)	0.650
Neuropatía periférica	4 (15%)	13 (7%)	0.133
Neuropatía pares craneales	5 (3%)	7 (2%)	0.482
PNP mixta	4(15%)	6(3%)	0.022 (p=0.022)
Mononeuritis múltiple	0(0%)	1(0.5%)	0.879
Neuronopatía	0(0%)	7(4%)	0.400
Afectación SNC	4 (15%)	12 (6%)	0.111
Tiroiditis	7/22 (32%)	54/181 (30%)	0.511
Afectación sistémica	16 (61%)	93 (49%)	0.166
Corticoides	13 (50%)	57 (30%)	0.038
Inmunodepresores	5 (19%)	16 (8%)	0.090
Antipalúdicos	2 (8%)	36 (19%)	0.121

TABLA 33b- Alteraciones analíticas del SSp con HDL bajo

	HDL <40 N= 26	HDL >40 N = 189	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	6/26 (23%)	46/187 (25%)	0.542
PCR (media±SEM)	6.41±2.25 n=26	1.68±0.29 n=174	<0.001 (p<0.001)
Anemia (Hb < 11 g/L)	12/26 (46%)	51/188 (27%)	0.042
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	2/26 (8%)	32/188 (17%)	0.177
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	2/26 (8%)	12/188 (6%)	0.528
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	5/24 (21%)	14/175 (8%)	0.060
Beta2microgl.	20.64±16.59 n=18	3.11±0.52 n=143	0.004
ANA +	25/26 (96%)	161/189 (85%)	0.102
FR +	10/26 (38%)	83/188 (44%)	0.371
Anti-Ro/SS-A +	10/26 (38%)	70/189 (37%)	0.524
Anti-La/SS-B +	7 (27%)	53/189 (28%)	0.556
AAF +	2/13 (15%)	20 /89 (22%)	0.434
Niveles de IgG (media±SEM)	16.03± 1.53 n = 18	13.74±0.52 n =145	0.144
Niveles de IgM (media±SEM)	1.98±0.53 n = 18	2.12 ±0.56 n=145	0.929
Niveles de IgA (media±SEM)	2.47±0.37 n = 18	2.67±0.12 n = 145	0.557
IEF +	2/18 (11%)	16/107 (15%)	0.499
Crioglobulinas +	0 (0%)	8/168 (5%)	0.336
C3 < 0.8 g/L	2/25 (8%)	17/186 (9%)	0.603
C4 < 0.11 g/L	1/25 (4%)	13/186 (7%)	0.487
CH50 < 34 U/mL	4/25 (16%)	17 /185 (9%)	0.227

TABLA 33c- Relación entre HDL bajo y FRCV

	HDL <40 N= 26	HDL >40 N = 189	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Fumador	7/26 (27%)	34/189 (18%)	0.202
HTA	14/26 (54%)	69/189 (36%)	0.070
DM	15/26 (58%)	66/189 (35%)	0.022
Obesidad	25/116 (22%)	3/11 (27%)	0.453
MDRD	11/15 (42%)	67/119 (36%)	0.338
Hipertrigliceridemia	20/26 (77%)	55/189 (29%)	<0.001 p<0.001

c) Niveles elevados de colesterol LDL

Un total de 66 (29%) pacientes de los 229 a los que se le determinaron los niveles de LDL presentaban cifras de LDL > 160. Estos pacientes presentaban menor cumplimiento de criterios del 2002 (42% vs 61%, p=0.007), serositis (5% vs 0%, p=0.044), positividad de anti-Ro/SS-A (27% vs 40%, p=0.041) y niveles de IgA (2.28 ± 0.15 vs 2.81 ± 0.15 , p=0.036) que los pacientes con valores normales de LDL. Además presentaron una mayor frecuencia de DM (48% vs 33%, p=0.022) e hipertrigliceridemia (47% vs 28%, p=0.006) asociadas.

El análisis multivariado mostró como variables independientes los niveles de IgA (p=0.032) y la hipertrigliceridemia (p<0.001).

Los resultados sobre el LDL se muestran en las *tablas 34 a, 34b y 34c*.

TABLA 34a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con LDL elevado

	LDL >160 N= 66	LDL <160 N = 163	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	4 (6%)	9 (5%)	0.545
Edad al cumplimiento criterios -años- (media ± SEM)	56,45 ± 1.70	55,90 ± 1.12	0.788
Tiempo de seguimiento- meses- (media ± SEM)	83.18 ± 6.54	88,83 ± 4.77	0.511
Criterios 2002	28 (42%)	100 (61%)	0.007
Xerostomía	64 (97%)	159 (97%)	0.556
Xeroftalmía	63 (95%)	161 (99%)	0.145
Pruebas oculares positivas	62/64 (97%)	138/144 (96%)	0.531
Gammagrafía parotídea positiva	42/57 (74%)	84/139 (60%)	0.054
Biopsia salival positiva	12/17 (71%)	52/59 (88%)	0.090
Parotidomegalia	12 (18%)	27 (17%)	0.453
Fiebre	3 (4%)	17 (10%)	0.118
Artralgias	39 (59%)	92 (56%)	0.414
Artritis	14 (21%)	32 (20%)	0.459
Fenómeno de Raynaud	10 (15%)	29 (18%)	0.394
Vasculitis	3 (4%)	13 (8%)	0.270
Afec.pulmonar intersticial	5 (8%)	12 (7%)	0.575
Serositis	0 (0%)	9 (5%)	0.044
Gastritis crónica	2 (3%)	2 (1%)	0.327
Afec. hepática autoinmune	4 (6%)	17 (10%)	0.220
Pancreatitis	0 (0%)	1 (0.6%)	0.712
Afectación renal	4 (6%)	6 (4%)	0.317
Neuropatía periférica	6 (9%)	13 (8%)	0.482
Neuropatía pares craneales	2 (3%)	3 (2%)	0.448
PNP mixta	4 (6%)	8 (5%)	0.472
Mononeuritis múltiple	0 (0%)	1 (0.6%)	0.712
Neuronopatía	2 (3%)	5 (3%)	0.675
Afectación SNC	4 (6%)	13 (8%)	0.425
Tiroiditis	21/62 (34%)	44/150 (29%)	0.310
Afectación sistémica	34 (51%)	79 (48%)	0.393
Corticoides	22 (33%)	55 (34%)	0.541
Inmunodepresores	6 (9%)	16 (10%)	0.543
Antipalúdicos	12 (18%)	28 (17%)	0.497

TABLA 34b- Alteraciones analíticas del SSp con LDL>160

	LDL >160 N= 66	LDL <160 N = 163	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	11/65 (17%)	44/157 (28%)	0.055
PCR (media±SEM)	1.49±0.43 n=59	2.60±0.53 n=144	0.206
Anemia (Hb < 11 g/L)	18/66 (27%)	50/157 (32%)	0.305
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	13/66 (20%)	22/157 (14%)	0.193
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	6/66 (9%)	8/157 (5%)	0.203
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	3/60 (5%)	16/147 (11%)	0.142
Beta2microgl.	4.48±1.59 n=46	5.31±2.54 n=118	0.844
ANA +	57/66 (86%)	137/162 (85%)	0.452
FR +	30/65 (46%)	66/162 (41%)	0.274
Anti-Ro/SS-A +	18/66 (27%)	66/163 (40%)	0.041
Anti-La/SS-B +	14/66 (21%)	50/163 (31%)	0.098
AAF +	6/31 (19%)	17 /77 (22%)	0.488
Niveles de IgG (media±SEM)	12.54± 0.63 n = 47	14.55±0.63 n =118	0.061
Niveles de IgM (media±SEM)	1.39±0.13 n = 47	2.37 ±0.69 n= 118	0.377
Niveles de IgA (media±SEM)	2.28±0.15 n = 47	2.81±0.15 n = 118	0.036 (p=0.032)
IEF +	5/37 (13%)	14/93 (15%)	0.532
Crioglobulinas +	2 (3%)	8/140 (6%)	0.378
C3 < 0.8 g/L	5/66 (8%)	18/155 (12%)	0.260
C4 < 0.11 g/L	6/66 (9%)	11/155 (7%)	0.396
CH50 < 34 U/mL	6/65 (9%)	18 /155 (12%)	0.399

TABLA 34c- Relación entre LDL>160 y FRCV

	LDL >160 N= 66	LDL <160 N = 163	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Fumador	14 (21%)	29 (18%)	0.335
HTA	27 (41%)	58 (36%)	0.272
DM	32 (48%)	54 (33%)	0.022
Obesidad	10 (24%)	19 (20%)	0.338
Hipertrigliceridemia	31 (47%)	46 (28%)	0.006
MDRD	24/66 (36%)	55/153 (36%)	(p<0.001) 0.535

4.4.3. Hipertrigliceridemia

Un total de ciento veinticinco pacientes presentaban hipertrigliceridemia. Estos pacientes se caracterizaban por tener un mayor tiempo de seguimiento (99.94 ± 5.76 vs 84.30 ± 3.18 , $p=0.016$) que los pacientes que tenían las cifras de triglicéridos normales. Los pacientes con hipertrigliceridemia presentaron una mayor frecuencia de afectación pulmonar intersticial (11% vs 6%, $p=0.047$), renal (6% vs 2%, $p=0.015$), neuropatía periférica (14% vs 7%, $p=0.017$) y afectación de pares craneales (6% vs 1%, $p=0.012$). En cuanto a las diferencias analíticas e inmunológicas, los pacientes que tenían hipertrigliceridemia presentaban de forma más frecuente anemia (38% vs 26%, $p=0.007$), VSG>50 (32% vs 21%, $p=0.010$), trombopenia (10% vs 3%, $p=0.003$), y ANA positivo (90% vs 82%, $p=0.024$) y, en cambio, menor positividad de anticuerpos anti-Ro/SS-A (27% vs 37%, $p=0.025$). Además presentaban con mayor frecuencia valores elevados de PCR (6.62 ± 0.93 vs 2.05 ± 0.25 , $p<0.001$) y de Beta2microglobulina (8.23 ± 3.99 vs 2.51 ± 0.14 , $p=0.022$) que aquellos pacientes con niveles normales de triglicéridos.

Los pacientes que presentaban cifras de triglicéridos elevadas habían recibido de forma más frecuente tratamiento con corticoides (49%) e inmunosupresores (17%), que los pacientes con triglicéridos normales (30% y 8% respectivamente) ($p<0.001$ y $p=0.005$).

Los pacientes con hipertrigliceridemia presentaban una mayor frecuencia de factores de riesgo asociados como tabaquismo (27% vs 15%, $p=0.002$), HTA (45% vs 29%, $p=0.001$), DM (59% vs 22%, $p<0.001$), hipercolesterolemia (63% vs 29%, $p<0.001$), obesidad (37% vs 14%, $p<0.001$) y MDRD <60 (51% vs 31%, $p<0.001$) .

El análisis multivariado identificó como variables independientes la neuropatía periférica ($p=0.021$), pares craneales ($p=0.015$), PCR ($p=0.004$), trombopenia ($p=0.034$), anti-Ro/SS-A ($p=0.021$), corticoides ($p=0.015$), fumador ($p=0.003$) e hipercolesterolemia ($p=0.001$).

Los resultados de la hipertrigliceridemia se muestran en las *tablas 35a, 35b y35c*.

TABLA 35a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con hipertrigliceridemia

	HIPERTGL. + N= 125	HIPERTGL. - N = 380	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	13 (10%)	22 (6%)	0.064
Edad al cumplimiento criterios –años- (media ± SEM)	58,51 ± 1.21	56,51 ± 0.77	0.188
Tiempo de seguimiento– meses- (media ± SEM)	99.94 ± 5.76	84,30 ± 3.18	0.016
Criterios 2002	65(52%)	221(58%)	0.136
Xerostomía	123(98%)	372 (98%)	0.532
Xeroftalmía	121(97%)	370 (97%)	0.471
Pruebas oculares positivas	111/113(98%)	324/341 (95%)	0.108
Gammagrafía parotídea positiva	65/108 (64%)	179/301 (59%)	0.261
Biopsia salival positiva	39/51(76%)	117/148 (79%)	0.418
Parotidomegalia	26 (21%)	72 (19%)	0.369
Fiebre	14 (11%)	31 (8%)	0.194
Artralgias	67 (54%)	202 (53%)	0.507
Artritis	25 (20%)	59 (15%)	0.152
Fenómeno de Raynaud	17 (14%)	64 (17%)	0.239
Vasculitis	13(10%)	29 (8%)	0.213
Afec.pulmonar intersticial	14 (11%)	23 (6%)	0.047
Serositis	8 (6%)	12 (3%)	0.093
Gastritis crónica	2 (2%)	9 (2%)	0.461
Afec. hepática autoinmune	15 (12%)	28 (7%)	0.080
Pancreatitis	2 (2%)	6 (2%)	0.629
Afectación renal	8 (6%)	7 (2%)	0.015
Neuropatía periférica	18 (14%)	28 (7%)	0.017
Neuropatía pares craneales	7 (6%)	5 (1%)	(p=0.021) 0.012
Afectación SNC	13 (10%)	22 (6%)	(p=0.015) 0.064
PNP mixta	11/125(9%)	12/380(3%)	0.012
Mononeuritis múltiple	2/125(2%)	6/380(2%)	0.629
Neuronopatía	6/125(5%)	10/380(3%)	0.180
Tiroiditis	30/114 (26%)	94/321 (29%)	0.317
Afectación sistémica	86 (54%)	149 (43%)	0.011
Corticoides	61/125 (49%)	114/380 (30%)	<0.001 p=0.015
Inmunodepresores	21 (17%)	30 (8%)	0.005
Antipalúdicos	18 (14%)	76 (20%)	0.102

TABLA 35b- Alteraciones analíticas del SSp con hipertrigliceridemia

	HIPERTGL. + N= 125	HIPERTGL. - N = 380	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	40/125 (32%)	77/365 (21%)	0.010
PCR (media±SEM)	3.26 ±0.75 n=104	1.46±0.19 n=276	0.001 (p=0.004)
Anemia (Hb < 11 g/L)	48/125 (38%)	97/371 (26%)	0.007
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	20/125 (16%)	61/371 (17%)	0.516
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	13/125 (10%)	12/371 (3%)	0.003 (p=0.034)
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	8/118 (7%)	32/329 (10%)	0.223
Beta2microgl.	8.23±3.99 n=77	2.51±0.14 n=199	0.022
ANA +	112/125 (90%)	309/378 (82%)	0.024
FR +	51/163 (44%)	51/124 (41%)	0.355
Anti-Ro/SS-A +	33/124 (27%)	139/379 (37%)	0.025 (p=0.021)
Anti-La/SS-B +	28 (23%)	100/379 (26%)	0.236
AAF +	10/70 (14%)	39 /188 (21%)	0.159
Niveles de IgG (media±SEM)	12.59± 0.62 n = 83	14.15±0.42 n =244	0.053
Niveles de IgM (media±SEM)	1.61±0.29 n = 83	1.97 ±0.34 n=244	0.553
Niveles de IgA (media±SEM)	2.44±0.14 n = 83	2.71±0.09 n = 243	0.113
IEF +	17/71 (24%)	27/182 (15%)	0.065
Crioglobulinas +	8/109 (7%)	26/316 (8%)	0.475
C3 < 0.8 g/L	13/121 (11%)	46/362 (13%)	0.347
C4 < 0.11 g/L	11/121 (9%)	35/362 (10%)	0.506
CH50 < 34 U/mL	17/121 (14%)	42 /361 (12%)	0.289

TABLA 35c- Relación entre hipertrigliceridemia y FRCV

	HIPERTGL. + N= 125	HIPERTGL. – N = 380	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
HTA	56 (45%)	111 (29%)	0.001
DM	74 (59%)	84 (22%)	<0.001
Hipercolesterolemia	79 (63%)	109 (29%)	<0.001
			p=0.001
Obesidad	22 (37%)	27 (14%)	<0.001
MDRD	64/125 (51%)	113/366 (31%)	<0.001
Tabaco	34 (27%)	56 (15%)	0.002
			(p=0.003)

4.4.4. Diabetes:

Del mismo modo que en el análisis global de los FRCV, los pacientes con DM tenían un diagnóstico más tardío de SSp (61.47 ± 0.94 vs 54.97 ± 0.83 , $p < 0.001$) y un mayor tiempo de seguimiento (100.77 ± 4.41 vs 82.43 ± 3.51 , $p = 0.002$) que los pacientes sin DM. Además, los pacientes con DM presentaron una mayor frecuencia de vasculitis (12% vs 7%, $p = 0.034$), afectación pulmonar intersticial (14% vs 5%, $p < 0.001$), afectación renal (8% vs 1%, $p < 0.001$), neuropatía periférica (13% vs 7%, $p = 0.047$), neuropatía pares craneales (4% vs 1%, $p = 0.046$) y afectación SNC (11% vs 5%, $p = 0.020$). En cuanto a las diferencias analíticas e inmunológicas, los pacientes con DM presentaron de forma más frecuente anemia (38% vs 25%, $p = 0.003$) y menor frecuencia de FR (37% vs 46%, $p = 0.047$), anti-Ro/SS-A (21% vs 40%, $p < 0.001$) y anti-La/SS-B (18% vs 29%, $p = 0.004$).

Además, los pacientes con DM presentaban con más frecuencia niveles elevados de PCR (5.75 ± 0.74 vs 2.04 ± 0.29 , $p<0.001$) y menores niveles de IgG (12.06 ± 0.58 vs 14.51 ± 0.43 , $p=0.001$) que los no diabéticos.

Los pacientes diabéticos presentaban con mayor otros factores de riesgo cardiovascular: hipercolesterolemia (66% vs 24%, $p<0.001$), hipertrigliceridemia (47% vs 15%, $p<0.001$), obesidad (29% vs 15%, $p=0.009$), HTA (47% vs 27%, $p<0.001$) y MDRD <60 (52% vs 28%, $p<0.001$).

El análisis multivariado mostró como variables independientes la edad ($p<0.001$), meses de seguimiento ($p=0.002$), afectación renal ($p<0.001$), infecciones ($p<0.001$), anemia ($p=0.001$), niveles de IgG ($p=0.001$), corticoides ($p=0.001$), hipercolesterolemia ($p<0.001$) y hipertrigliceridemia ($p=0.005$).

Los resultados de la diabetes mellitus se muestran en las **tablas 36a, 36b y 36c**.

TABLA 36a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con DM tipo2

	DM+ N= 158	DM- N = 323	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	13 (8%)	22 (6%)	0.275
Edad al cumplimiento de criterios-años- (media ± SEM)	61,47 ± 0.94	54,97 ± 0.83	<0.001 (p<0.001)
Tiempo de seguimiento-meses- (media ± SEM)	100.77 ± 4.41	82,43 ± 3.51	0.002 (p=0.002)
Criterios 2002	81 (51%)	205 (59%)	0.061
Xerostomía	156 (99%)	339 (98%)	0.347
Xeroftalmía	153(97%)	338 (97%)	0.458
Pruebas oculares positivas	138/141 (98%)	297/313 (95%)	0.108
Gammagrafía parotídea positiva	80/127 (63%)	164/276 (59%)	0.284
Biopsia salival positiva	57/77 (74%)	99/122 (81%)	0.156
Parotidomegalia	33 (21%)	65 (19%)	0.325
Fiebre	12 (8%)	33 (9%)	0.302
Artralgias	86 (54%)	183 (53%)	0.399
Artritis	29 (18%)	55 (16%)	0.281
Fenómeno de Raynaud	20 (13%)	61 (18%)	0.101
Vasculitis	19(12%)	23 (7%)	0.034
Afec.pulmonar intersticial	22 (14%)	15 (5%)	<0.001
Serositis	9 (6%)	11 (3%)	0.136
Gastritis crónica	4 (2%)	7 (2%)	0.469
Afec. hepática autoinmune	15 (9%)	28 (8%)	0.354
Pancreatitis	4 (2%)	4 (1%)	0.217
Afectación renal	13 (8%)	2 (1%)	<0.001 (p<0.001)
Neuropatía periférica	20 (13%)	26 (7%)	0.047
Neuropatía pares craneales	7 (4%)	5 (1%)	0.046
PNP mixta	10 (6%)	13 (4%)	0.145
Mononeuritis múltiple	3 (2%)	5 (1%)	0.481
Neuronopatía	8 (5%)	8 (2%)	0.089
Afectación SNC	17 (11%)	18 (5%)	0.020
Tiroiditis	39/139 (28%)	85/296 (29%)	0.491
Afectación sistémica	86 (54%)	149 (43%)	0.011
Infecciones	57 (36%)	48 (14%)	<0.001 (p<0.001)
Corticoides	77 (49%)	98 (28%)	<0.001 (p=0.001)
Inmunodepresores	21 (13%)	30 (9%)	0.076
Antipalúdicos	19 (12%)	75 (22%)	0.006

TABLA 36b- Alteraciones analíticas del SSp con DM tipo 2

	DM+ N= 158	DM- N = 323	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	41/157 (26%)	76/333 (23%)	0.246
PCR (media±SEM)	2.82±0.57 n=129	1.50±0.25 n=251	0.012
Anemia (Hb < 11 g/L)	60/158 (38%)	85/338 (25%)	0.003 (p=0.001)
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	22/158 (14%)	59/338 (17%)	0.195
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	18/158 (11%)	7/338 (2%)	<0.001
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	9/145 (6%)	31/302 (10%)	0.107
Beta2microgl.	6.96±3.17 n=97	2.56±0.15 n=179	0.061
ANA +	132 (83%)	289 (84%)	0.522
FR +	58/156 (37%)	156/342 (46%)	0.047
Anti-Ro/SS-A +	33/158 (21%)	139/345 (40%)	<0.001
Anti-La/SS-B +	28/158 (18%)	100/245 (29%)	0.004
AAF +	14/79 (18%)	35 /179 (20%)	0.437
Niveles de IgG (media±SEM)	12.06± 0.58 n = 101	14.51±0.43 n =226	0.001 (p=0.001)
Niveles de IgM (media±SEM)	2.61±0.83 n = 101	1.55 ±0.78 n=226	0.061
Niveles de IgA (media±SEM)	2.54±0.14 n = 101	2.69±0.09 n = 225	0.357
IEF +	17/89 (19%)	27/164 (16%)	0.358
Crioglobulinas +	10/138 (7%)	24/287 (8%)	0.426
C3 < 0.8 g/L	18/155 (12%)	41/328 (12%)	0.454
C4 < 0.11 g/L	15/155 (10%)	31/328 (9%)	0.528
CH50 < 34 U/mL	23/154 (15%)	36 /328 (11%)	0.139

TABLA 36c- Relación entre DM y FRCV

	DM+ N= 158	DM- N = 323	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Fumador	35 (22%)	55 (16%)	0.057
Hipercolesterolemia	104 (66%)	84 (24%)	<0.001
Hipertrigliceridemia	74 (47%)	51 (15%)	p<0.001
Obesidad	23/80 (29%)	26/174 (15%)	<0.001
MDRD	82/157 (52%)	95/334 (28%)	p=0.005
HTA	74/158 (47%)	93/347 (27%)	0.009
			<0.001
			<0.001

4.4.5. Tabaquismo:

Los fumadores se caracterizaban por un predominio del sexo masculino (22% vs 4%, $p<0.001$) y una menor edad al cumplimiento de los criterios (53.70 vs 57.72 años, $p=0.019$). Los fumadores presentaban mayor frecuencia de hipertrigliceridemia (38%) que los no fumadores (22%), siendo la asociación estadísticamente significativa ($p=0.002$).

4.4.6. Obesidad:

Un total de 49 (19%) pacientes de doscientos cincuenta y cuatro en los que se pudo evaluar dicho factor presentaban obesidad.

Los pacientes obesos presentaban de forma más frecuente gammagrafía parotídea grado III-IV (75% vs 58%, $p=0.039$) que los pacientes con peso normal. Además, los niveles de beta2microglobulina eran mayores en los pacientes obesos (15.72 ± 10.51 vs 2.54 ± 0.16 , $p=0.040$).

Así mismo, los pacientes con obesidad presentaban una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular asociados como la HTA (57% vs 34%, $p=0.003$), DM (47% vs 28%, $p=0.009$), MDRD <60 (50% vs 30%, $p=0.009$), hipercolesterolemia (57% vs 35%,

p=0.003) y hipertrigliceridemia (45% vs 18%, p<0.001). El análisis multivariado mostró como variables independientes la HTA (p=0.038) y hipertrigliceridemia (p=0.001).

Los resultados de la obesidad se muestran en las tablas **37a**, **37b** y **37c**.

TABLA 37a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con obesidad

	OBESIDAD + N= 49	OBESIDAD - N = 205	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	4 (8%)	10 (5%)	0.274
Edad al cumplimiento criterios -años- (media ± SEM)	60,31 ± 1.57	57,79 ± 1.03	0.262
Tiempo de seguimiento- meses- (media ± SEM)	92.28 ± 9.02	83,54 ± 4.11	0.358
Criterios 2002	23/49 (47%)	120/205(58%)	0.095
Xerostomía	48 (98%)	204 (99%)	0.349
Xeroftalmía	48 (98%)	199 (97%)	0.595
Pruebas oculares positivas	43/45 (96%)	181/186 (97%)	0.410
Gammagrafía parotídea- grados III-IV-	30/40 (75%)	96/164 (58%)	0.039
Biopsia salival positiva	12/16 (75%)	68/83 (82%)	0.366
Parotidomegalia	8 (16%)	41 (20%)	0.359
Fiebre	3 (6%)	19 (9%)	0.353
Artralgias	26 (53%)	115 (56%)	0.410
Artritis	7 (14%)	34 (17%)	0.442
Fenómeno de Raynaud	8 (16%)	36 (18%)	0.513
Vasculitis	5 (10%)	18 (10%)	0.467
Afectación pulmonar intersticial	12 (24%)	39 (19%)	0.251
Serositis	0 (0%)	5 (2%)	0.339
Gastritis crónica	0 (0%)	3 (1%)	0.524
Afectación hepática autoinmune	6 (12%)	18 (9%)	0.306
Pancreatitis	0 (0%)	3 (1%)	0.524
Afectación renal	1 (2%)	8 (4%)	0.455
Neuropatía periférica	5 (10%)	18 (9%)	0.467
Neuropatía craneal SNC	2 (4%)	4 (2%)	0.327
Tiroiditis	7 (14%)	13 (6%)	0.066
Tiroiditis	17/46 (37%)	50/170 (29%)	0.210
Manifestaciones sistémicas	24 (49%)	98 (48%)	0.504
Corticoides	20 (41%)	65 (32%)	0.148
Inmunodepresores	6 (12%)	19 (9%)	0.345
Antipalúdicos	12 (24%)	39 (19%)	0.251

TABLA 37b- Alteraciones analíticas del SSp con obesidad

	OBESIDAD + N= 49	OBESIDAD - N = 205	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	11/49 (22%)	43/193 (22%)	0.558
PCR (media±SEM)	1.75±0.56 n=44	1.22±0.21 n=155	0.287
Anemia (Hb < 11 g/L)	17/49 (35%)	60/196 (31%)	0.349
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	7/49 (14%)	29/196 (15%)	0.566
Trombocitopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	1/49 (2%)	5/196 (3%)	0.655
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	2/45 (4%)	17/175 (10%)	0.210
Beta2microgl.	15.72±10.51 n=29	2.54±0.16 n=96	0.040
ANA +	42 (86%)	170 (84%)	0.464
FR +	23/48 (48%)	80/201 (40%)	0.194
Anti-Ro/SS-A +	14/49 (29%)	72/204 (35%)	0.236
Anti-La/SS-B +	9/49 (18%)	57/204 (28%)	0.115
AAF +	6/22 (27%)	21/102 (21%)	0.333
Niveles de IgG (media±SEM)	13.32± 1.04 n = 38	14.35±0.59 n =132	0.404
Niveles de IgM (media±SEM)	3.44±2.10 n = 38	1.60 ±0.14 n=132	0.113
Niveles de IgA (media±SEM)	2.58±0.20 n = 38	2.75±0.13 n = 131	0.546
IEF +	9/28 (32%)	19/110 (17%)	0.073
Crioglobulinas +	3/45 (7%)	12/164 (7%)	0.590
C3 < 0.8 g/L	6/48 (12%)	19/191 (10%)	0.385
C4 < 0.11 g/L	5/48 (10%)	13/191 (7%)	0.282
CH50 < 34 U/mL	5/48 (10%)	15/190 (8%)	0.376

TABLA 37c- Relación entre obesidad y FRCV

	OBESIDAD + N= 49	OBESIDAD - N = 205	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Fumador	7 (14%)	39 (19%)	0.292
HTA	28 (57%)	70 (34%)	0.003 (p=0.038)
DM	23 (47%)	57 (28%)	0.009
Hipercolesterolemia	28 (57%)	71 (35%)	0.003
Hipertrigliceridemia	22 (45%)	38 (18%)	<0.001 (p=0.001)
MDRD>60	24 (50%)	59 (30%)	0.009

4.5. Síndrome metabólico

61 pacientes (12%) cumplían los criterios del ATP-III de síndrome metabólico. Estos pacientes presentaban una mayor edad al diagnóstico (62,44 vs 56,23, $p<0.002$), mayor seguimiento (110.64 ± 7.51 vs $87,23 \pm 3.01$ $p=0.007$), y mayor prevalencia de vasculitis (16% vs 7%, $p=0.017$), PNP mixta (10% vs 4%, $p=0.047$), neuropatía (8% vs 2 %, $p=0.034$), afectación del SNC (13% vs 6%, $p=0.048$) y afectación sistémica (57% vs 45%, $p=0.045$) respecto a los que no tenían un síndrome metabólico. En cuanto a los resultados de los análisis, los pacientes con síndrome metabólico se caracterizaban por tener una mayor frecuencia de anemia (39% vs 28%, $p=0.044$) e IEF positiva (29% vs 15%, $p=0.029$) y, en cambio, una menor positividad de anticuerpos anti-Ro/SS-A (18% vs 32%, $p=0.002$). Además los niveles de PCR (2.40 ± 0.38 vs 1.22 ± 0.24 , $p=0.022$) y de beta2microglobulina (14.20 ± 8.47 vs 2.59 ± 0.13 , $p<0.001$) eran mayores en los pacientes con síndrome metabólico. En cuanto al tratamiento recibido, los pacientes con síndrome metabólico recibieron con mayor frecuencia corticoides (58% vs 32%, $p<0.001$) e inmunodepresores (20% vs 9%, $p=0.012$).

Los resultados se muestran en las tablas **38a y 38b**.

TABLA 38a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con síndrome metabólico

	SD.METABÓLICO+ N= 61	SD.METABÓLICO- N = 443	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	5 (8%)	30 (7%)	0.421
Edad al cumplimiento criterios –años- (media ± SEM)	62,44 ± 1.31	56,23 ± 0.72	0.002
Tiempo de seguimiento–meses- (media ± SEM)	110.64 ± 7.51	87,23 ± 3.01	0.007
Xerostomía	60 (98%)	434 (98%)	0.654
Xeroftalmía	59 (97%)	431 (97%)	0.522
Pruebas oculares positivas	53/53 (100%)	381/400 (95%)	0.089
Gammagrafía parotídea–grados III- IV-	31/48 (65%)	212/354 (60%)	0.323
Biopsia salival positiva	22/28 (79%)	133/170 (78%)	0.595
Parotidomegalia	9 (15%)	89 (20%)	0.210
Fiebre	7 (11%)	38 (9%)	0.294
Artralgias	36 (59%)	233 (53%)	0.211
Artritis	14 (23%)	70 (16%)	0.113
Fenómeno de Raynaud	8 (13%)	73 (16%)	0.323
Vasculitis	10 (16%)	31 (7%)	0.017
Afectación pulmonar intersticial	8 (13%)	29 (6%)	0.064
Serositis	4 (7%)	16 (4%)	0.214
Gastritis crónica	1 (2%)	10 (2%)	0.608
Afectación hepática autoinmune	6 (10%)	37 (8%)	0.423
Pancreatitis	0 (0%)	8 (2%)	0.354
Afectación renal	4 (7%)	11 (2%)	0.095
Neuropatía periférica	11 (18%)	34 (8%)	0.012
Neuropatía craneal	6 (3%)	6 (2%)	0.234
PNP mixta	6 (10%)	17 (4%)	0.047
Mononeuritis múltiple	1 (2%)	6 (1%)	0.597
Neuronopatía	5 (8%)	11 (2%)	0.034
SNC	8 (13%)	27 (6%)	0.048
Tiroiditis	17/54 (31%)	107/380 (28%)	0.359
Afectación Sistémica	35 (57%)	199 (45%)	0.045
Criterios 2002	29 (47%)	256 (58%)	0.085
Corticoides	34 (58%)	140 (32%)	<0.001
Inmunodepresores	12 (20%)	39 (9%)	0.012
Antipalúdicos	9 (15%)	86 (19%)	0.247

TABLA 38b- Alteraciones analíticas del SSp con síndrome metabólico

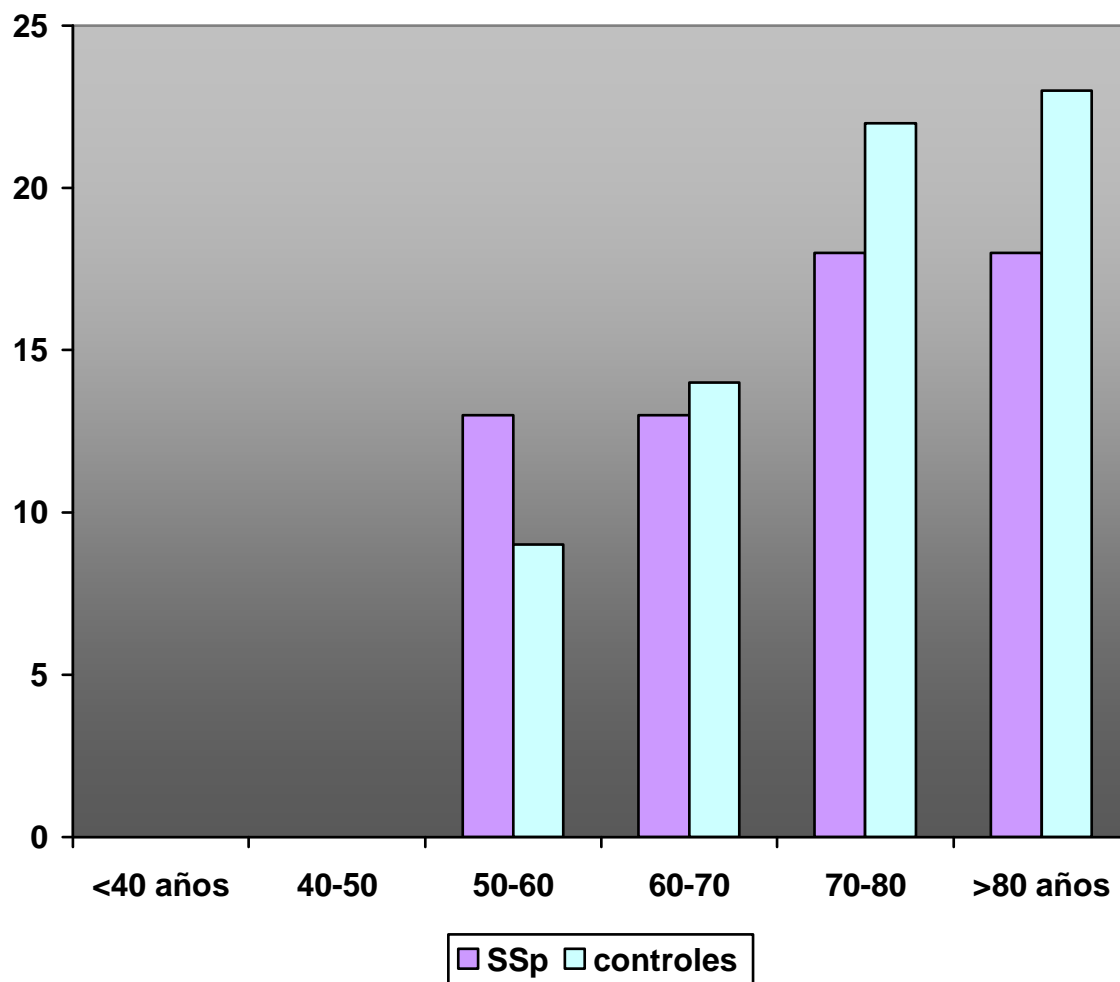
	SD.METABÓLIC O+ N= 61	SD.METABÓL ICO- N = 443	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	18 (29%)	98/428 (23%)	0.164
PCR (media±SEM)	2.40±0.38 n=234	1.22±0.24 n=146	0.022
Anemia (Hb < 11 g/L)	24 (39%)	120/434 (28%)	0.044
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	6 (10%)	75/434 (17%)	0.095
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	3 (5%)	22/434 (5%)	0.629
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	4/58 (7%)	36/388 (9%)	0.383
Beta2microgl. +	14.20±8.47 n=36	2.59±0.13 n=240	<0.001
ANA +	54 (89%)	366/441 (83%)	0.183
FR +	20 (38%)	193/436 (44%)	0.058
Anti-Ro/SS-A +	11 (18%)	164/441 (36%)	0.002
Anti-La/SS-B +	11 (18%)	117/441 (26%)	0.099
ACL IgG	2/32 (6%)	20/223 (9%)	0.459
ACL IgM	1/32 (3%)	13/223 (6%)	0.455
Anticoagulante lúpico +	4/32 (12%)	20/226 (9%)	0.345
Niveles de IgG (media±SEM)	12.08± 0.78 n = 45	14.01±0.39 n =131	0.059
Niveles de IgM (media±SEM)	3.21±1.78 n = 45	1.66 ±0.10 n=131	0.043
Niveles de IgA (media±SEM)	2.46±0.19 n = 45	2.67±0.08 n = 280	0.338
IEF +	12/41 (29%)	32/212 (15%)	0.029
Crioglobulinas +	4/56 (7%)	30/368 (8%)	0.524
C3 < 0.8 g/L	9 (15%)	50/421 (12%)	0.322
C4 < 0.11 g/L	4 (7%)	41/421 (10%)	0.299
CH50 < 34 U/mL	9 (15%)	49/420 (12%)	0.304

En la siguiente tabla se muestra la comparativa con el grupo control (*Tabla 39*) en la que observamos que la frecuencia de síndrome metabólico en los controles fue del 15% frente al 12% en los pacientes con SSp ($p= 0.496$) y que cuando lo estratificamos por edades, las prevalencias iban aumentando progresivamente en ambos grupos, hasta alcanzar un máximo de 23% en los controles con edad > 80 años, frente a un 18 % en el SSp.

TABLA 39- Comparativa del síndrome metabólico entre SSp y controles

Variables	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	>80	global
SSp	0%	0%	13%	13%	18%	18%	12%
Controles	0%	0%	9%	14%	22%	23%	15%

FIGURA 16. Gráfica comparativa del síndrome metabólico según grupo etario.



5. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA

5.1. Ateromatosis carotídea

5.1.1. Prevalencia:

En un total de 74 pacientes se realizó una ecografía carotídea (71 mujeres y 3 hombres, con una edad media en el momento de la prueba de 65 años y con un seguimiento medio de 96 meses). En 54 (73%) se objetivaron placas, detectándose en 33 (46%) de los pacientes más de una placa. La localización más frecuente de las placas fue la bifurcación carotídea en 33 (44%) pacientes; en 20 (27%) pacientes se localizaban en la carótida interna, en 13 (18%) en la carótida interna, en 8 (11%) en la carótida externa, y en 7 (9%) a nivel de la carótida primitiva.

Además, en 32 (44%) pacientes se objetivó la existencia de placas bilaterales, en 32 (44%) placas calcificadas y en 4 (6%) una estenosis significativa. El GIM medio fue de 0.76 mm, y en 17 pacientes (23%) el GIM fue superior a 0.90 mm.

Si tenemos en cuanto el perfil de riesgo cardiovascular de estos pacientes, observamos que de los 74 pacientes, 35 (47%) presentaban hipercolesterolemia, 31 (42%) tenían HTA, 27 (36%) diabetes mellitus, 24 (28%) un MDRD<60, 24 (32%) tenían hipertrigliceridemia y 11 (20%) eran obesos.

Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

TABLA 40- Características principales del estudio mediante eco-carotídeas en 74 pacientes con SSP

Características principales de las eco-carotídeas	
GIM medio	0.76
Placas	54 (73%)
> de 1 placa	33 (46%)
Bilaterales	32 (44%)
Bifurcación	37 (51%)
Calcificaciones	32 (44%)
Estenosis carotídea	4 (6%)

Si lo analizamos por intervalos de edades, nos encontramos:

- <50 años: 8 pacientes, GIM medio: 0,56; 37% placas
- 50-60 años: 16 pacientes, GIM medio: 0,68; 75% placas
- 60-70 años: 18 pacientes, GIM medio : 0,77; 67% placas
- >70 años: 32 pacientes, GIM medio: 0,84; 84% placas

5.1.2. Comparativa según resultados patológicos de la eco carotídea: (GIM>0.90 ó placas / no)

En 56 (76%) pacientes la eco-carotídea presentaban datos de lesión orgánica subclínica (existencia de GIM patológico ó placas). De los 17 pacientes con GIM > 0.90 mm, 15 (88%) tenían placas concomitantes, mientras que tan sólo 40 (54%) de los pacientes con GIM<0.90 las presentaba, no siendo significativa la diferencia. En cambio, los pacientes con GIM patológico presentaban con más frecuencia más de una placa (73% vs 38%, p=0.017) y un mayor porcentaje de calcificación de las mismas (75% vs 35%, p=0.005) respecto a los pacientes con GIM normal.

En 4 pacientes con GIM patológico, las placas de ateroma se asociaron a estenosis hemodinámicamente significativas (25% vs 0%, p=0.002).

En cuanto a las características epidemiológicas-clínicas e inmunológicas no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos excepto la edad de cumplimiento de criterios (65 ± 1.82 vs 56.19 ± 1.51 , p=0.005) que fue mayor en los pacientes con GIM>0.9. Además se observó una tendencia a la significación estadística en la asociación de un resultado patológico en la ecografía carotídea con la presencia de manifestaciones extraglandulares (55% vs 39%, p= 0.172), especialmente con la afección pulmonar intersticial (14% vs 0%, p=0.094), con parámetros analíticos como la anemia (39% vs 17%, p=0.066) y con mayor frecuencia de autoanticuepos como el FR (55% vs 33%, p=0.087) o los anticuerpos anti-Ro/SS-A (43% vs 28%, p=0.195).

En cuanto a los FRCV tradicionales encontramos una mayor prevalencia de hipercolesterolemia en los pacientes con engrosamiento carotídeo (54% vs 38%, p=0.050). Además, aunque los resultados no resultaron significativos se pudo apreciar una mayor frecuencia de placas y mayor engrosamiento de la íntima entre los pacientes fumadores.

Los resultados de la ecografía carotídea se muestran en las **tablas 41a, 41b y 41c**.

TABLA 41a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con ecografía carotídea patológica (GIM >0.90 y/o placas)

	GIM>0.90 Ó PLACAS N= 56	GIM<0.90, SIN PLACAS N = 18	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	2 (4%)	1 (6%)	0.572
Edad al cumplimiento de criterios-años- (media ± SEM)	60,04 ± 1.47	52,06 ± 2.50	0.009
Tiempo de seguimiento-meses- (media ± SEM)	98.53 ±7.98	88,94 ± 13.23	0.550
Xerostomía	56 (100%)	18 (100%)	1.000
Xeroftalmía	56 (100%)	18 (100%)	1.000
Pruebas oculares positivas	51/52 (98%)	16/16 (100%)	0.765
Gammagrafía parotídea- grados III-IV-	32/47 (68%)	9/16 (56%)	0.287
Biopsia salival positiva	9/12 (75%)	4/6 (67%)	0.561
Parotidomegalia	7 (12%)	3 (17%)	0.458
Fiebre	3 (5%)	2 (11%)	0.352
Artralgias	36 (64%)	13 (72%)	0.376
Artritis	12 (21%)	2 (11%)	0.275
Fenómeno de Raynaud	10 (18%)	6 (33%)	0.145
Vasculitis	3 (5%)	1 (6%)	0.681
Afectación pulmonar intersticial	8 (14%)	0 (0%)	0.094
Serositis	1 (2%)	0 (0%)	0.757
Gastritis crónica	1 (2%)	1 (6%)	0.430
Afectación hepática autoinmune	5 (9%)	3 (17%)	0.299
Afectación renal	1 (2%)	0 (0%)	0.757
Neuropatía periférica SNC	5 (9%)	0 (0%)	0.237
	7 (12%)	1 (6%)	0.371
Tiroiditis	16/52 (31%)	8/18 (44%)	0.220
Afectación Sistémica	31 (55%)	7 (39%)	0.172

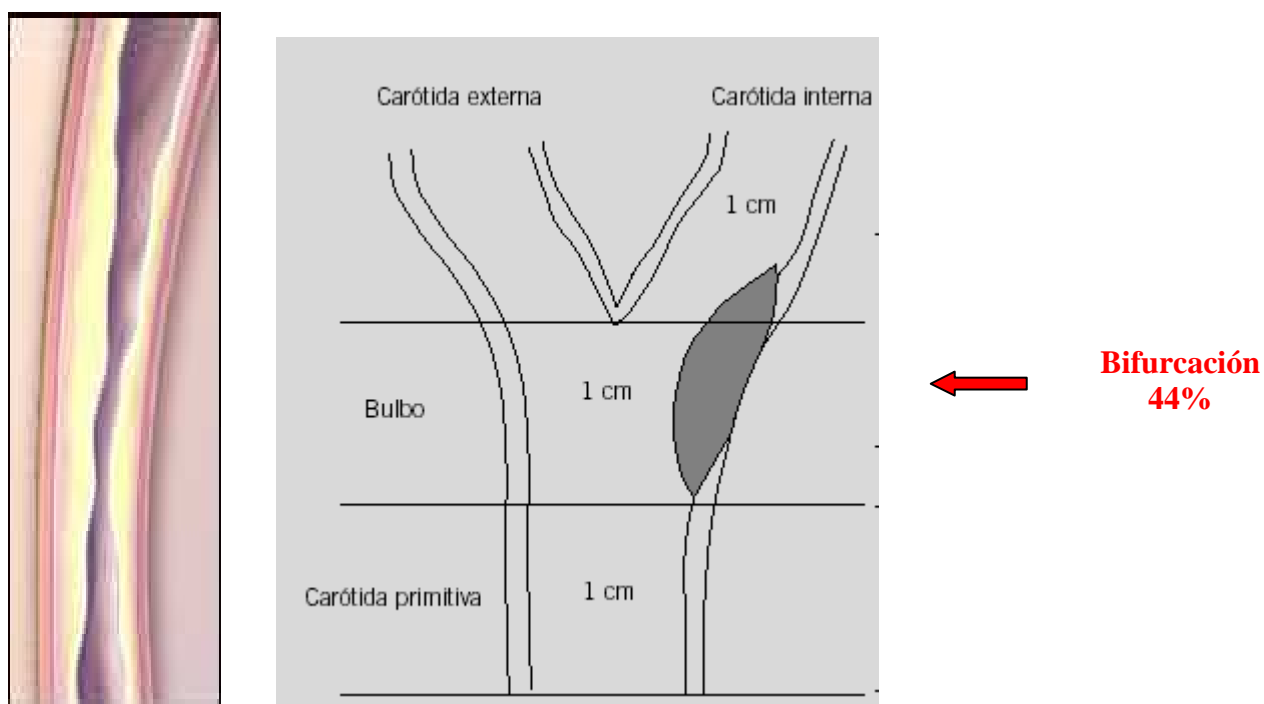
TABLA 41b- Alteraciones analíticas del SSp con ecografía carotídea patológica (GIM >0.90 y/o placas)

	GIM>0.90 Ó PLACAS N= 56	GIM<0.90, SIN PLACAS N = 18	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	14/55 (25%)	2 (11%)	0.173
PCR >2	5/53 (9%)	1 (6%)	0.521
Anemia (Hb < 11 g/L)	22 (39%)	3 (17%)	0.066
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	8 (14%)	2 (11%)	0.542
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	6 (11%)	0 (0%)	0.175
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	6/52 (11%)	1/16 (6%)	0.474
ANA	47/56 (84%)	16/18 (90%)	0.466
FR +	31 (55%)	6 (33%)	0.087
Anti-Ro/SS-A	24 (43%)	5 (28%)	0.195
Anti-La/SS-B	22 (39%)	6 (33%)	0.436
AAF	5/26 (19%)	5/10 (50%)	0.079
Niveles de IgG (media±SEM)	14.34± 1.00 n = 47	12.73±1.15 n =13	0.427
Niveles de IgM (media±SEM)	1.83±0.36 n = 47	7.84 ±6.10 n=13	0.066
Niveles de IgA (media±SEM)	2.53±0.19 n = 47	2.72±0.23 n = 13	0.613
IEF	7/36 (19%)	2/11 (18%)	0.650
Crioglobulinas	2/50 (4%)	1/15 (7%)	0.551
C3 < 0.8 G/L	8/55 (14%)	2 (11%)	0.531
C4 < 0.11 G/L	3/55 (5%)	1 (6%)	0.687
CH50 < 34 U/ML	8/54 (15%)	1 (6%)	0.283
HDL	56.17±2.66	58.23±3.93	0.695
LDL	142.78±5.61	135.31±5.98	0.482
Apo A1	148.06±4.30 n=36	143.06±6.86 n=10	0.104
Apo B	110.94±3.53 n=36	99.20±4.12 n=10	0.363

TABLA 41c –Relación entre engrosamiento carotídeo (GIM> 0,9/placa) y FRCV

	GIM>0.90 Ó PLACAS N= 56	GIM<0.90, SIN PLACAS N = 18	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Corticoides	13 (28%)	8 (38%)	0.279
Inmunosupresores	2 (4%)	0 (0%)	0.475
Antipalúdicos	10 (21%)	4 (19%)	0.555
HTA	25 (45%)	6 (33%)	0.286
DM	21 (37%)	6 (33%)	0.490
Fumador	13 (22%)	1 (6%)	0.087
Hipercolesterolemia	30 (54%)	5 (28%)	0.050
HTG	18 (32%)	3 (17%)	0.168
Obesidad	11 (20%)	5 (36%)	0.091
MDRD	19 (34%)	5 (28%)	0.430
HDL<35	11/40 (27%)	1/13 (8%)	0.134
LDL>160	14/41 (34%)	2/13 (15%)	0.582

FIGURA 17. Localización de placas



5.1.3 Grupos control

5.1.3.1.- LES:

a) Descripción:

Se realizó una ecografía carotídea en un total de 78 pacientes con LES, 75 (96%) mujeres y 3 (4%) hombres, con una edad media en el momento de la prueba de 43 años.

Treinta y dos pacientes (41%) eran hipertensos, 30 (38%) presentaban hipercolesterolemia asociada, 25 (32%) hipertrigliceridemia, 26 (33%) eran fumadores y 4 (5%) diabéticos.

En cuanto a los resultados de la ecografía carotídea observamos que en 29 (38%) se objetivaron placas, existiendo en 22 (28%) de los pacientes más de una placa; en 19 (24%) pacientes se objetivó la existencia de placas bilaterales; en 18 (23%) existió calcificación de las mismas, y en 3 (4%), estenosis significativa.

El GIM media fue de 0.60, y en 5 pacientes (6%), el GIM fue superior a 0.90 mm.

Si lo analizamos por intervalos de edades, nos encontramos:

- <30 años:12 pacientes, GIM medio: 0,45; 0% placas
- 30-40 años: 24 pacientes, GIM medio: 0,52; 21% placas
- 40-50 años: 22 pacientes, GIM medio: 0,66; 50% placas
- 50-60 años: 12 pacientes, GIM medio: 0,65; 67% placas
- 60-70 años: 4 pacientes, GIM medio : 0,72; 75% placas
- >70 años : 4 pacientes, GIM medio : 0,85; 100% placas

Si analizamos la relación entre los factores de riesgo cardiovasculares y la existencia o no de placas en la ecografía carotídea, observamos que la hipercolesterolemia y la HTA se relacionaban con la existencia de placas (43% vs 18%, $p= 0.021$) y (52% vs 29%, $p=0.045$) respectivamente, así como la HTG, aunque en este caso sin alcanzar diferencias significativas.

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

TABLA 42- Relación de FRCV y ateromatosis carotídea en 78 pacientes con LES

	PLACAS N = 29	NO PLACAS N=49	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
HTA	14 (52%)	13 (29%)	0.045
Hipercolesterolemia	12 (43%)	9 (18%)	0.021
Hipertrigliceridemia	10 (34%)	9 (18%)	0.093
Fumadores	10 (38%)	12 (29%)	0.302
Diabetes mellitus	2 (7%)	1 (2%)	0.310
Obesos (n= 54)	2/23 (9%)	7/31 (23%)	0.163

b) Comparativas:

En comparación con el LES, los pacientes con SSp presentaban una edad mayor en el momento de la prueba ($65,14 \pm 1.42$ vs $42,64 \pm 1.57$, <0.001). Respecto al resultado de la ecografía, los pacientes con SSp presentaron una mayor prevalencia de placas (73% vs 38%, $p<0.001$), bilateralidad (43% vs 24%, $p=0.014$), calcificación (43% vs 23%, $p= 0.001$) y placas múltiples (46% vs 28%, $p=0.035$) que los pacientes con LES.

Por otra parte, la prevalencia de la placas en los pacientes con LES aumentaba con la edad y se relacionaba con un GIM menor que en los pacientes con SSp ($0,60\pm 0,02$ vs $0,76\pm 0,02$, $p=0,001$).

Los pacientes con SSp presentaban un GIM medio mayor en relación con los pacientes con LES ($0,78$ vs $0,60$, $p<0,001$). Conforme aumentaba la edad (pacientes superaban los 70 años) se iban equiparando las cifras ($0,84$ vs $0,83$).

La localización de placas en la carótida interna fue más frecuente en los pacientes con lupus (59% vs 34% , $p= 0,050$), mientras que a nivel de la bifurcación la prevalencia fue superior en los pacientes con SSp (51% vs 22% , $p<0,001$).

En cuanto a los factores de riesgo asociados, los pacientes con SS eran con mayor frecuencia diabéticos (37% vs 5% , $p<0,001$), mientras que los pacientes con LES eran más fumadores (33% vs 22% , $p=0,026$).

FIGURA 18. Gráfica comparativa de la existencia de placas entre SSp y LES

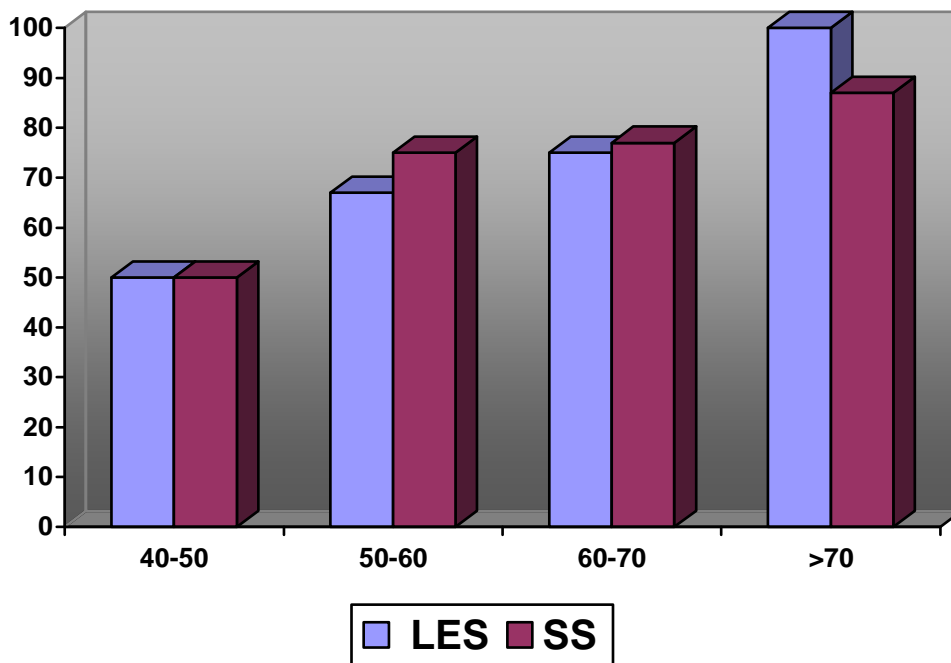


TABLA 43- Comparativa de la ateromatosis carotídea entre SSp y LES

	S. SJOGREN N= 74	LES N = 78	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Edad media	65,14±11,36	42,64±1.57	<0.001
GIM	0,76±017	0,60±0.02	<0.001
Placas	54 (73%)	30 (38%)	<0.001
Bilaterales	32 (43%)	19 (24%)	0.014
Calcificadas	32 (43%)	18 (23%)	0.008
Nplacas (>1)	33 (46%)	22 (28%)	0.035
Estenosis	4 (6%)	3 (4%)	0.647
GIM>0.9 ó placas	56 (76%)	21 (27%)	<0.001
Bifurcación	37 (51%)	17 (22%)	<0.001
Carótida interna	25 (34%)	17 (59%)	0.098
HTA	25 (34%)	32 (41%)	0.366
Hipercolesterolemia	30 (40%)	30 (33%)	0.793
Hipertrigliceridemia	18 (24%)	25 (32%)	0.782
Fumadores	13 (18%)	26 (33%)	0.026
Diabetes mellitus	21 (29%)	4 (5%)	<0.001
Obesos	11/56 (20%)	9/54 (17%)	0.686

TABLA 44- Percentiles 25,50,75 del GIM medio en LES según grupo erario

VARIABLES	<40 n=37	40-50 n=23	50-60 n=11	60-70 n=3	>70 n=4	TODOS N=78
GIM medio	0.51	0.65	0.65	0.70	0.84	0.60
Percentil 25	0.40	0.50	0.55	0.60	0.58	0.46
Percentil50	0.47	0.60	0.60	0.70	0.84	0.55
Percentil75	0.55	0.75	0.70	0.80	1.11	0.70

TABLA 45- Percentiles 25,50,75 del GIM medio en SSp según grupo etario

VARIABLES	<50 n=8	50-60 n=16	60-70 n=18	>70 n=32	TODOS N=74
GIM medio	0.56	0.68	0.77	0.84	0.78
Percentil 25	0.50	0.60	0.71	0.75	0.65
Percentil50	0.55	0.70	0.80	0.80	0.76
Percentil75	0.67	0.80	0.92	0.92	0.90

5.1.3.2 Grupo control de mujeres sanas

En un total de 40 pacientes sin enfermedad autoinmune sistémica se realizó una ecografía carotídea, siendo la edad media en el momento de la prueba de 42 años. Las características en cuanto al perfil cardiovascular de estos pacientes fue el siguiente: un total de 15 (37%) eran fumadores, 4 pacientes (10%) presentaban hipertensión, 3 (7%) tenían hipercolesterolemia, 2 pacientes (5%) hipertrigliceridemia y otros 2 (5%) tenían diabetes mellitus.

En cuanto a los resultados de la ecografía carotídea observamos que 6 (15%) pacientes presentaron placas y el GIM medio fue de 0.54.

Si lo analizamos por intervalos de edades, nos encontramos:

- <35 años: 8 pacientes; GIM medio: 0.55; ninguno presentó placas.
- 35-45 años: 20 pacientes; GIM medio: 0.60; 1 (5%) presentó placas.
- >45 años: 12 pacientes; GIM medio: 0.61; 4 (33%) tenían placas.

5.2. Lesiones cerebrales asintomáticas de sustancia blanca

5.2.1. Descripción:

En un total de 52 pacientes se realizó una prueba de imagen cerebral (TC ó RMN), 49 (94%) mujeres y 3 (6%) varones, con una edad media en el momento de la prueba de 63 años. La prueba de imagen se solicitó por la existencia de alteraciones neurológicas (mayoritariamente cefalea, en menor grado sospecha de focalidad neurológica).

En 20 pacientes (38%) de ellos, se objetivaban LSB. Las localizaciones de las lesiones aparecieron tanto a nivel subcortical (9) como periventricular (13).

Además, las pruebas de imagen demostraron la existencia de enfermedad cerebrovascular en 29 pacientes. La prevalencia de LSB en estos pacientes fue del 100% frente al 27% de aquellos sin enfermedad cerebrovascular.

Los pacientes con LSB se caracterizaban por tener un mayor tiempo de seguimiento (120.12 ± 11.14 vs $80,50 \pm 11.46$, $p=0.030$), mayor frecuencia de neuropatía craneal (18% vs 0%, $p=0.037$), un mayor descenso de niveles de HDL < 40 (39.50 ± 5.76 vs 56.18 ± 3.42 , $p=0.013$), y menores cifras de IgM (0.79 ± 0.12 vs 1.20 ± 0.23 , $p=0.015$).

Además, los pacientes con LSB presentaban más factores de riesgo cardiovascular, como HTA (82% vs 31%, $p=0.001$), DM (76% vs 44%, $p=0.028$) y una mayor frecuencia de síndrome metabólico (47% vs 18%, $p=0.041$).

Los pacientes con LSB presentaban con mayor frecuencia en la RMN datos de enfermedad cerebrovascular asociada (40% vs 0%, $p<0.001$). Además, la LSB se asoció con más frecuencia a otras lesiones de órgano diana subclínicas como HVI (60% vs 20%) y MDRD < 60 (71% vs 34%, $p=0.017$) y también a enfermedad coronaria (25% vs 6%) aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

El ajuste mediante el análisis multivariado mostró como variables independientes el tiempo de seguimiento ($p=0.040$).

Los resultados se muestran en las *tablas 46a, 46b y 46c*

TABLA 46a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con LSB

	LSB + N= 20	LSB - N = 32	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	1 (6%)	2 (6%)	0.727
Edad al cumplimiento de criterios -años- (media ± SEM)	65,47 ± 2.30	57,88 ± 2.53	0.055
Tiempo de seguimiento- meses- (media ± SEM)	120.12 ± 11.14	80,50 ± 11.46	0.030 (p=0.040)
Criterios 2002	11(65%)	17(53%)	0.319
Xerostomía	14 (93%)	32 (100%)	0.375
Xeroftalmía	16 (94%)	32 (100%)	0.347
Pruebas oculares positivas	14/15(93%)	31/32 (97%)	0.541
Gammagrafía parotídea positiva	9/13 (69%)	18/25 (72%)	0.571
Biopsia salival positiva	9/11(82%)	7/11(64%)	0.318
Parotidomegalia	5 (29%)	7 (22%)	0.401
Fiebre	2 (12%)	4 (12%)	0.659
Artralgias	10 (59%)	14 (44%)	0.241
Artritis	3 (18%)	5 (16%)	0.577
Fenómeno de Raynaud	3 (18%)	4 (12%)	0.463
Vasculitis	3 (18%)	4 (12%)	0.463
Afec.pulmonar intersticial	3 (18%)	4 (12%)	0.463
Serositis	2 (12%)	2 (6%)	0.432
Gastritis	0 (0%)	1(3%)	0.653
Afec. hepática autoinmune	3 (18%)	4 (12%)	0.463
Pancreatitis	1 (6%)	1 (3%)	0.578
Afectación renal	1 (6%)	4 (12%)	0.426
Neuropatía periférica	3 (18%)	4 (12%)	0.463
Neuropatía pares craneales	3 (18%)	0 (0%)	0.037
PNP mixta	1 (6%)	2 (6%)	0.727
Mononeuritis múltiple	1 (7%)	2 (6%)	0.727
Neuronopatía	1 (7%)	0 (0%)	0.347
Tiroiditis	5/15 (33%)	8/26 (31%)	0.566
Afectación sistémica	12 (71%)	19 (59%)	0.324
Corticoides	11 (65%)	12 (37%)	0.065
Inmunodepresores	2 (12%)	3 (9%)	0.574
Antipalúdicos	2 (12%)	5 (16%)	0.537

TABLA 46b - Alteraciones analíticas del SSp con LSB

	LSB + N= 20	LSB - N = 32	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	5 (29%)	9 (28%)	0.588
PCR (media±SEM)	5.23±2.87 n=16	2.15±1.21 n=27	0.261
Anemia (Hb < 11 g/L)	9 (53%)	9 (28%)	0.081
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	3 (18%)	7 (22%)	0.518
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	1 (6%)	1 (3%)	0.578
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	3 (18%)	2 (7%)	0.243
Beta2microgl.	4.69±2.08 n=10	21.63±15.17 n=20	0.441
ANA +	12 (71%)	29 (91%)	0.083
FR +	5 (29%)	16 (50%)	0.139
Anti-Ro/SS-A +	7 (41%)	12 (37%)	0.520
Anti-La/SS-B +	5 (29%)	8(25%)	0.496
AAF +	3/12 (25%)	2 /16 (12%)	0.357
ACL IgG	2/12 (17%)	0 (0%)	0.188
ACL IgM	1/12(8%)	1/15 (7%)	0.701
Anticoagulante lúpico +	3/12 (25%)	1 /16 (6%)	0.196
ANCA +	0 (0%)	1(10%)	0.526
Niveles de IgG (media±SEM)	14.65± 2.08 n=13	13.01±1.39 n=27	0.509
Niveles de IgM (media±SEM)	0.79±0.12 n=10	1.20 ±0.23 n=27	0.015
Niveles de IgA (media±SEM)	2.15±0.15 n=13	2.84±0.31 n=27	0.970
IEF +	3/15 (20%)	3/18 (17%)	0.577
Crioglobulinas +	1/16 (6%)	1/27 (4%)	0.611
C3 < 0.8 g/L	3 (18%)	2 (6%)	0.231
C4 < 0.11 g/L	0 (0%)	2 (6%)	0.412
CH50 < 34 U/mL	1 (6%)	3 (10%)	0.554
HDL	39.50±5.76 n=10	56.18±3.42 n=17	0.013
LDL	140.80±25.06 n=10	151.80±11.72 n=15	0.662
Apo A1	119.67±17.08 n=6	144.79±3.55 n=14	0.052
Apo B	104.50±12.30 n=6	104.71±5.66 n=14	0.986

TABLA 46c. Relación de LSB y FRCV

	LSB + N= 20	LSB - N = 32	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sd metabólico	8 (47%)	6 (18%)	0.041
HVI	3/5 (60%)	1/5 (20%)	0.262
Obesidad	4/9 (44%)	2/18 (11%)	0.073
MDRD	12 (71%)	11 (34%)	0.017
HTA	14 (82%)	10 (31%)	0.001
DM	13 (76%)	14 (44%)	0.028
Fumador	2 (12%)	4 (12%)	0.659
Hipercolesterolemia	7 (41%)	17 (53%)	0.310
HTG	8 (47%)	8 (25%)	0.107

5.2.2 Grupo control

Se escogió como grupo control, los resultados de un estudio extraído de la literatura (418). Un total de 111 adultos sanos con edades comprendidas entre los 65 y 84 años fueron sometidos a una RMN cerebral con objeto de valorar la correlación entre FRCV y manifestaciones clínicas. La prevalencia global de LSB fue del 27%, y esta prevalencia se incrementaba con la edad, pasando de un 11% entre los 65-69 años a un 54% entre los 80-84 años. La historia previa de ACV ó IAM fue un factor de riesgo independiente para presentar LSB en cualquier grupo de edad. Además para el grupo de edad comprendido entre 65-74 años, tanto la HTA como la hipercolesterolemia se identificaron como factores de riesgo independientes. No se encontró relación significativa con otros factores de riesgo como la diabetes.

Si comparamos estos resultados con los obtenidos en nuestros pacientes, vemos que la HTA también fue el factor de riesgo que se asociaba con más frecuencia a las LSB (82%). Sin embargo, los pacientes con SSp presentaban con mayor frecuencia diabetes (76%) en relación con los controles (44%) Además, la prevalencia de LSB también aumentaba con la edad pasando de un 18% en los pacientes de <60 años a un 67% en los pacientes por encima de 80 años.

5.3 Disminución del filtrado glomerular (MDRD):

Los pacientes con un FG < 60 se caracterizaban por un predominio del sexo masculino (11% vs 5%, p=0.007), una edad mayor al cumplimiento de criterios (65.05 vs 53.05 años, p<0.001), y un mayor porcentaje de manifestaciones clínicas como afectación pulmonar intersticial (11% vs 6%, p=0.033), afectación renal (7% vs 1% , p=0.002), neuropatía periférica (15% vs 6%, p=0.002), PNP mixta (9% vs 2% , p=0.001) , afectación sistémica (54% vs 44%, p= 0.017) que los pacientes con FG normal. Además, también presentaban mayor prevalencia de anemia (36% vs 26%, p=0.019), trombopenia (9% vs 3%, p=0.005), PCR (3.12±0.04 vs 1.36±0.18, p=0.001) y anticoagulante lúpico (18% vs 5%, p=0.002). Sin embargo, la presencia de FR (34%) y de C3 bajo (7%) fue menor en los pacientes con FG<60 que en los que tenían niveles de FG>60 (48% y 15%, respectivamente), siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambos casos (p=0.002) y (p=0.008).

Además, los pacientes con FG disminuido se asociaban con frecuencia a otros factores de riesgo cardiovascular: HTA (47% vs 27%, p<0.001), DM (50% vs 23%, p<0.001), HTG (38% vs 19%, p<0.001), hipercolesterolemia (45% vs 35%, p=0.015) y obesidad (29% vs 15%, p=0.009).

El ajuste mediante el análisis multivariado identificó el sexo (p=0.007), la edad (p<0.001), afectación renal (p=0.002), PNP mixta (p=0.011), anticoagulante lúpico (p=0.005), DM (p=0.009) y obesidad (p=0.009) como variables independientes.

Los resultados del filtrado glomerular se muestran en las *tablas 47a, 47b y 47c*

TABLA 47a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con MDRD <60

	MDRD<60 N= 164	MDRD>60 N = 327	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	20 (11%)	15 (5%)	0.007 (p=0.007)
Edad al cumplimiento de criterios-años- (media ± SEM)	65,05 ± 0.84	53,05 ± 0.84	<0.001 (p<0.001)
Tiempo de seguimiento- meses- (media ± SEM)	93.97 ± 4.34	90,23 ± 3.68	0.535
Criterios 2002	100/177(56%)	176/314(56%)	0.500
Xerostomía	162 (99%)	319 (98%)	0.295
Xeroftalmía	159 (97%)	318 (97%)	0.528
Pruebas oculares positivas	141/146(97%)	280/294 (95%)	0.353
Gammagrafía parotídea- grados III-IV-	90/137 (66%)	149/257 (58%)	0.083
Biopsia salival positiva	53/69 (77%)	96/123 (78%)	0.489
Parotidomegalia	39 (24%)	58 (18%)	0.072
Fiebre	10 (6%)	35 (11%)	0.063
Artralgias	85 (52%)	177 (54%)	0.350
Artritis	31 (19%)	50 (15%)	0.187
Fenómeno de Raynaud	25 (15%)	55 (17%)	0.379
Vasculitis	19 (12%)	23 (7%)	0.065
Afectación pulmonar intersticial	18 (11%)	19 (6%)	0.033
Serositis	3 (2%)	17 (5%)	0.056
Gastritis crónica	4 (2%)	7 (2%)	0.530
Afectación hepática autoinmune	14 (8%)	29 (9%)	0.525
Pancreatitis	4 (2%)	4 (1%)	0.259
Afectación renal	11 (7%)	4 (1%)	0.002 (p=0.002)
Neuropatía periférica	25(15%)	21 (6%)	0.002
Neuropatía craneal	6 (4%)	6 (2%)	0.176
PNP mixta	16 (10%)	7(2%)	0.001 (p=0.011)
Mononeuritis múltiple	5 (3%)	3 (1%)	0.087
Neuronopatía	5 (3%)	11(3%)	0.545
SNC	11 (7%)	24 (7%)	0.479
Tiroiditis	47/148 (32%)	73/280 (26%)	0.129
Afectación Sistémica	89 (54%)	143 (44%)	0.017
Corticoides	66 (40%)	105 (32%)	0.047
Inmunodepresores	20 (12%)	30 (9%)	0.187
Antipalúdicos	21(13%)	72 (22%)	0.009

TABLA 47b- Alteraciones analíticas del SSp con MDRD <60

	MDRD<60 N= 177	MDRD>60 N = 314	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	47/163 (28%)	70/321 (22%)	0.056
PCR (media±SEM)	3.12±0.64 n=129	1.36±0.18 n=248	0.001
Anemia (Hb < 11 g/L)	59/164 (36%)	86/326 (26%)	0.019
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	22/164 (13%)	58/326 (18%)	0.134
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	15/164 (9%)	10/326 (3%)	0.005
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	15/152 (10%)	24/289 (8%)	0.350
Beta2microgl.	4.27±0.75 n=102	4.03±1.74 n=172	0.921
ANA +	142/164 (87%)	269/326 (83%)	0.152
FR +	55/162 (34%)	156/323 (48%)	0.002
Anti-Ro/SS-A +	48/164 (29%)	120/325 (37%)	0.056
Anti-La/SS-B +	36/164 (22%)	88/325 (27%)	0.131
ACL IgG	6/84 (7%)	16/169 (9%)	0.359
ACL IgM	3/84 (4%)	11/169 (6%)	0.258
Anticoagulante lúpico +	15/85 (18%)	9/171 (5%)	0.002
Niveles de IgG (media±SEM)	13.07± 0.61 n = 114	14.16±0.43 n =210	(p=0.005) 0.144
Niveles de IgM (media±SEM)	2.28±0.72 n = 114	1.66 ±0.12 n=210	0.269
Niveles de IgA (media±SEM)	2.69±0.12 n = 114	2.62±0.10 n = 209	0.674
IEF +	20/91 (22%)	24/158 (15%)	0.120
Crioglobulinas +	11/147 (7%)	22/271 (8%)	0.490
C3 < 0.8 g/L	13/159 (7%)	47/318 (15%)	0.008
C4 < 0.11 g/L	12/159 (7%)	33/318 (10%)	0.205
CH50 < 34 U/mL	19/159 (12%)	39/317 (12%)	0.520

TABLA 47c- Relación entre MDRD<60 y FRCV

	MDRD<60 N= 177	MDRD>60 N = 314	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
HTA	77 (47%)	89 (27%)	<0.001
DM	82 (50%)	75 (23%)	<0.001
Fumador	34 (21%)	57 (17%)	(p=0.009) 0.221
Hipercolesterolemia	74 (45%)	113 (35%)	0.015
HTG	63 (38%)	62 (19%)	<0.001
Obesidad	23 (29%)	25 (15%)	0.009 (p=0.039)

5.3- Hipertrofia del ventrículo izquierdo.

5.3.1. Descripción

En un total de 46 pacientes se realizó un ecocardiograma, 41 (89%) mujeres y 5 (11%) varones, con una edad media en el momento de la prueba de 64 años. La ecografía se había solicitado por la existencia de alteraciones cardíacas (mayoritariamente sospecha de valvulopatías, en menor grado arritmias y episodios de angor).

Veinte (44%) pacientes presentaron hipertrofia del ventrículo izquierdo. Además, en 28 pacientes (67%), existía una valvulopatía asociada, siendo la válvula mitral, la más afectada con 17 pacientes (39%), seguida de la aórtica y de la tricúspide, con 14 (33%) y 10 (24%) pacientes, respectivamente.

Si comparamos los pacientes con HVI de los que no la presentaban, observamos que la HVI aparecía asociada a una mayor edad en el momento del diagnóstico del SS ($69,05 \pm 1,71$ vs $55,65 \pm 2,66$, $p<0.001$) y mayor existencia de IEF positiva (36% vs 0%, $p=0.031$) y menor prevalencia de CH50 disminuido (5% vs 28%, $p=0.050$).

Además los pacientes con HVI eran HTA en su mayoría (90% vs 46%, $p=0.002$) y existía menor prevalencia de fumadores que entre los que tenían el ventrículo izquierdo con dimensiones normales (10% vs 38%, $p=0.030$).

El ajuste mediante el análisis multivariado mostró como variables independientes la edad ($p=0.002$) y la HTA ($p=0.045$).

Los resultados se muestran en las ***Tablas 48a, 48b y 48c***

Tabla 48a -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con HVI

	HVI+ N= 20	HVI- N =26	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	0 (0%)	5 (19%)	0.054
Edad al cumplimiento criterios -años- (media ± SEM)	69,05 ± 1,71	55,65 ± 2.66	<0.001 (p=0.002)
Tiempo de seguimiento-meses- (media ± SEM)	90.41 ± 4.34	89,20 ± 3.68	0.838
Criterios 2002	10 (53%)	11 (42%)	0.351
Xerostomía	19 (100%)	26 (100%)	-
Xeroftalmía	18 (95%)	26 (100%)	0.422
Pruebas oculares positivas	-	-	-
Gammagrafía parotídea-grados III-IV-	11/17 (65%)	17/21 (81%)	0.223
Biopsia salival positiva	6/9 (67%)	6/9 (67%)	0.690
Parotidomegalia	2 (10%)	4 (15%)	0.496
Fiebre	1 (5%)	1 (4%)	0.672
Artralgias	11 (58%)	13 (50%)	0.413
Artritis	1 (5%)	4 (15%)	0.286
Fenómeno de Raynaud	2 (10%)	6 (23%)	0.248
Vasculitis	1 (5%)	3 (11%)	0.432
Afec. pulmonar intersticial	4 (21%)	3 (11%)	0.322
Serositis	0 (0%)	2 (8%)	0.328
Gastritis crónica	2 (10%)	1 (4%)	0.382
Afectación hepática autoinmune	0 (0%)	4 (15%)	0.100
Pancreatitis	-	-	-
Afectación renal	0 (0%)	3 (11%)	0.183
Neuropatía periférica	2 (10%)	6 (23%)	0.248
Neuropatía craneal	1 (5%)	2 (8%)	0.618
SNC	2 (10%)	2 (8%)	0.568
Tiroiditis	3/14 (21%)	7/22 (32%)	0.389
Afectación sistémica	10 (53%)	16 (61%)	0.385
Infecciones	9 (47%)	7 (27%)	0.136
Corticoides	69 (39%)	102 (32%)	0.088
Inmunodepresores	21 (12%)	29 (9%)	0.220
Antipalúdicos	26(15%)	66 (21%)	0.053

Tabla 48b- Alteraciones analíticas del SSp con HVI

	HVI+ N= 20	HVI- N =26	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	8 (42%)	9 (35%)	0.419
PCR (media±SEM)	3.47±1.61 n=17	4.94±2.02 n=25	0.600
Anemia (Hb < 11 g/L)	8 (42%)	12 (46%)	0.514
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	1 (5%)	6 (23%)	0.111
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	2 (10%)	2 (8%)	0.568
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	2 (10%)	2/25 (8%)	0.585
Beta2microgl. +	3.44 ±0.081 n=10	18.93±16.65 n=18	0.498
ANA +	16/19 (84%)	25/26 (96%)	0.195
FR +	5 (26%)	8 (31%)	0.506
Anti-Ro/SS-A +	53/177 (30%)	115/312 (37%)	0.073
Anti-La/SS-B +	6 (32%)	5 (19%)	0.273
ACL IgG	0 (0%)	1/10 (10%)	0.556
ACL IgM	0 (0%)	1/10 (10%)	0.556
Anticoagulante lúpico +	2/8 (25%)	3/11 (27%)	0.664
Niveles de IgG (media±SEM)	12.40± 1.65 n = 14	12.89±1.18 n =16	0.801
Niveles de IgM (media±SEM)	1.19±0.19 n = 14	1.15 ±0.16 n=16	0.885
Niveles de IgA (media±SEM)	2.69±0.37 n = 14	2.38±0.34 n = 16	0.551
IEF +	4/11 (36%)	0 (0%)	0.031
Crioglobulinas +	1/18 (6%)	1/19 (5%)	0.743
C3 < 0.8 g/L	1/19 (5%)	3/25 (12%)	0.415
C4 < 0.11 g/L	0 (0%)	3/25 (12%)	0.174
CH50 < 34 U/mL	1 (5%)	7/25 (28%)	0.050
HDL	45.33±4.61 n=9	44.71±3.63 n=17	0.918
LDL	139.11±9.09 n=9	137.24±12.94 n=17	0.923
Apo A1	132.29±8.43 n=7	128.56±12.10 n=9	0.815
Apo B	111.56±6.50 n=9	109.86±6.88 n=7	0.862

Tabla 48c-Relación entre FRCV y HVI

	HVI+ N= 20	HVI- N =26	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Cardiopatía isquémica	10 (53%)	11 (42%)	0.351
IAM	2 (10%)	8 (31%)	0.104
ACV	3 (16%)	4 (15%)	0.641
LSB	3/4 (75%)	2/6 (33%)	0.262
HTA	18 (90%)	12 (46%)	0.002
			(p=0.045)
DM	12(63%)	14 (54%)	0.376
Fumador	2 (10%)	10 (38%)	0.030
Hipercolesterolemia	8 (42%)	13(50%)	0.413
HTG	12 (63%)	16 (61%)	0.581
Obesidad	4 (31%)	4 (40%)	0.490
MDRD<60	12 (63%)	15 (58%)	0.477
Sd metabólico	10 (53%)	9(35%)	0.183

6. DESARROLLO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

6.1- Descripción general:

Después de un seguimiento medio de 13,3 años, un total de 65 pacientes (13%) con SSp desarrollaron una enfermedad vascular, coronaria ó cerebral: 45 (9%) pacientes en forma de cardiopatía isquémica, 29 (6%) una enfermedad cerebrovascular y 4 (1%) una enfermedad arterial periférica. En 20 (31%) pacientes (3 hombres y 17 mujeres) el evento apareció a una edad inferior a los 65 años en las mujeres y 55 en los varones. Si lo estratificamos por edades, 6 pacientes (5 mujeres y 1 hombres) presentaron un evento entre los 40-50 años; 12 pacientes (10 mujeres y 1 hombres) entre 50-60; 22 pacientes (18 mujeres y 4 hombres) entre 60-70; 18 pacientes (16 mujeres y 2 hombres) entre 70-80 y 7 pacientes (7 mujeres) tenían más de 80 años en el momento de la enfermedad cardiovascular.

6.2.- Comparativa:

6.2.1. Eventos

Los pacientes con eventos se caracterizaban por una mayor edad en el momento del diagnóstico (66 vs 55 años, $p < 0.001$). Las manifestaciones extraglandulares asociadas con mayor frecuencia en estos pacientes fueron la neuropatía craneal (9% vs 1%, $p = 0.002$) y la afectación del SNC (26% vs 4%, $p < 0.001$). En cuanto a las alteraciones analíticas, los pacientes que desarrollaban algún evento tenían mayores cifras de PCR (3.25 ± 0.90 vs 1.75 ± 0.25 , $p = 0.021$), beta2microglobulina (12.68 ± 8.50 vs 2.82 ± 0.16 , $p = 0.003$) y HDL < 35 (49.34 ± 2.81 vs 57.87 ± 1.47 , $p = 0.005$). Además también presentaban una mayor frecuencia de anemia (41% vs 27%, $p = 0.016$) y anticoagulante lúpico positivo (21% vs 8%, $p = 0.021$).

En cambio, presentaban menor positividad de FR (24% vs 45%, $p=0.004$), anti-La/SS-B (14% vs 27%, $p=0.027$), crioglobulinas (0% vs 9%, $p=0.019$), C3 bajo (2% vs 18%, $p=0.008$) y C4 bajo (3% vs 10%, $p=0.036$).

En relación al tratamiento, los pacientes con ECV habían recibido con más frecuencia corticoides (45%) que los que no presentaron eventos (33%), siendo las diferencias significativas ($p=0.049$). Sin embargo, en cuanto al uso de antipalúdicos, se objetivó que los pacientes que habían recibido este tratamiento desarrollaron menos eventos, siendo el resultado estadísticamente significativo (6% vs 21% , $p=0.002$).

Los pacientes que desarrollaron algún evento se caracterizaban por presentar con mayor frecuencia factores de riesgo asociados como HTA (72% vs 28%, $p<0.001$), DM (52% vs 28%, $p<0.001$), hipercolesterolemia (49% vs 36%, $p=0.028$), hipertrigliceridemia (45% vs 22%, $p<0.001$), MDRD <60 (55% vs 33%, $p=0.001$) y obesidad (36% vs 17%, $p=0.011$). Además, también se objetivó mayor porcentaje de pacientes con síndrome metabólico entre los que tenían eventos (32%) en relación con los que no los habían presentado (9%), siendo las diferencias significativas ($p<0.001$)

El análisis multivariado mostró como variables independientes la edad ($p<0.001$), neuropatía craneal ($p=0.005$), afectación del SNC ($p<0.001$), anticoagulante lúpico ($p=0.021$), C3 bajo ($p=0.018$), HTA ($p=0.008$), MDRD ($p=0.045$) y síndrome metabólico ($p=0.036$).

Los resultados de los eventos se muestran en las **Tablas 49a, 49b y 49c**.

TABLA 49a –Relación entre FRCV y eventos cardiovasculares en el SSp

	EVENTO + N= 65	EVENTO- N = 440	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sd. metabólico	21 (32%)	40 (9%)	<0.001 (p=0.036)
HTA	47 (72%)	123 (28%)	<0.001 (p=0.008)
DM	34 (52%)	124 (28%)	<0.001
Fumador	13 (20%)	79 (18%)	0.400
Hipercolesterolemia	32 (49%)	158 (36%)	0.028
HTG	29 (45%)	96 (22%)	<0.001
MDRD	36 (55%)	141 (33%)	0.001 (p=0.045)
Obesidad	12 (36%)	37 (17%)	0.011
Placas carotídeas	8/10 (80%)	40/56 (71%)	0.448
LSB	12/14 (86%)	8/38 (21%)	<0.001
HVI	12/24 (50%)	8/22 (36%)	0.263

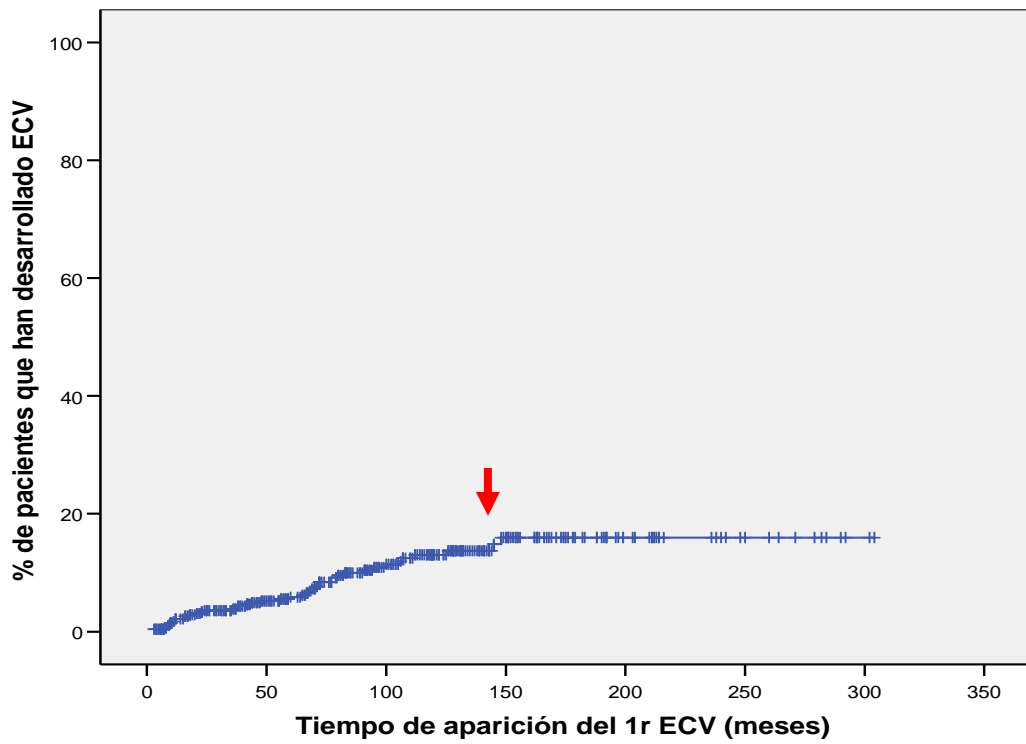
TABLA 49b -Características clínicas y epidemiológicas del SSp con eventos cardiovasculares

	EVENTO + N= 65	EVENTO- N = 440	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	8 (12%)	27 (6%)	0.066
Edad al cumplimiento criterios -años- (media ± SEM)	66,06 ± 1.34	55,67 ± 0.70	<0.001
Tiempo de seguimiento- meses- (media ± SEM)	93.15 ± 6.81	89,53 ± 3.07	0.667
Criterios 2002	31 (48%)	255 (58%)	0.078
Xerostomía	63 (97%)	432 (98%)	0.376
Xeroftalmía	65 (100%)	426 (97%)	0.141
Pruebas oculares positivas	57/59 (97%)	378/395 (96%)	0.541
Gammagrafía parotídea- grados III-IV-	36/55 (65%)	208/348 (60%)	0.258
Biopsia salival positiva	22/28 (79%)	134/171 (78%)	0.601
Parotidomegalia	12 (18%)	86 (19%)	0.495
Fiebre	7 (11%)	38 (9%)	0.355
Artralgias	32 (49%)	237 (54%)	0.285
Artritis	9 (14%)	75 (17%)	0.329
Fenómeno de Raynaud	10 (15%)	71 (16%)	0.523
Vasculitis	4 (6%)	38 (8%)	0.347
Afectación pulmonar intersticial	6 (9%)	31 (7%)	0.336
Serositis	3 (5%)	17 (4%)	0.488
Gastritis crónica	1 (1%)	10 (2%)	0.575
Afectación hepática autoinmune	7 (11%)	36 (8%)	0.309
Pancreatitis	0 (0%)	8 (2%)	0.329
Afectación renal	2 (3%)	13 (3%)	0.597
Neuropatía periférica	8 (12%)	38 (9%)	0.226
Neuropatía craneal	6 (9%)	6 (1%)	0.002
PNP mixta	3 (5%)	20 (4%)	0.588
Mononeuritis múltiple	2(3%)	6(1%)	0.275
Neuronopatía SNC	4(6%) 17 (26%)	12(3%) 18 (4%)	0.138 <0.001
Tiroiditis	18/57 (32%)	106/378 (28%)	0.342
Afectación sistémica	33 (51%)	202 (46%)	0.274
Corticoides	29 (45%)	146 (33%)	0.049
Inmunodepresores	10 (15%)	41 (9%)	0.101
Antipalúdicos	4 (6%)	91 (21%)	0.002

TABLA 49c- Alteraciones analíticas del SSp con eventos cardiovasculares

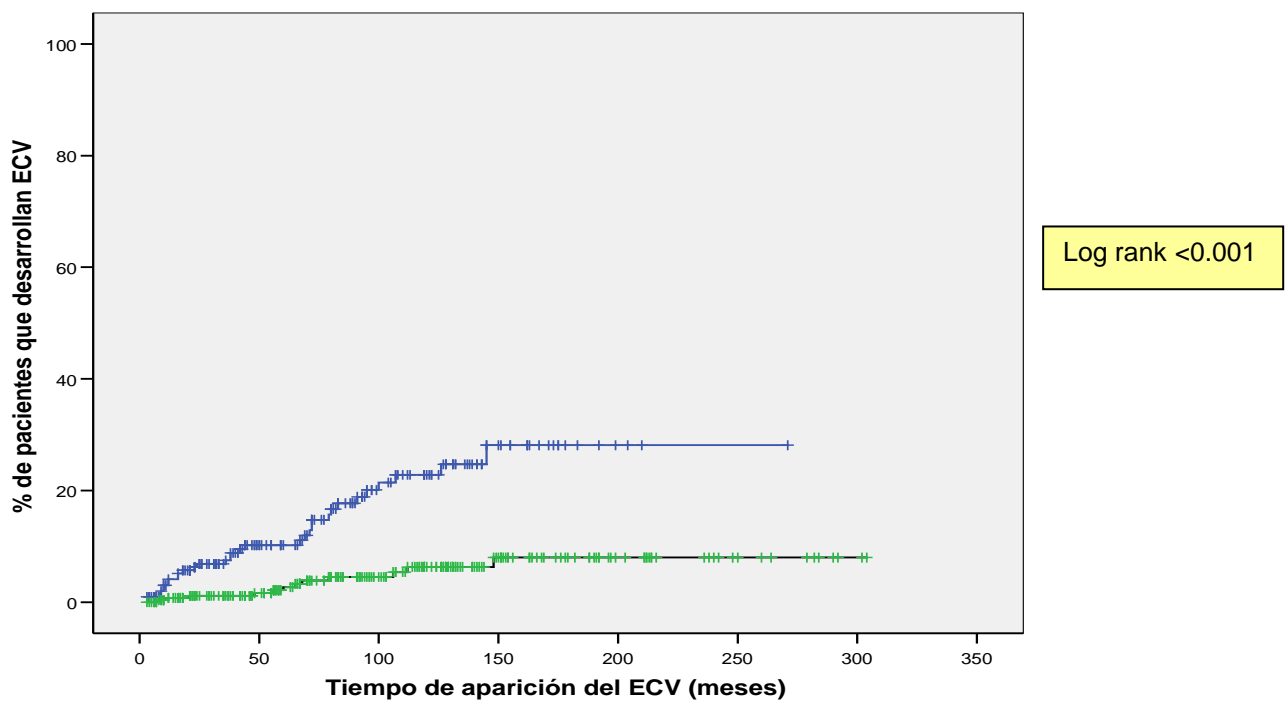
	EVENTO + N= 65	EVENTO- N = 440	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	21 (32%)	96/425 (22%)	0.063
PCR (media±SEM)	3.25±0.90 n=52	1.75±0.25 n=328	0.040
Anemia (Hb < 11 g/L)	27 (41%)	118/431 (27%)	0.016
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	8 (12%)	73/431 (17%)	0.227
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	2 (3%)	23/431 (5%)	0.340
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	4/57 (7%)	36/390 (9%)	0.402
Beta2microgl.	12.68±8.50 n=36	2.82±0.16 n=240	0.003
ANA +	50 (77%)	371/438 (85%)	0.084
FR +	16/63 (25%)	198/435 (45%)	0.002
Anti-Ro/SS-A +	18 (28%)	154/438 (35%)	0.148
Anti-La/SS-B +	10 (15%)	118/438 (27%)	0.029
ACL IgG	4/33 (12%)	18/222 (8%)	0.313
ACL IgM	1 (3%)	13/222 (6%)	0.437
Anticoagulante lúpico +	7/33(21%)	17/225(8%)	0.021 (p=0.012)
Niveles de IgG (media±SEM)	12.31± 0.99 n = 41	13.96±0.37 n =286	0.119
Niveles de IgM (media±SEM)	1.74±0.53 n = 41	1.90±0.29 n=286	0.840
Niveles de IgA (media±SEM)	2.31±0.19 n = 41	2.69±0.08 n = 285	0.093
IEF +	4/32 (12%)	40/221 (18%)	0.309
Crioglobulinas +	0 (0%)	34/369 (9%)	0.007
C3 < 0.8 g/L	2 (3%)	57/418 (14%)	0.007 (p=0.018)
C4 < 0.11 g/L	2 (3%)	44/418 (10%)	0.036
CH50 < 34 U/mL	5 (8%)	54/417 (13%)	0.158

FIGURA 19. Tiempo de aparición del primer evento cardiovascular



En la gráfica siguiente se puede apreciar como los pacientes con edad por encima de 60 años (azul) desarrollan un mayor número de eventos cardiovasculares que los pacientes con ≤ 60 años (verde).

FIGURA 20. Edad asociada al desarrollo de eventos cardiovasculares



6.2.2. - Relación entre anticuerpos antifosfolípidos y eventos cardiovasculares

De los pacientes que habían presentado ECV, en 26 se determinaron anticuerpos antifosfolípidos, siendo positivos en 9 de ellos (41%). La edad media de estos pacientes en el momento del evento fue de 64 años y, en la mitad de los casos, (11 pacientes), el episodio isquémico ocurrió a una edad menor de la considerada como de riesgo cardiovascular. Además, 22 pacientes (85%), presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular.

Si tenemos en cuenta los criterios clasificatorios del síndrome antifosfolípido del año 2006 (419), podríamos considerar que:

- En 16 (61%) pacientes los eventos se relacionan exclusivamente con la presencia de FRCV (AAF -)
- En 8 (31%) pacientes, los eventos se relacionan tanto con los FRCV como con AAF +. En 3 (11%) pacientes se cumplen los criterios de SAF y en otros 5 (11%) no. Sólo podríamos hablar de probable SAF puesto que presentaba una única determinación positiva de AAF.
- Un paciente (4%) presentó un evento asociado a una única determinación de anticuerpos realizada (SAF probable).
- En 1 (4%) paciente el evento no se asociaba a ningún factor de riesgo y la determinación de anticuerpos antifosfolípido fue negativa en una ocasión.

Los resultados de los 26 pacientes con ECV en los que se determinaron los AAF se muestran en la **tabla 50**.

TABLA 50- Relación entre anticuerpos antifosfolípidos y eventos cardiovasculares

Sexo	Edad	Evento	FR	AAF	Manifest. asociadas	Causa
M	54	C. isquémica	si	negativo	no	FRCV
M	45	C. isquémica	si	negativo	no	FRCV
M	52	ACV + IAM	si	aL + (1/3)	raynaud, 2 abortos	Probable SAF + FRCV
M	51	IAM	si	negativo	no	FRCV
M	56	IAM	no	AAC IgG + (1/1)	no	Probable SAF
V	44	C. isquémica	si	AAC IgG + (2/10)	livedo reticularis, TVP	SAF + FRCV
M	47	ACV	no	negativo	no	¿???
V	67	ACV	si	aL + (4/5), AAC IgM +(3/5), IgG + (4/5)	TVP	SAF + FRCV
M	75	Infarto lacunar	si	negativo	trombopenia grave	FRCV
M	72	Infarto lacunar + C. isq	si	aL + (1/5)	no	FRCV
V	55	ACV	si	negativo	livedo reticularis	FRCV
M	60	Infarto lacunar + C. isq	si	aL + (1/1)	no	FRCV
M	77	Infarto lacunar	si	aL + (8/9), AAC IgG (8/9)	AHAI	SAF + FRCV
M	68	IAM + ACV	si	negativo	no	FRCV
M	71	IAM	si	aL + (1/3)	TVP x 3, trombopenia	Probable SAF + FRCV
M	66	ACV	si	aL + (1/3)	TVP x 2, tromboflebitis	Probable SAF + FRCV
M	92	ACV	si	negativo	no	FRCV
M	70	ACV	si	negativo	no	FRCV
M	78	AIT	si	negativo	TVP, trombosis retiniana	FRCV
V	67	ACV	si	negativo	no	FRCV
M	70	IAM	si	negativo	trombopenia	FRCV
M	64	ACV	si	negativo	no	FRCV
M	75	Infarto lacunar	si	negativo	no	FRCV
M	70	C. isquémica	si	negativo	no	FRCV
M	68	C. isquémica	si	negativo	no	FRCV
M	59	IAM	si	negativo	no	FRCV

6.2.3.- Grupo control

Un total de 53 (10%) de los controles, 48 mujeres (91%) y 5 varones (9%) presentaron una enfermedad vascular coronaria ó cerebral: 35 (7%) pacientes en forma de cardiopatía isquémica y 20 (4%) una enfermedad cerebrovascular. En 7 (13%) de los pacientes, 1 hombre y 6 mujeres, el evento fue a una edad inferior a los 65 años en las mujeres y 55 en los varones. Los pacientes con eventos presentaron con más frecuencia FRCV (96% vs 88%, $p=0.040$), siendo la HTA y la hipercolesterolemia los más prevalentes (75% y 60%, respectivamente). Comparando con los pacientes que no desarrollaron eventos, los pacientes que presentaron una enfermedad cardiovascular se caracterizaron por una mayor frecuencia de HTA (75% vs 44%, $p<0.001$), DM (30% vs 11%, $p<0.001$), hipercolesterolemia (60% vs 45%, $p=0.027$), HTG (26 vs 15%, $p=0.030$), MDRD <60 (40% vs 12%, $p<0.001$) y HDL (33% vs 16%, $p=0.004$). El análisis multivariado identificó como variables independientes las cifras de HDL ($p=0.022$) y MDRD < 60 ($p=0.002$).

Los resultados del análisis de los distintos factores de riesgo se muestran en la **tabla 51**.

TABLA 51- Relación entre FRCV y eventos cardiovasculares los controles

	EVENTO + N=53	EVENTO- N = 452	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
FRCV	51 (96%)	396 (88%)	0.040
HTA	40 (75%)	198 (44%)	<0.001
DM	16 (30%)	49 (11%)	<0.001
Fumador	9 (17%)	134 (30%)	0.034
Hipercolesterolemia	32 (60%)	205 (45%)	0.027
HTG	14 (26%)	67 (15%)	0.030
LDL	5 (10%)	84 (21%)	0.039
HDL	17 (33%)	65 (16%)	0.004
			(p=0.022)
Obesidad	15 (29%)	119 (27%)	0.422
MDRD	21 (40%)	52 (12%)	<0.001
			(p=0.002)

6.2.4.- Comparativa SSp- controles

Si comparamos la prevalencia de episodios isquémicos vasculares en ambos grupos (SSp vs controles), los resultados que obtenemos son muy similares, tanto para la cardiopatía isquémica (9 % vs 7%,) como para los accidentes cerebrovasculares (6% vs 4%).

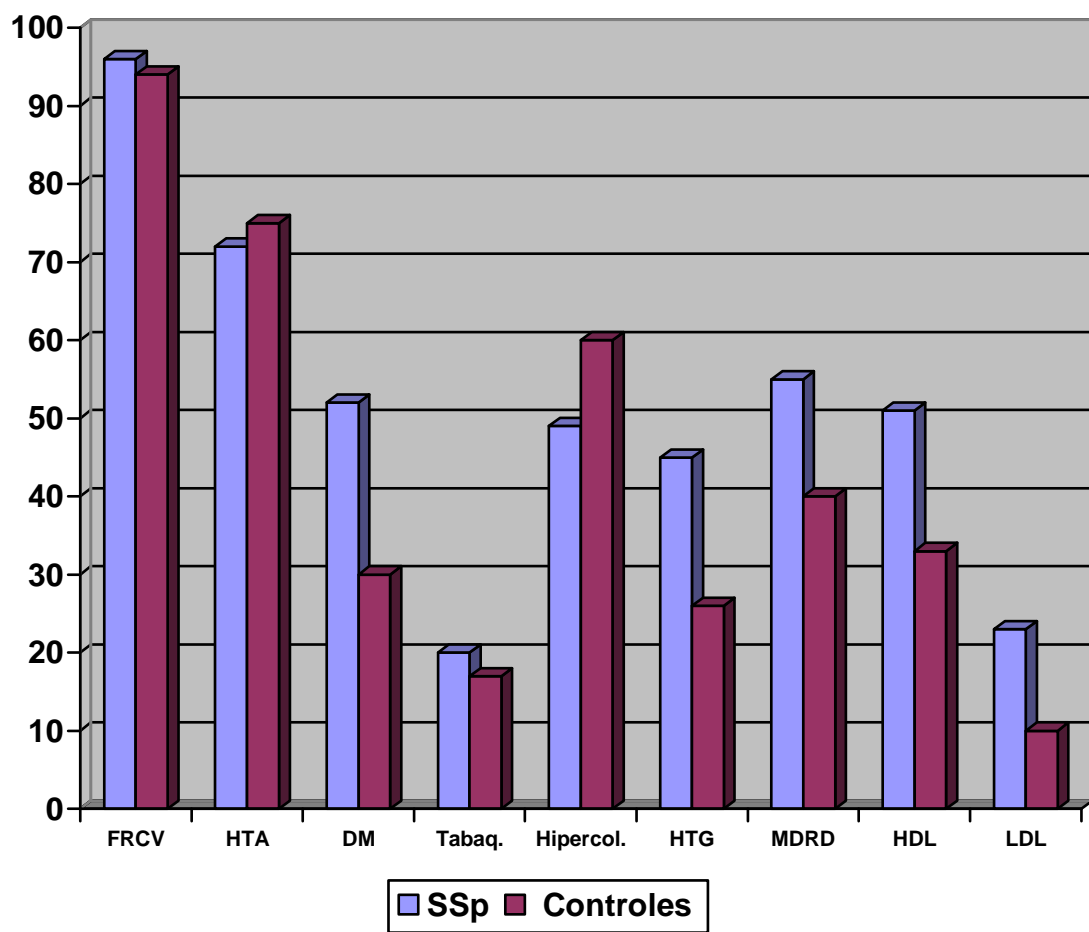
Si además analizamos los distintos factores de riesgo asociados en cada grupo, vemos que en el SSp los pacientes que desarrollaron un evento presentaban con más frecuencia DM (52% vs 30%, $p=0.015$), hipertrigliceridemia (45% vs 25%, $p=0.041$) y LDL aumentada (23% vs 10%, $p=0.008$), con respecto a los controles.

Los resultados se muestran en la **tabla 52**.

TABLA 52- Comparativa de los eventos cardiovasculares entre SSp y controles

	EVENTOS SSP N= 65	EVENTOS CONTROL N=53	VALOR DE P
FRCV	61 (94%)	51 (96%)	0.550
HTA	47 (72%)	40 (75%)	0.700
DM	34 (52%)	16 (30%)	0.015
Fumador	13 (20%)	9 (17%)	0.670
Hipercolesterolemia	32 (49%)	32 (60%)	0.227
HTG	29 (45%)	14 (26%)	0.041
LDL	8/35 (23%)	5 (10%)	0.008
HDL	18/35 (51%)	17 (33%)	0.070
Obesidad	12 (36%)	15 (29%)	0.205
MDRD	36 (55%)	21 (40%)	0.088

FIGURA 21. Gráfica comparativa de FRCV en los eventos de ambos grupos



6.3.- Análisis específico de los eventos cardiovasculares en el SSp

6.3.1 - Desarrollo de cardiopatía isquémica

Cuarenta y cuatro pacientes desarrollaron un total de 49 episodios isquémicos, de los cuales 21 fueron infartos (4%) y 28 (6%) episodios anginosos.

A diferencia de los que no presentaron cardiopatía isquémica, los pacientes con cardiopatía isquémica presentaron mayor edad al diagnóstico del SSp (65 vs 56 años, $p<0.001$), mayor prevalencia de neuropatía craneal (11% vs 1%, $p=0.002$), anemia (43% vs 28%, $p=0.028$) y cifras de HDL <35 (48.64 ± 3.13 vs 57.55 ± 1.42 , $p=0.037$).

En cambio, presentaron una frecuencia menor de FR (26% vs 44%, $p=0.015$), anti-La/SS-B (14% vs 27%, $p=0.039$), crioglobulinas (0% vs 9%, $p=0.040$) y niveles de C3 bajos (2% vs 13%, $p=0.019$). Estos pacientes presentaron una mayor asociación de factores de riesgo frente a los pacientes sin cardiopatía isquémica: HTA (78% vs 29%, $p=0.001$), DM (44% vs 30%, $p=0.036$), hipercolesterolemia (53% vs 36%, $p=0.016$), hipertrigliceridemia (51% vs 22%, $p<0.001$), MDRD <60 (57% vs 31%, $p<0.001$) y obesidad (37% vs 17%, $p=0.023$).

También presentaron una mayor frecuencia de enfermedad cerebrovascular (18% vs 4%, $p=0.002$). Las lesiones de sustancia blanca también fueron más frecuentes en los pacientes con cardiopatía isquémica (9% vs 2%, $p=0.036$). El ajuste mediante el análisis multivariado identificó la edad ($p<0.001$), neuropatía craneal ($p=0.001$), anemia ($p=0.016$), FR ($p=0.020$), ACV ($p=0.033$), HTA ($p=0.018$), DM ($p=0.035$) e hipertrigliceridemia ($p=0.002$) como variables independientes.

Los resultados se muestran en las *tablas 53a, 53b y 53c*.

TABLA 53a- Relación entre FRCV y cardiopatía isquémica

	C. ISQUÉMICA+ N= 44	C. ISQUÉMICA- N = 461	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
ACV	8 (18%)	20 (4%)	0.002 (p=0.033)
LSB	4 (9%)	11 (2%)	0.036
Obesidad	9/24 (37%)	40/230 (17%)	0.023
Fumador	10 (22%)	80 (17%)	0.265
MDRD<60	25 (57%)	139 (31%)	0.001
HTA	35 (78%)	132 (29%)	0.001 (p=0.018)
DM	20 (44%)	138 (30%)	0.036 (p=0.035)
Hipercolesterolemia	24 (53%)	164 (36%)	0.016
Hipertrigliceridemia	23 (51%)	102 (22%)	<0.001 (p=0.002)
HDL <35	12/25 (48%)	57/193 (29%)	0.052
LDL >160	6/25 (24%)	60/204 (29%)	0.380
HDL	48.64±3.13 n=25	57.55±1.42 n=193	0.037
LDL	140.12±9.13 n=25	139.08±2.96 n=204	0.908

TABLA 53b- Características clínicas y epidemiológicas del SSp con cardiopatía isquémica

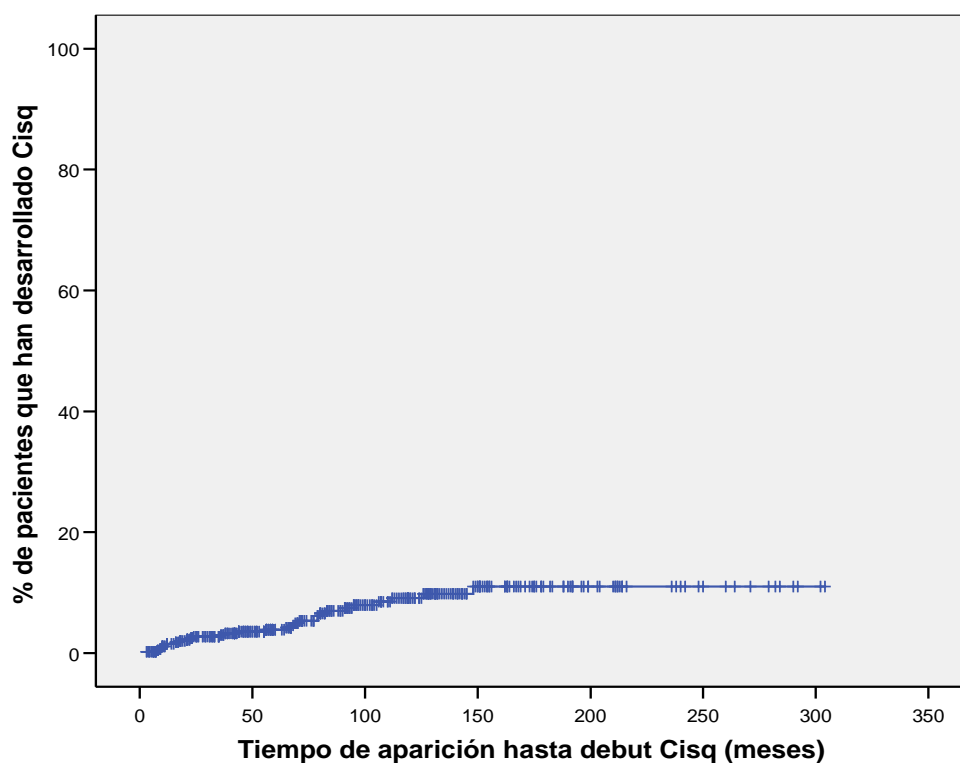
	C. ISQUÉMICA+ N= 44	C. ISQUÉMICA - N = 461	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	5 (11%)	30 (6%)	0.179
Edad al cumplimiento criterios -años- (media ± SEM)	65,84 ± 1.61	56,16 ± 0.69	<0.001 (p=0.004)
Tiempo de seguimiento- meses- (media ± SEM)	91.54 ± 8.55	89,85 ± 2.97	0.865
Criterios 2002	20 (45%)	266 (58%)	0.080
Xerostomía	43 (98%)	452 (98%)	0.602
Xeroftalmía	44 (100%)	447 (97%)	0.274
Pruebas oculares positivas	39/40 (97%)	396/414 (96%)	0.487
Gammagrafía parotídea positiva	26/40 (65%)	218/363 (60%)	0.334
Biopsia salival positiva	13/17 (76%)	143/182 (78%)	0.522
Parotidomegalia	8 (18%)	90 (19%)	0.508
Fiebre	3 (7%)	42 (9%)	0.433
Artralgias	20 (45%)	249 (54%)	0.176
Artritis	7 (16%)	77 (17%)	0.546
Fenómeno de Raynaud	6 (13%)	75 (16%)	0.421
Vasculitis	3 (7%)	39 (8%)	0.491
Afec.pulmonar intersticial	2 (4%)	35 (8%)	0.354
Serositis	2 (4%)	18 (4%)	0.534
Gastritis crónica	1 (2%)	10 (2%)	0.637
Afec. hepática autoinmune	5 (11%)	38 (8%)	0.316
Pancreatitis	0 (0%)	8 (2%)	0.480
Afectación renal	1 (2%)	14 (3%)	0.618
Neuropatía periférica	6 (14%)	40 (9%)	0.200
Neuropatía pares craneales	5 (11%)	7 (1%)	0.002 (p=0.001)
PNP mixta	3 (7%)	20 (4%)	0.324
Mononeuritis múltiple	1 (2%)	7 (1%)	0.520
Neuronopatía	3 (7%)	13 (3%)	0.155
Afectación SNC	6 (14%)	29 (6%)	0.072
Tiroiditis	13/38 (34%)	111/397 (28%)	0.261
Afectación sistémica	21 (48%)	214 (46%)	0.496
Infecciones	11 (25%)	98 (21%)	0.341
Corticoides	18 (41%)	157 (34%)	0.226
Inmunodepresores	5 (11%)	46 (10%)	0.465
Antipalúdicos	4 (9%)	91 (20%)	0.056

TABLA 53c- Alteraciones analíticas del SSp con cardiopatía isquémica

	C.ISQUÉMICA + N= 44	C. ISQUÉMICA - N = 461	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	14/44 (32%)	103/446 (23%)	0.134
PCR (media±SEM)	2.84±1.04 n=37	1.85±0.25 n=380	0.244
Anemia (Hb < 11 g/L)	19/44 (43%)	126/452 (28%)	0.028 (p=0.016)
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	6/44 (14%)	75/452 (17%)	0.399
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	1/44 (2%)	24/452 (5%)	0.329
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	1/40 (2%)	39/407 (10%)	0.105
Beta2microgl. +	4.95±2.84 n=25	4.02±1.20 n=251	0.812
ANA +	33/44 (75%)	388/459 (84%)	0.082
FR +	11/42 (26%)	203/456 (44%)	0.015 (p=0.020)
Anti-Ro/SS-A +	11/44 (25%)	161/459 (35%)	0.118
Anti-La/SS-B +	6/44 (14%)	122/459 (27%)	0.039
AAF +	6/20 (30%)	43 /238 (18%)	0.156
Niveles de IgG (media±SEM)	11.58± 0.86 n=29	13.96±0.37 n=298	0.052
Niveles de IgM (media±SEM)	1.23±0.17 n=29	1.94 ±0.29 n=298	0.443
Niveles de IgA (media±SEM)	2.33±0.24 n=29	2.67±0.08 n=297	0.202
IEF +	1/22 (4%)	43/231 (19%)	0.075
Crioglobulinas +	0/37 (0%)	34/388 (9%)	0.040
C3 < 0.8 g/L	1/44 (2%)	58/439 (13%)	0.019
C4 < 0.11 g/L	2/44 (4%)	44/439 (10%)	0.184
CH50 < 34 U/mL	3/44 (7%)	56 /438 (13%)	0.184

En la siguiente gráfica se muestra el tiempo de aparición del episodio de cardiopatía isquémica. Los pacientes con SSp desarrollan los eventos isquémicos en los primeros 15 años tras el diagnóstico.

FIGURA 22. Tiempo de aparición de episodio de cardiopatía isquémica



6.3.1.1- Desarrollo de IAM

Un total de 21 pacientes sufrieron un IAM, 18 (81 %) mujeres y 4 (19%) varones, con una edad media de 65 años. Siete de estos pacientes (33%) desarrollaron posteriormente un evento cerebrovascular (ACV), y en todos ellos existían factores de riesgo asociados, (HTA y DM).

Si los comparamos con los pacientes sin IAM, los que presentaron IAM tenían mayor prevalencia en el sexo masculino (20% vs 6%, $p=0.042$), mayor edad al cumplimiento de criterios (65 vs 57 años, $p=0.017$) y mayor frecuencia de neuropatía periférica (25% vs 8%, $p=0.028$) y neuropatía de pares craneales (11% vs 1%, $p=0.002$).

Con respecto a los análisis, los pacientes con IAM presentaban mayor anemia (50% vs 28%, $p=0.016$). Además presentaban con más frecuencia niveles elevados de PCR (4.73 ± 2.05 vs 1.81 ± 0.24 , $p=0.013$) y mayor prevalencia de $HDL < 35$ (45.23 ± 4.04 vs 57.2 ± 1.38) que los pacientes sin IAM.

Cabe destacar la relación entre IAM y AAF positivo (50%), por sólo un 18% entre los que no padecieron IAM, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.045$). Sin embargo, los pacientes con IAM presentaron menor positividad para el FR (21% vs 44%, $p=0.038$), anti-Ro/SS-A (15% vs 35%, $p=0.048$) y anti-La/SS-B (5% vs 26%, $p=0.020$). En cuanto al apartado cardiovascular, los pacientes con IAM presentaban más factores de riesgo asociados: HTA (70% vs 31%, $p=0.001$), DM (65% vs 30%, $p=0.002$), MDRD < 60 (63% vs 35%, $p=0.013$), fumadores (40% vs 16%, $p=0.015$), hipercolesterolemia (60% vs 36%, $p=0.030$) e hipertrigliceridemia (70% vs 23%, $p < 0.001$).

El análisis multivariado identificó como variables independientes la neuropatía de pares craneales ($p=0.033$), ACV ($p=0.023$), HTA ($p=0.031$), fumadores ($p=0.014$) y la HTG ($p=0.001$) como variables independientes.

Los resultados se muestran en las **tablas 54a, 54b y 54c**.

TABLA 54a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp con IAM

	IAM + N= 21	NO C.ISQUÉMICA N = 461	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	4 (20%)	30 (6%)	0.042
Edad al cumplimiento criterios -años- (media ± SEM)	64,70 ± 2.28	56,23 ± 0.69	0.017
Tiempo de seguimiento- meses- (media ± SEM)	90.20 ± 9.27	87,97 ± 2.94	0.821
Criterios 2002	9 (45%)	266(58%)	0.200
Xerostomía	20 (95%)	451 (98%)	0.335
Xeroftalmía	20(100%)	446 (97%)	0.564
Pruebas oculares positivas	16/17(94%)	395/413 (96%)	0.523
Gammagrafía parotídea positiva	8/17(47%)	217/362 (60%)	0.181
Biopsia salival positiva	13/17(77%)	143/182(79%)	0.522
Parotidomegalia	2 (10%)	91 (20%)	0.219
Fiebre	1 (5%)	42 (9%)	0.453
Artralgias	7 (35%)	250 (54%)	0.075
Artritis	3 (15%)	77 (17%)	0.567
Fenómeno de Raynaud	2 (10%)	75 (16%)	0.351
Vasculitis	2 (10%)	39 (8%)	0.508
Afec.pulmonar intersticial	1 (5%)	22 (6%)	0.561
Serositis	1 (5%)	17 (4%)	0.561
Gastritis crónica	0 (0%)	10 (2%)	0.638
Afec. hepática autoinmune	2 (10%)	38 (8%)	0.521
Pancreatitis	0 (0%)	8 (2%)	0.722
Afectación renal	1 (5%)	14 (3%)	0.459
Neuropatía periférica	5 (25%)	39 (8%)	0.028
Neuropatía pares craneales	5 (11%)	7 (1%)	0.002
			(p=0.033)
PNP mixta	3(15%)	19 (4%)	0.057
Mononeuritis múltiple	1(5%)	7 (1%)	0.278
Neuronopatía	2(10%)	13 (3%)	0.128
Afectación SNC	3 (15%)	29 (6%)	0.154
Tiroiditis	4/18 (22%)	111/396 (28%)	0.381
Afectación sistémica	12 (60%)	214/460 (46%)	0.158
Infecciones	6 (30%)	94 (20%)	0.219
Corticoides	8 (40%)	156 (34%)	0.385
Inmunosupresores	3 (15%)	45 (10%)	0.328
Antipalúdicos	2 (10%)	90 (20%)	0.247

TABLA 54b- Alteraciones analíticas del SSp con IAM

	IAM + N= 21	NO C. ISQUÉMICA N = 460	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	7 (35%)	102/445 (23%)	0.176
PCR (media±SEM)	4.73±2.05 n=18	1.85±0.25 n=343	0.013
Anemia (Hb < 11 g/L)	10 (50%)	125/451 (28%)	0.037
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	3 (15%)	74/451 (16%)	0.582
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	0 (0%)	24/451 (5%)	0.348
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	0 (0%)	39/406 (10%)	0.162
Beta2microgl.	1.99±0.47 n=16	4.03±1.20 n=251	0.715
ANA	15/20(75%)	387/458 (85%)	0.214
FR +	4/19 (21%)	203/455 (45%)	0.038
Anti-Ro/SS-A	3/20 (15%)	161/458 (35%)	0.048
Anti-La/SS-B	1 (5%)	122/458 (28%)	0.020
AAF	4/8 (50%)	43 /238 (18%)	0.045
Niveles de IgG (media±SEM)	12.13± 1.23 n=14	13.96±0.37 n=297	0.331
Niveles de IgM (media±SEM)	1.26±0.23 n=14	1.94 ±0.29 n=297	0.454
Niveles de IgA (media±SEM)	2.54±0.39 n=14	2.68±0.08 n=296	0.782
IEF	0/11 (0%)	43/230 (19%)	0.117
Crioglobulinas	0/15 (0%)	34/387 (9%)	0.280
C3 < 0.8 G/L	1/20 (5%)	58/438 (13%)	0.273
C4 < 0.11 G/L	1/20 (5%)	43/438 (10%)	0.414
CH50 < 34 U/ML	2/20 (10%)	56 /437 (13%)	0.548
HDL	45.23±4.04 n=13	57.55±1.42 n=207	0.037
LDL	128.77±10.05 n=13	139.08±2.96 n=204	0.364
Apo A1	120.11±11.20 n=9	140,57±2.35 n=159	0.044
Apo B	102.22±8.42 n=9	108.9±2.44 n=159	0.522

TABLA 54c –Relación del IAM con FRCV y ECV

	IAM + N= 21	NO C. ISQUÉMICA N = 461	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
ACV	6 (29%)	21 (5%)	0.001
LSB	3 (75%)	15 (33%)	0.134
Obesidad	5/11 (45%)	41/230 (18%)	0.038
MDRD	12 (63%)	139 (31%)	0.003
HTA	14 (68%)	136 (29%)	0.001
DM	13 (62%)	138 (30%)	0.003
Fumador	8 (38%)	82 (17%)	0.027
Hipercolesterolemia	12 (57%)	167 (36%)	0.046
HTG	14 (68%)	103 (22%)	0.001
HDL	7/14 (50%)	57/193 (29%)	0.099
LDL	3/14 (21%)	60/204 (29%)	0.384

6.3.2- Desarrollo de ACV:

Un total de veintinueve (5%) pacientes presentaron 31 eventos cerebrovasculares, 15 ACV y 16 infartos lacunares. Existía un predominio femenino, con 26 (93%) mujeres y 3 (7%) varones, siendo la edad media de 66 años. La mayoría de los eventos fueron de etiología isquémica (97%) y sólo uno (3%) fue hemorrágico.

Si lo comparamos con los pacientes sin afectación cerebrovascular, los que padecieron un infarto cerebral presentaban una mayor edad al cumplimiento de criterios (66 vs 56 años, $p=0.001$), mayor afectación pulmonar intersticial asociada (18% vs 7%, $p=0.045$), neuropatía de pares craneales (11% vs 1%, $p=0.002$) y mayor positividad del anticoagulante lúpico (31% vs 8%, $p=0.010$).

Sin embargo, presentaron menor positividad para el FR (8% vs 44%, $p=0.004$) que los pacientes sin accidentes cerebrovasculares. Estos pacientes, además, presentaron niveles mayores de PCR (7.95 ± 21.92 vs 3.03 ± 0.32 , $p=0.001$) y beta2microglobulina (21.27 ± 18.71 vs 3.05 ± 0.31 , $p<0.001$).

En relación al tratamiento, ninguno de los pacientes con infartos cerebrales había recibido tratamiento con antipalúdicos frente al 20 % de los que no presentaron eventos siendo la diferencia significativa ($p=0.003$).

Por otro lado, los pacientes con afectación cerebrovascular presentaban una mayor frecuencia de factores de riesgo como HTA (68% vs 31%, $p<0.001$), DM (68% vs 29%, $p<0.001$), MDRD <60 (57% vs 35%, $p=0.016$) e hipertrigliceridemia (46% vs 23%, $p=0.008$).

Además, la prevalencia de cardiopatía isquémica (18% vs 3%, $p=0.003$) y de LSB (100% vs 27%, $p<0.001$) también fue mayor en los pacientes con ACV.

El análisis multivariado mostró como variables independientes la edad ($p<0.001$), la afectación del SNC ($p<0.001$) y el anticoagulante lúpico ($p=0.004$).

Los resultados se muestran en la **tabla 55a, 55b y 55c**

TABLA 55a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp con ACV

	ACV + N= 28	ACV - N = 477	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
Sexo (varón)	2 (7%)	33 (7%)	0.594
Edad al cumplimiento de criterios –años- (media ± SEM)	65,93 ± 1.93	56,48 ± 0.67	0.001 (p<0.001)
Tiempo de seguimiento– meses- (media ± SEM)	93.82 ± 8.81	87,84 ± 2.92	0.626
Criterios 2002	11 (39%)	275 (58%)	0.044
Xerostomía	28 (100%)	467 (98%)	0.562
Xeroftalmía	28 (100%)	463 (97%)	0.445
Pruebas oculares positivas	23/24 (96%)	412/430 (96%)	0.735
Gammagrafía parotídea positiva	11/22 (50%)	233/381 (61%)	0.206
Biopsia salival positiva	9/12 (75%)	147/187 (79%)	0.501
Parotidomegalia	4 (14%)	94 (20%)	0.337
Fiebre	3 (11%)	42 (9%)	0.464
Artralgias	17 (61%)	252 (53%)	0.270
Artritis	3 (11%)	81 (17%)	0.285
Fenómeno de Raynaud	5 (18%)	76 (16%)	0.476
Vasculitis	1 (4%)	41 (9%)	0.303
Afec.pulmonar intersticial	5 (18%)	32 (7%)	0.045
Serositis	1 (4%)	19 (4%)	0.694
Gastritis crónica	0 (0%)	11 (2%)	0.530
Afec. hepática autoinmune	1 (4%)	42 (9%)	0.290
Pancreatitis	0 (0%)	8 (2%)	0.632
Afectación renal	1 (4%)	14 (3%)	0.580
Neuropatía periférica	2 (7%)	44 (9%)	0.521
Neuropatía pares craneales	5 (11%)	7 (1%)	0.002
PNP mixta	1 (4%)	22 (5%)	0.631
Mononeuritis múltiple	0(0%)	8 (2%)	0.632
Neuronopatía	1(4%)	15 (3%)	0.604
Tiroiditis	9/26 (35%)	115/409 (28%)	0.306
Afectación sistémica	15 (54%)	220 (46%)	0.283
Infecciones	9 (32%)	96 (20%)	0.103
Corticoides	12 (43%)	163 (34%)	0.229
Inmunodepresores	4 (14%)	47 (10%)	0.310
Antipalúdicos	0 (0%)	94 (20%)	0.003

TABLA 55b- Alteraciones analíticas del SSp con ACV

	ACV + N= 28	ACV - N = 477	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
VSG > 50 mm/h	8 (29%)	109/462 (24%)	0.344
PCR (media±SEM)	3.70±1.31 n=22	1.84±0.25 n=358	0.085
Anemia (Hb < 11 g/L)	11 (39%)	134/468 (29%)	0.161
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	3 (11%)	78/468 (17%)	0.300
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	1 (4%)	24/468 (5%)	0.581
Hipergammaglobulinemia (> 25%)	3 (12%)	37/422 (9%)	0.391
Beta2microgl.+	21.27±18.71 n=16	3.05±0.31 n=260	<0.001
ANA +	21/28 (75%)	400/475 (84%)	0.154
FR +	5/28 (18%)	209/470 (44%)	0.004
Anti-Ro/SS-A +	7/28 (25%)	165/475 (35%)	0.199
Anti-La/SS-B +	4 (14%)	124/475 (26%)	0.117
AAF +	4/14 (29%)	45 /244 (18%)	0.264
ACL IgG	1 (7%)	23 (9%)	0.613
ACL IgM	0 (0%)	15 (6%)	0.418
Anticoagulante lúpico +	5/16 (31%)	19 /242 (8%)	0.010 (p=0.004)
Niveles de IgG (media±SEM)	14.02± 2.02 n=17	13.74±2.02 n=310	0.859
Niveles de IgM (media±SEM)	2.50±1.25 n=17	1.84 ±0.27 n=310	0.578
Niveles de IgA (media±SEM)	2.65±0.33 n=17	2.64±0.08 n=309	0.967
IEF +	3/13 (23%)	41/240 (17%)	0.400
Crioglobulinas +	0 (0%)	34/401 (8%)	0.127
C3 < 0.8 g/L	0 (0%)	58/455 (13%)	0.120
C4 < 0.11 g/L	0 (0%)	46/455 (10%)	0.056
CH50 < 34 U/mL	3/28 (11%)	56 /454 (12%)	0.544
HDL	47.89±3.58 n=18	57.32±1.40 n=214	0.058
LDL	134.61±13.57 n=18	139.58±2.83 n=211	0.635
Apo A1	105.50±6.17 n=12	140,59±2.38 n=163	0.323
Apo B	108.70±2.39 n=12	108.70±2.38 n=164	0.723

TABLA 55c- Relación del ACV con FRCV y ECV

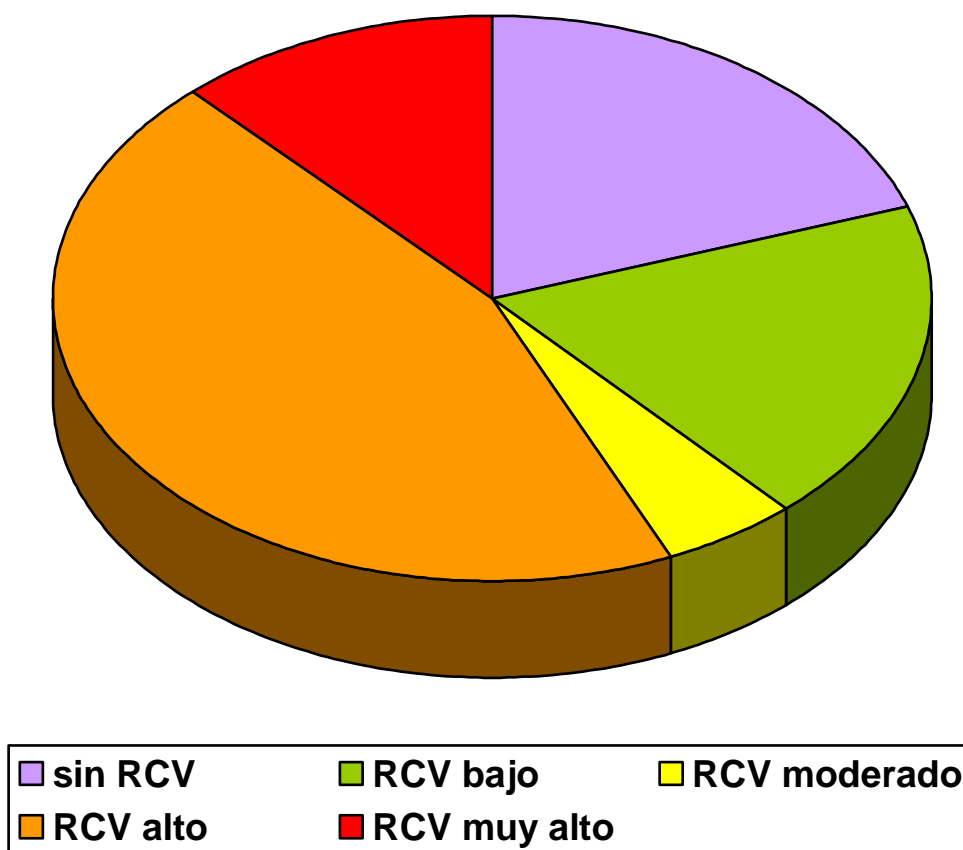
	ACV + N= 28	ACV - N = 477	VALOR DE P (MULTIVARIADO)
LSB	8/8 (100%)	12/44 (27%)	<0.001
IAM	5 (18%)	15 (3%)	0.003
HTA	19 (68%)	148 (31%)	<0.001
DM	19 (68%)	139 (29%)	<0.001
MDRD	16/28 (57%)	161/463 (35%)	0.016
Hipercolesterolemia	14 (50%)	174 (36%)	0.109
HTG	13 (46%)	112 (23%)	0.008
HVI	2/6 (33%)	12/27 (44%)	0.490
Obesidad	3/12 (25%)	46/242 (19%)	0.417
Cardiopatía isquémica	7 (16%)	70 (15%)	0.820
Fumador	4 (14%)	86 (18%)	0.420

7. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASACULAR

7.1. Descripción

Sólo 99 (20%) de los 505 pacientes de la cohorte de SSp presentaban un RCV normal. En los restantes 406, existía un riesgo cardiovascular añadido. Si dividimos en las pacientes en las diferentes categorías de riesgo cardiovascular, obtenemos que 94 (19%) pacientes presentaban un RCV añadido bajo, 26 (5%) un RCV añadido moderado, 226 (45%), un RCV añadido alto y 60 (12%) pacientes con RCV añadido muy alto.

FIGURA 23. Estratificación de riesgo cardiovascular en la cohorte de SSp



Realizamos una comparativa de las características epidemiológicas- clínicas y analíticas agrupando los pacientes en tres grupos: los pacientes sin riesgo añadido, los que tenían riesgo cardiovascular bajo-moderado y los que tenían mayor riesgo (alto/muy alto). En total 120 pacientes (24%) de la cohorte de SSp presentaban un riesgo cardiovascular alto-muy alto mientras en 286 (56%), el riesgo era moderado-bajo y en 99 (20%) el riesgo era normal.

Los pacientes con mayor riesgo cardiovascular se caracterizaban por un mayor predominio de varones (9% vs 4% vs 3%, $p=0.038$), mayor edad al diagnóstico de SS ($62,87 \pm 0.70$ vs $50,78 \pm 1.26$ vs $47,65 \pm 1.51$, $p<0.001$) y mayor afectación hepática autoinmune (9% vs 13% vs 1%, $p=0.011$) e infecciones (28% vs 17% vs 9%, $p<0.001$) en comparación con los pacientes que tenían un RCV medio-bajo o sin RCV.

En cambio, presentaban un menor cumplimiento de criterios del 2002 (53% vs 57% vs 63%, $p= 0.036$).

En cuanto a las diferencias analíticas e inmunológicas , los pacientes con RCV alto-muy alto presentaban mayor prevalencia de trombopenia (8% vs 2% vs 1%, $p=0.006$) y anticoagulante lúpico (13% vs 7% vs 2%, $p<0.044$). Sin embargo, presentaban menor frecuencia de positividad del FR (38% vs 49% vs 51%, $p=0.035$), anti-Ro/SS-A (26% vs 47% vs 50%, $p<0.001$), anti-La/SS-B (19% vs 36% vs 40%, $p<0.001$), ACL IgM (4% vs 13% vs 0%, $p=0.003$). Además tenían mayores valores de PCR (2.40 ± 0.38 vs 1.74 ± 0.38 , 0.67 ± 0.11 , $p=0.038$) y valores más bajos de IgG (12.66 ± 0.42 vs 15.39 ± 0.58 vs 13.16 ± 0.37 , $p<0.001$), C3 (10% vs 14% vs 17%, $p=0.024$) y de HDL (54.41 ± 3.82 vs 57.95 ± 2.29 vs 64.24 ± 4.13 , $p=0.048$).

Los pacientes con RCV alto/muy alto habían recibido tratamiento con corticoides con más frecuencia (38%) que los pacientes con RCV normal-bajo (34%) y que los de riesgo normal (24%), pero sin embargo el uso de antipalúdicos fue inferior en los pacientes con riesgo alto/muy alto (13%) que entre los que tenían menor riesgo (28% y 24%, respectivamente), con significación estadística para ambos ($p=0.037$ y $p<0.001$, respectivamente).

El análisis multivariado mostró como variables independientes el sexo ($p=0.018$), la edad ($p<0.001$), infecciones ($p<0.001$), anti-La/SS-B ($p=0.038$) y los corticoides ($p<0.001$).

Los resultados del RCV se muestran en las *tablas 56a y 56b*

TABLA 56 a- Características clínicas y epidemiológicas del SSp. en relación al RCV.

	RCV ALTO/MUY N= 120	RCV BAJO/MOD N = 286	SIN RCV N=99	VALOR DE P (MULTIVARI ADO)
Sexo (varón)	27 (9%)	5 (4%)	3 (3%)	0.038 (p=0.018)
Edad al cumplimiento de criterios—años- (media ± SEM)	62,87 ± 0.70	50,78 ± 1.26	47,62 ± 1.51	<0.001 (p<0.001)
Tiempo de seguimiento—meses- (media ± SEM)	91.27 ± 3.40	94,24 ± 6.45	81,16 ± 6.93	0.274
Criterios 2002	151 (53%)	68 (57%)	67 (68%)	0.036
Xerostomía	283 (99%)	117 (97%)	95 (96%)	0.164
Xeroftalmía	278 (97%)	115 (96%)	98 (99%)	0.367
Pruebas oculares positivas	246/255 (96%)	104/109 (95%)	86/90 (96%)	0.691
Gammagrafía parotídea—grados III- IV-	149/234 (64%)	50/97 (51%)	47/74 (63%)	0.113
Biopsia salival positiva	90/117 (77%)	29/39 (74%)	37/43 (86%)	0.366
Parotidomegalia	61 (21%)	16 (13%)	21 (21%)	0.156
Fiebre	20 (7%)	15 (12%)	11 (11%)	0.185
Artralgias	145 (51%)	67 (56%)	57 (58%)	0.404
Artritis	45 (16%)	25 (21%)	15 (15%)	0.344
Fenómeno de Raynaud	36 (13%)	24 (20%)	20 (20%)	0.052
Vasculitis	26 (9%)	7 (6%)	9 (9%)	0.529
Afectación pulmonar intersticial	28 (10%)	5 (4%)	4 (4%)	0.052
Serositis	10 (3%)	4 (3%)	6 (6%)	0.488
Gastritis crónica	5 (2%)	5 (4%)	1 (1%)	0.211
Afectación hepática ai	25 (9%)	16 (13%)	2 (2%)	0.011
Pancreatitis	5 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	0.739
Afectación renal	13 (4%)	1 (1%)	1 (1%)	0.058
Neuropatía periférica	32 (11%)	9 (7%)	5 (5%)	0.147
Neuropatía craneal	10 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	0.167
PNPmixta	18 (6%)	3 (2%)	2 (2%)	0.099
Mononeuritis múltiple	6 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0.569
Neuronopatía	9 (3%)	5 (4%)	2 (2%)	0.665
SNC	25 (9%)	6 (5%)	4 (4%)	0.180
Tiroiditis	78/254 (31%)	25/104 (24%)	21/77 (27%)	0.432
Afectación sistémica	134 (47%)	64 (53%)	37 (37%)	0.061
Infecciones	80 (28%)	20 (17%)	9 (9%)	<0.001 (p=0.014)
Corticoides	110(38%)	41 (34%)	24 (24%)	0.037 (p<0.001)
Inmunodepresores	30 (10%)	15 (12%)	6 (6%)	0.274
Antipalúdicos	37 (13%)	34 (28%)	24 (24%)	<0.001

TABLA 56 b- Características clínicas y epidemiológicas del SSp. en relación al RCV.

	RCV ALTO/MUY N= 120	RCV BAJO/MOD N = 286	SIN RCV N=99	VALOR DE P (MULTIVARI ADO)
VSG > 50 mm/h	70/284 (25%)	32/118 (27%)	15/88 (17%)	0.219
PCR (media±SEM)	2.40±0.38 n=225	1.74±0.38 n=91	0.67±0.11 n=64	0.038
Anemia (Hb < 11 g/L)	94/285 (33%)	26/118 (22%)	25/93 (27%)	0.076
Leucopenia (< 4x 10 ⁹ /L)	38/285 (13%)	23/118 (19%)	20/93 (21%)	0.102
Trombopenia (< 100x 10 ⁹ /L)	22/285 (8%)	2/118 (2%)	1/94 (1%)	0.006
Hipergammaglobuline mia (> 25%)	19/262 (7%)	14/104 (13%)	7/81 (8%)	0.171
Beta2microgl.	5.26±1.87 n=165	2.56±0.29 n=70	2.08±0.10 n=41	0.451
ANA +	242/286 (85%)	100/119 (84%)	80/98 (82%)	0.647
FR +	107/282 (38%)	58/118 (49%)	50/98 (51%)	0.035
Anti-Ro/SS-A +	75/286 (26%)	55/118 (47%)	50/99 (50%)	<0.001
Anti-La/SS-B +	54/286 (19%)	42/118 (36%)	40/99 (40%)	<0.001 (p=0.038)
ACL IgG	11/135 (8%)	5/69(7%)	6/51 (12%)	0.656
ACL IgM	5/135 (4%)	9/69 (13%)	0/51 (0%)	0.003
Anticoagulante lúpico+	18/136 (13%)	5/70 (7%)	1 (2%)	0.044
Niveles de IgG (media±SEM)	12.66± 0.42 n = 196	15.39±0.58 n =131	13.16± 0.37 n=64	<0.001
Niveles de IgM (media±SEM)	2.07±0.43 n = 196	1.59 ±0.10 n=131	1.79 ±0.13 n=64	0.369
Niveles de IgA (media±SEM)	2.59±0.10 n = 196	2.71±0.13 n = 130	2.76±0.21 n=63	0.421
IEF +	27/154 (17%)	12/60 (20%)	5/39 (13%)	0.653
Crioglobulinas +	15/248 (6%)	9/104 (9%)	10/73 (14%)	0.102
C3 < 0.8 g/L	27/278 (10%)	16/113(14%)	16/92 (17%)	0.115
C4 < 0.11 g/L	25/278 (9%)	9/113 (8%)	12/92 (13%)	0.421
CH50 < 34 U/mL	34/277 (12%)	14/113 (12%)	11/92 (12%)	0.995
HDL	54.41±3.82 n=141	57.95±2.29 n=62	64.24±4.13 n=29	0.048
LDL	144.40±3.82 n=138	140.36±5.03 n=59	121.68±7.07 n=22	0.066
Apo A1	142.47±3.10 n=98	144.06±3.33 n=51	145.80±4.86 n=15	0.884
Apo B	112.09±3.05 n=98	109.94±3.70 n=51	100.13±6.67 n=15	0.324

7.2.-Comparativa con el grupo control

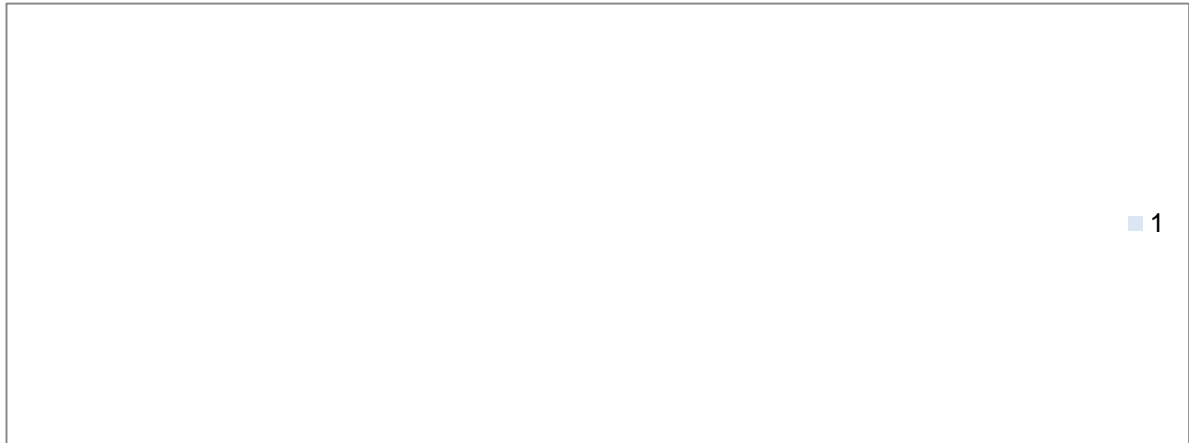
Al analizar el RCV en los pacientes del grupo control obtuvimos el siguiente resultado: 61 pacientes (12%) de los 505 tenían un RCV normal. En los restantes 444, existía un riesgo cardiovascular añadido. Si dividimos en las pacientes en las diferentes categorías de riesgo cardiovascular, obtenemos que 164 (32%) pacientes presentaban RCV añadido bajo, 63 (12%) RCV añadido moderado, 140 (28%), RCV añadido alto y 53 (10%) pacientes con RCV añadido muy alto.

Si comparamos estos resultados con los obtenidos en la cohorte de SSp, lo primero que llama la atención es que mientras que en el SSp más de la mitad tienen un riesgo cardiovascular alto-muy alto (57%) en el caso de los controles la mayoría de los pacientes se encuentran en el intervalo bajo-moderado (44%).

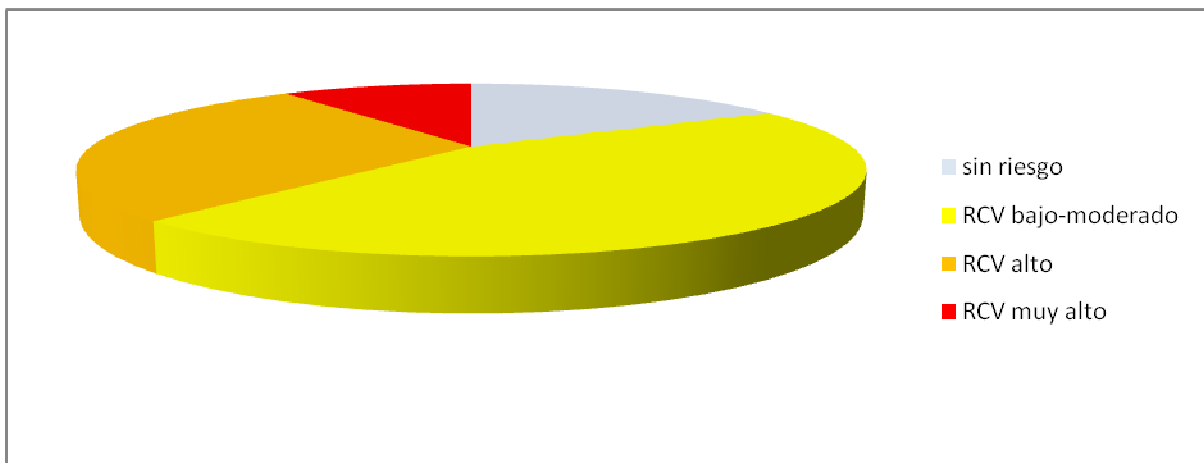
En la siguiente gráfica puede observarse estas diferencias con claridad.

FIGURA 24. Gráfica comparativa del riesgo cardiovascular en SSp y grupo control

SSp



Controles

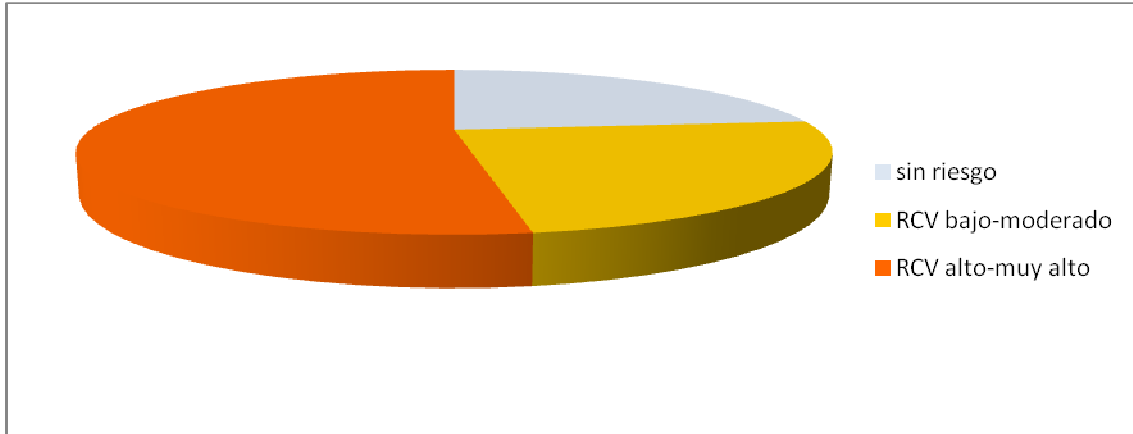


7.2.1.-Comparativa con los pacientes que cumplen los criterios del 2002

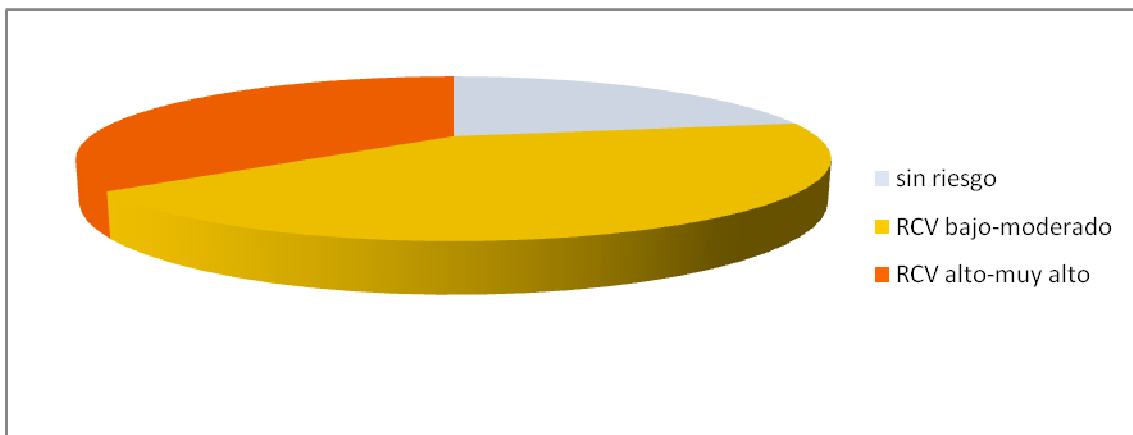
Los pacientes con SSp que cumplían los criterios de 2002 tenían en un 52% un riesgo alto- muy alto, 24% riesgo bajo –moderado y en un 23% normal. En cambio en los controles, un 42% presentaron un riesgo bajo-moderado, un 35% alto-muy alto y un 22 % normal.

FIGURA 25. Comparativa del riesgo cardiovascular con los pacientes SSp-2002

SSp criterios 2002



Controles

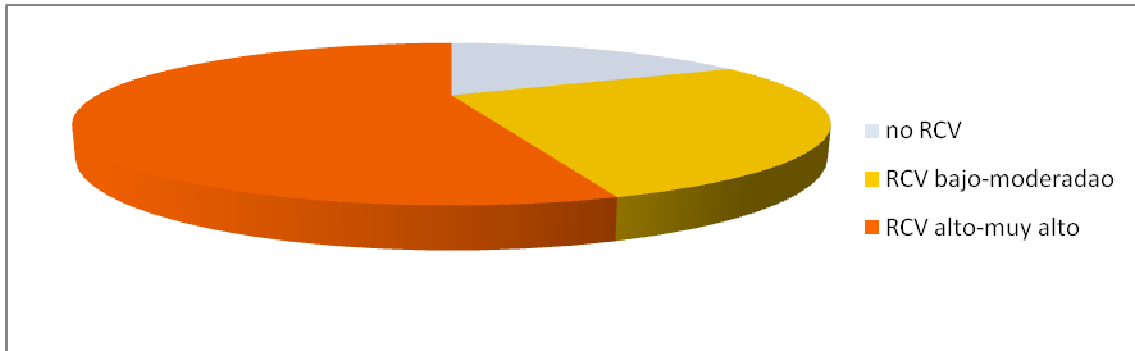


7.2.2.- Comparativa con los pacientes en seguimiento activo- pareado

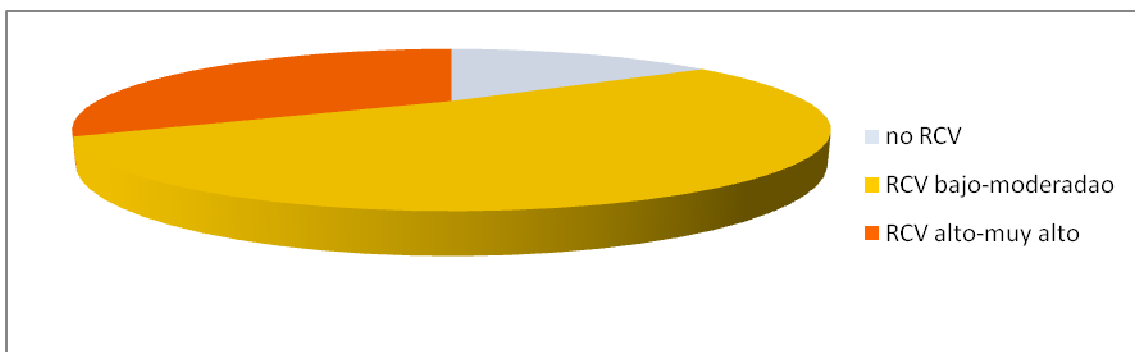
Los pacientes con SSp con seguimiento activo a partir del año 2007 tenían en un 55% un riesgo alto- muy alto, 27% riesgo bajo –moderado y en un 18% normal. En cambio en los controles, un 52% presentaron un riesgo bajo-moderado, un 32% alto-muy alto y un 16 % normal.

FIGURA 26. Comparativa del riesgo cardiovascular con los pacientes SSp-activos

SSp activos



Controles

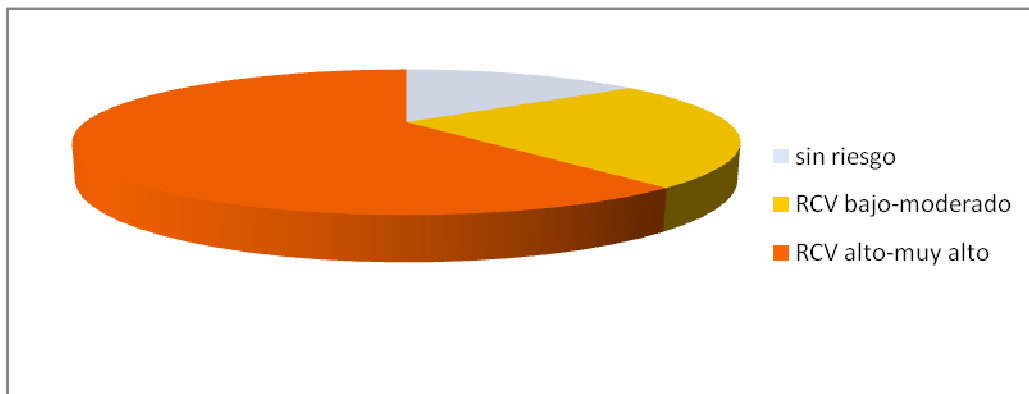


7.2.3.-Comparativa con los pacientes que cumplen los criterios de 1993

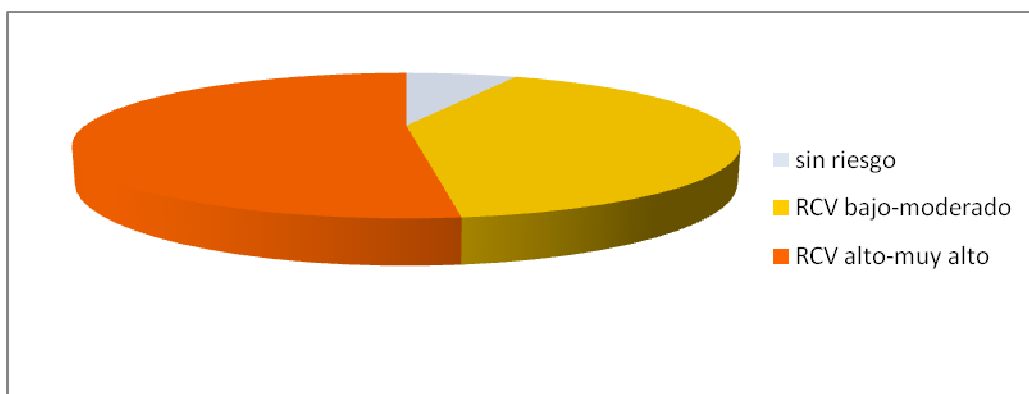
Los pacientes con SSp que cumplían los criterios de 1993 tenían en un 61% un riesgo alto- muy alto, 24% riesgo bajo –moderado y en un 15% normal. En cambio en los controles, un 41% presentaron un riesgo bajo-moderado, un 52% alto-muy alto y un 7 % normal.

FIGURA 27. Comparativa del riesgo cardiovascular con los pacientes SSp-1993

SSp criterios 1993



Controles



DISCUSIÓN

1.- Prevalencia de los FRCV en el SSp

En el ámbito de las enfermedades autoinmunes, los estudios centrados en el análisis de los FRCV se han realizado de forma predominante en pacientes con AR y LES.

La mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado que existe una mayor prevalencia de FRCV tradicionales en los pacientes con LES respecto a la población general, y que además esto se relaciona con una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) (420-425). Los dos factores especialmente relacionados con la ECV son la hipercolesterolemia y una mayor edad al diagnóstico de LES. Otros factores descritos incluyen la duración de la enfermedad, la HTA y el hábito tabáquico. Sin embargo, los factores de riesgo clásicos no parecen explicar totalmente el desarrollo de enfermedad coronaria (426).

Entre los estudios publicados destacan el de Petri y cols (427): En un estudio transversal realizado en la cohorte de pacientes con LES del John Hopkins Hospital analizaron la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. En este estudio, los factores de riesgo más prevalentes fueron el sedentarismo (70%), la obesidad (56%), la hipercolesterolemia (56%) y el tabaquismo (56%) Además, aproximadamente la mitad de esta población tenía más de tres factores de riesgo (424). En esta misma cohorte se observó que la duración del tratamiento con prednisona, la HTA, la hipercolesterolemia y la obesidad mórbida fueron los factores que se correlacionaron con el desarrollo de enfermedad coronaria (428).

En otro estudio realizado por el grupo de Toronto, se comparó la prevalencia de factores de riesgo clásico en una cohorte de 250 pacientes consecutivos con LES frente a 250 mujeres de la comunidad atendidas en el centro de salud para un examen rutinario. Las mujeres con LES tenían significativamente una mayor frecuencia de HTA (33% vs

13%) y diabetes mellitus (5% vs 1%), si bien el riesgo estimado de enfermedad coronaria a los 10 años fue similar en ambos grupos. Además, los pacientes con lupus presentaron un estilo de vida más sedentario que los controles (429).

En el SSp, tan sólo dos estudios recientes han analizado la prevalencia de alteraciones cardiovasculares y metabólicas en series pequeñas de pacientes con SS primario:

-Lodde y col han descrito un perfil lipídico distinto en pacientes con SS primario respecto a un grupo control (403).

-En un estudio preliminar de nuestro grupo, se analizó la prevalencia de los principales marcadores metabólicos séricos (colesterol total, triglicéridos, glucemia basal y ácido úrico) en una larga serie de pacientes con SS primario, mostrando una estrecha asociación entre la presencia de dislipemia, diabetes e hiperuricemia y las principales características demográficas, clínicas e inmunológicas del SS (405).

Estos trabajos preliminares sugieren que la asociación entre las alteraciones metabólicas y el SS primario puede ser más importante de lo que previamente se creía, y plantean una nueva perspectiva sobre la clasificación, pronóstico y manejo terapéutico de estos pacientes. La realización de esta Tesis Doctoral intenta responder a estos interrogantes y profundizar en la relación existente entre la enfermedad cardiovascular y el SSp.

1.1.- Prevalencia global de los FRCV

Aunque la prevalencia global de FRCV en nuestra cohorte de pacientes con SSp fue similar a la encontrada en el grupo control (80% vs 88%), algunos aspectos concretos merecen un análisis más específico.

La HTA y la hipercolesterolemia fueron los factores de riesgo más frecuentes en ambos grupos. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que el porcentaje de HTA fue

mayor en el grupo de los controles. Una posible explicación puede ser el sesgo al utilizar una cohorte histórica de pacientes con SSp (en donde hay un menor estudio del antecedente de HTA), aunque cuando ajustamos la comparativa de los pacientes con SSp que realizan seguimiento actual y el subgrupo apareado control, estas diferencias se mantuvieron (80% vs 86%). El hecho de que en atención primaria exista una mayor concienciación en su detección puede ser una explicación más plausible. Por el contrario, observamos un mayor porcentaje de pacientes diabéticos, HDL bajo y de hipertrigliceridemia en la cohorte de SSp, resultados que sirven para consolidar lo que otros autores habían publicado con anterioridad en series pequeñas de pacientes (403,405). Otro de los resultados interesantes que obtuvimos en la cohorte de SSp fue la mayor prevalencia de alteración del FG, comparado con los controles, que podría estar en relación tanto con la diabetes, como con los casos de pacientes con afección renal debida al SS.

1.2.- Prevalencia de HTA:

El aumento de la esperanza de vida de la población y el incremento de la presión arterial (PA) asociado a la edad está originando que la hipertensión arterial (HTA) sea una de los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes en nuestro entorno, superando el 65% en mayores de 60 años (430), porcentaje que previsiblemente seguirá aumentando en los próximos años (431). De acuerdo al estudio Framingham (432), la PAS debe considerarse un marcador de mortalidad cardiovascular y de mortalidad global más importante que la PAD (433,434).

La HTA es el factor de riesgo cardiovascular más importante relacionado con la patología vascular cerebral (435-437), y la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia,...) aumenta el riesgo de manera

exponencial. En efecto, es conocido que la HTA multiplica por seis el riesgo de padecer un accidente vascular cerebral (AVC) (438) y, peor aún, más de la tercera parte de los pacientes hipertensos fallece como consecuencia de complicaciones cerebrovasculares, ya sea en relación directa con la elevación de PA, o con la ateromatosis vascular, acelerada y agravada por la HTA.

Las lesiones cerebrovasculares silentes (infartos lacunares, leucoaraiosis) también están asociadas a la presencia de varios de los factores de riesgo vascular (HTA, dislipemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico), aunque la HTA es sin duda el más importante (439). Asimismo, la existencia de una enfermedad cardiovascular previa también es un factor de riesgo relacionado con estas lesiones (439).

En nuestro estudio, la prevalencia global de HTA en la cohorte de SSp fue del 34%, y en los pacientes de más de 60 años era del 53%. En el grupo control la prevalencia global fue mayor (47%), y existía una tendencia progresiva de aumento de la HTA con la edad hasta llegar a cifras del 80% en los mayores de 75 años. Estos resultados coinciden con los publicados en estudios poblacionales (440-442).

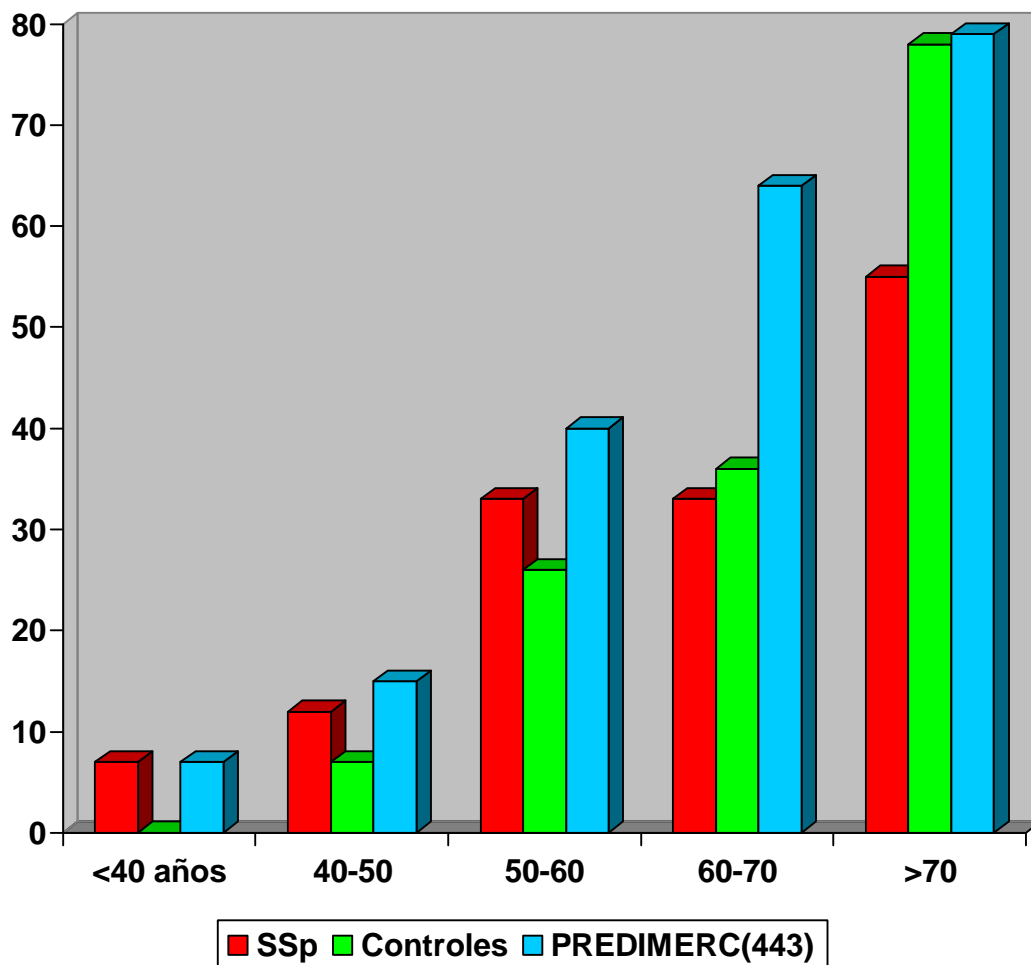
Si analizamos lo que ocurre en la población general, observamos que los resultados son similares a los que obtuvimos en el grupo control, donde la prevalencia global de HTA oscila en torno al 34%, aumentando progresivamente con la edad y llegando a alcanzar en edades más avanzadas valores en torno al 67% e incluso al 75% en algunos de los estudios analizados (440-442).

Como se menciona anteriormente, una de las posibles explicaciones de las diferencias que encontramos en la cohorte de SSp podría ser el hecho de que la HTA esté infradiagnosticada en nuestros pacientes, al no medirse de forma sistemática. Además, dado que la HTA es el FRCV más prevalente en la población general, las consultas de Atención Primaria están concienciadas y realizan un cribaje específico para su detección

y control, lo cual en consultas de enfermedades específicas como las autoinmunes no se realiza con la misma intensidad.

En la siguiente gráfica se recogen las prevalencias de HTA en los diferentes grupos (SSp, controles, estudios en la población general -443-, separadas por grupo etario. El estudio PREDIMERC (443) es un estudio transversal realizado en la Comunidad de Madrid que analiza la prevalencia de los diferentes FRCV en una población de referencia de 30-74 años.

FIGURA 28. Comparativa de la prevalencia de los HTA en diferentes grupos



Otro de los resultados que obtuvimos en nuestro estudio fue que en los pacientes hipertensos con SSp existía una mayor frecuencia de afectación del SNC (ACV y infartos lacunares) y cardíaca (cardiopatía isquémica y IAM). Esta asociación es la misma que ocurre en la población general y confirma que también en el paciente con SSp la HTA es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de eventos isquémicos.

Además, los pacientes hipertensos con SSp, al igual que ocurre en la población general, presentan una mayor frecuencia de lesiones subclínicas asociadas en forma de aterosclerosis carotídea (60% vs 18%, $p=0.002$), LSB (60% vs 18%, $p=0.002$), HVI (60% vs 12%, $p=0.002$) y FG <60 (46% vs 27%, $p<0.001$). Esto hace que a la hora de estimar su riesgo cardiovascular en los siguientes 10 años, estos pacientes deben ser considerados como de alto riesgo, implicando un manejo estricto tanto de su HTA como del resto de factores de riesgo asociados.

Es por ello que estos pacientes deberían recibir un abordaje multidisciplinar por el especialista en Sjögren, las unidades de Medicina Interna de Riesgo Cardiovascular y el médico de atención primaria. De acuerdo a nuestros resultados, la prevención primaria debería ser uno de nuestros objetivos más importantes.

1.3. Prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2

La relación entre SS y DM se ha puesto de manifiesto tanto en estudios experimentales como en estudios clínicos. Así, el ratón diabético no obeso (NOD) es un modelo murino de diabetes que desarrolla una enfermedad autoinmune debida a la destrucción de las células β del páncreas, con la consiguiente pérdida de la regulación de glucosa en sangre (444), y que se acompaña del desarrollo de una enfermedad exocrina similar al SS humano, lo que lo ha convertido en uno de los modelos murinos más utilizados en el

estudio del SS. La aparición de infiltración linfocítica no se limita al páncreas; también se observa a nivel de las glándulas submandibulares y lagrimales (pero no en la parótida), siendo la histología similar a la observada en el SS. Además, los ratones NOD han sido ampliamente utilizados en estudios etiopatogénicos como modelos experimentales en el SS-like (445-447). Simon y col (448) postularon que las personas con síndrome de Sjögren y los ratones diabéticos no obesos podrían tener un problema genético similar resultante de una proliferación inadecuada de linfocitos T.

Por otra parte, diversos estudios han analizado la relación entre SS y diabetes, encontrando una elevada frecuencia de síndrome seco en pacientes con diabetes mellitus (400-402). Binder et al (402) encontraron síntomas de sequedad en el 55% de 102 pacientes no seleccionados con DM tipo 1, de los cuales un 25% presentaban ANA y anticuerpos anti-Ro. En otro estudio, Jain et al (449) analizaron 400 pacientes con ojo seco referidos desde un centro de referencia terciario y encontraron que 80 (20%) tenían DM, mientras que en el Beaver Dam Eye Study (450), los pacientes con DM tipo 2 presentaban una frecuencia mayor de sintomatología sugestiva de "ojo seco" que aquellos sin DM.

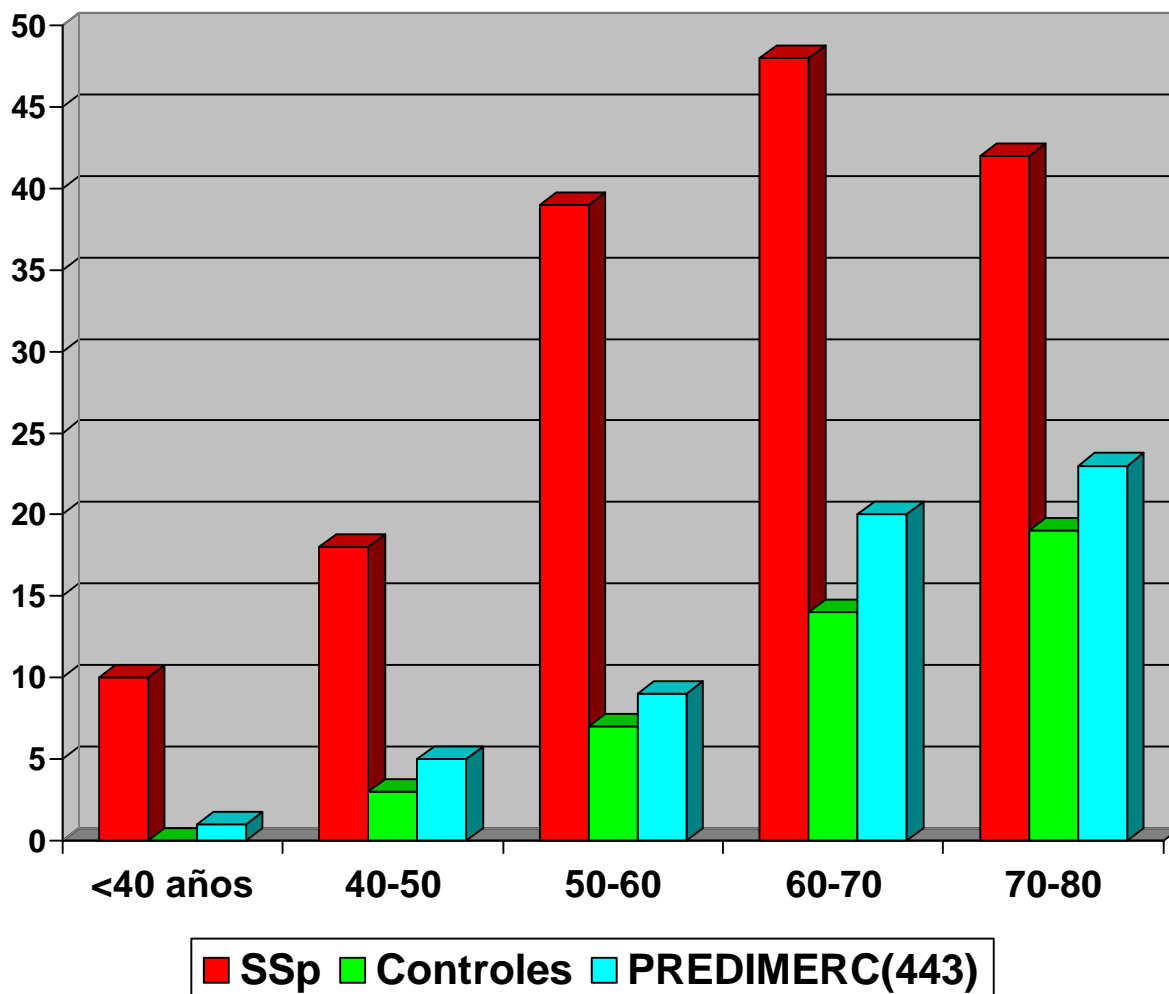
Estos datos sugieren que la DM debe ser considerada como una importante causa de síndrome seco en pacientes ancianos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los síntomas de sequedad puede tener otras causas además de la DM, como factores relacionados con el envejecimiento o la coexistencia de un SS. Sabemos que el flujo salival puede verse afectado por una amplia variedad de condiciones, incluido el uso de medicamentos y el aumento de edad, y que puede verse influido por el grado de neuropatía diabética (451,452). Esta predisposición especial que presentan los pacientes diabéticos podría ser consecuencia de los niveles aumentados de glucosa en los fluidos o de una disregulación inmune (453,454). En un estudio que realizaron Kao y col.

detectaron alteraciones en la excreción salival mediante gammagrafía salival en pacientes adultos con tipo 2 diabetes (455), alteración muy similar a la que se observa en el paciente con SSp.

En nuestro estudio, uno de los factores de riesgo tradicionales más prevalentes fue la DM, que apareció en un 31% de los pacientes, y que se relacionó estrechamente con la existencia de otros factores de riesgo asociados, como la hipertrigliceridemia y el FG disminuido. La prevalencia global de diabetes mellitus (DM), en población adulta es de 8,1%, siendo superior en hombres que en mujeres (10,2% y 6% respectivamente) y aumenta progresivamente con la edad hasta alcanzar el 23,1% en el grupo de edad de 70 a 74 años (443). Si esto lo comparamos con los resultados de nuestro estudio (31%), nuestros pacientes con SSp (cuya edad media es de 66 años) superan en 8 puntos porcentuales el observado en la población general de más de 70 años. Además, la frecuencia de DM fue también superior en hombres que en mujeres, tanto en el grupo del SSp como en los controles.

En la siguiente gráfica se recogen las prevalencias de DM en el SSp, grupo control y estudios en población general (443), separadas por grupo etario.

FIGURA 29. Comparativa de la prevalencia de los DM tipo 2 en diferentes grupos



Resulta llamativo que los pacientes diabéticos con SSp, a pesar de que presentaban con más frecuencia afectación extraglandular, se caracterizaban por ser en su mayoría, inmunonegativos, al contrario de lo que se esperaríamos encontrar por sus manifestaciones extraglandulares tan floridas (405). Este hecho ocasiona que muchos de los pacientes con diabetes y SSp cumplan criterios de 1993 pero no del 2002. La DM asocia una gran variedad de sintomatología sistémica, tanto a nivel renal como sobre todo a nivel del SNP (polineuropatías, neuropatía de pequeña fibra...) y autónomo

(sequedad...etc.), síntomas solapados con el SSp. Estos resultados obligan a evaluar algunos conceptos relacionados con la coexistencia del SSp y la DM. En el caso del SSp, ¿estamos hablando de un síndrome que tiene diversas causas o de una enfermedad con una causa exclusivamente autoinmune?

Así se podría plantear la hipótesis de que los pacientes con alteraciones metabólicas constituirían un subgrupo diferenciado de SSp, quizá en relación a la existencia de mecanismos etiopatogénicos específicos relacionados predominantemente con disregulación del sistema nervioso simpático/parasimpático.

Por otra parte, se puede implicar al propio SS como el causante de un perfil metabólico alterado, debido a la persistencia de mecanismos inflamatorios crónicos o a la existencia de ciertas alteraciones genéticas que predisponga al desarrollo de alteraciones metabólicas.

Finalmente resulta importante plantear si el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente diabético con SSp debe ser distinto al del paciente con SSp que no tiene DM. Por una parte, la evaluación de determinadas manifestaciones extraglandulares (principalmente renales y neurológicas) en el paciente con SSp y DM es mucho más complejo, debido a que ambas enfermedades pueden causar dichas alteraciones pero con escenarios etiopatogénicos distintos.

E incluso podría plantearse la coexistencia en estos pacientes de mecanismos etiopatogénicos diferentes (daño autoinmune + metabólico). Por otra parte, el control metabólico estricto del paciente con SSP y DM se hace imprescindible, tanto por la importante implicación de una DM no controlada en el riesgo cardiovascular del paciente como por la posibilidad (hipotética y no analizada por ningún estudio) de que cuanto mejor sea el control glucémico, mejoren también los síntomas de sequedad.

1.4.- Prevalencia de la dislipemia

1.4.1.- Hipercolesterolemia

En los últimos años han sido numerosos los trabajos que analizan las alteraciones del perfil lipídico en pacientes con enfermedades autoinmunes, en parte motivado por el incremento de la morbimortalidad cardiovascular presente en estos pacientes. Por ejemplo, varios grupos han comunicado la existencia de variaciones en los niveles de lípidos en pacientes con artritis reumatoide (AR) (456-464). El descenso del nivel de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL) en relación con la inflamación parece ser un hallazgo consistente.

Además, esto se relaciona con mayor riesgo de aterosclerosis y mortalidad cardiovascular en la AR (465).

También se ha encontrado un aumento de los niveles de lípidos en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), donde la actividad de la enfermedad se ha relacionado con un perfil lipídico proaterogénico consistente en niveles elevados de triglicéridos, VLDL, LDL colesterol y bajos niveles de HDL colesterol; este perfil aterogénico se ha relacionado con aterosclerosis subclínica y enfermedad cardiovascular (425,428, 466-469). Es probable que tanto la presencia de moléculas pro-inflamatorias y de autoanticuerpos en el LES se asocien con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (470,471). Otro factor que contribuye a la dislipemia en el LES es la afección renal. Tanto la insuficiencia renal crónica como el síndrome nefrótico están asociados con anomalías específicas en las lipoproteínas (472).

En el SSp, sólo dos estudios han analizado las alteraciones del perfil lipídico:

-Lodde y col (403) analizaron un total de 46 pacientes con SS primario que cumplían los criterios clasificatorios del 2002 y los compararon con un grupo control de pacientes con xerostomía. Aquellos pacientes con otras enfermedades autoinmunes, sarcoidosis, amiloidosis, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedades tiroideas, hiperlipidemia hereditaria o que recibían tratamiento con estatinas fueron excluidos. Los autores encontraron que los pacientes con SSp presentaban niveles más bajos de colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (HDL), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p=0.02$ y $p=0.04$, respectivamente). Lodde y col. postulan que estos cambios podrían estar relacionados con la actividad de la enfermedad y que se podían comparar con los obtenidos en otras enfermedades como la AR en fases iniciales.

-En otro estudio realizado por Vaudo y col. (404), los autores compararon la presencia de placas carotídeas y el valor de GIM en 35 pacientes con SSp con una edad media de 48 ± 14 años, sin historia previa de evento cardiovascular, obesidad ni dislipemia y con un seguimiento mínimo de un año, y los compararon con un grupo control de la misma edad y sexo. Observaron que los pacientes con SSp presentaban niveles inferiores de HDL con mayor frecuencia que los controles. Al analizar por separado los distintos factores de riesgo, no obtuvieron asociación significativa entre aterosclerosis y los FRCV.

Los hallazgos en el presente estudio, sin embargo, distan un poco de lo descrito hasta la fecha. Si analizamos solamente nuestra cohorte de SSp que cumplían los criterios del 2002 éstos presentaban una elevada frecuencia de DM (28% vs 11%, $p<0.001$), y de dislipemia con predominio de hipertrigliceridemia (23% vs 15%, 0.014)

al contrario que en los estudios de Vaudo y Lodde. Sin embargo, la proporción de hipercolesterolemia fue la misma en ambos grupos (30% y 32, respectivamente).

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos por nuestro grupo, analizando sólo aquellos pacientes que cumplían los criterios del 2002 y los resultados del estudio de Vaudo.

TABLA 57- Comparativa de los FRCV en el trabajo de Vaudo y cohorte SSp-2002

	SSp- Vaudo (n=37)	Controles (n=35)	Valor de p	SSp-2002 (n=286)	Controles (n=286)	Valor de p
Edad	48± 14	51 ± 16	0.47	55 ± 15	55 ± 15	-
Fumadores	24%	20%	0.74	18%	34%	<0.001
HTA	22%	26%	0.23	30%	40%	0.014
DM	3%	3%	0.55	28%	11%	<0.001
Coles.total	182± 35	205 ± 43	0.17	30%	32%	0.65
LDL-c	119± 31	124 ± 35	0.53	135 ± 43	130± 37	0.32
HDL-c	50± 12	58 ± 4	0.019	58 ± 22	57 ± 14	0.93
TGL	97± 44	106 ± 44	0.91	23%	15%	0.014

Sabemos que la prevalencia de hipercolesterolemia (CoT \geq 240 mg/dl) en la población general es del 23,2% y de un 20,1% si se toman valores \geq 250 mg/dl (442). Si esto lo comparamos con los resultados de nuestro estudio, observamos que la prevalencia es mayor tanto en la población control (32%) como en la cohorte de SSp (43%).

Estos datos de hipercolesterolemia son superiores a las prevalencias observadas en estudios de población general de España (473).

Otro tema importante que ha surgido en los últimos años ha sido el efecto protector del uso de antipalúdicos en pacientes con LES (474). Uno de los efectos beneficiosos que se ha observado en los distintos trabajos es a nivel del perfil lipídico. Nueve estudios observacionales han analizado este efecto, y en siete se observó que el uso de antipalúdicos se relacionaba con un descenso de los niveles de lípidos séricos, incluso en los pacientes que tomaban corticosteroides (475-483). En esta Tesis Doctoral hemos encontrado el mismo efecto beneficioso del uso de antipalúdicos en el perfil lipídico de los pacientes con SSp. Aunque debe tenerse en cuenta que en el caso del SSp, los pacientes que suelen recibir este tratamiento son más jóvenes y, por tanto, suelen tener menos factores de riesgo que el resto de pacientes. Por ello, nuestros resultados deben interpretarse con cautela.

Lo que sí queda claro es que en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con SSp, debería hacerse más hincapié en la importancia del control del perfil lipídico y además de una dieta adecuada, debe evaluarse el posible uso de estatinas. Además de su conocido efecto hipolipemiante, las estatinas se han mostrado eficaces en revertir la disfunción endotelial vía síntesis de óxido nítrico (484) y mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio, un efecto beneficioso que fue independiente de la presencia de otros FRCV (485). Poseen además propiedades inmunomoduladoras y reguladoras de la respuesta inflamatoria (486), lo que se traduce en una disminución en los niveles de proteína C reactiva (487), IL6 y FNT (488).

Todos estos efectos son consecuencia de la disminución en la producción de citocinas pro inflamatorias, moléculas de adhesión vascular, reducción en la expresión

del complejo mayor de histocompatibilidad en las células presentadoras de antígeno (489).

En pacientes con AR, las estatinas se han mostrado beneficiosas en el control de la enfermedad, con reducción de la actividad, disminución de marcadores inflamatorios y mejoría de la disfunción endotelial (490). Se ha documentado una disminución del espesor de la íntima media en pacientes con AR tratados con estatinas (491).

En referencia al LES, estudios en animales muestran retraso en el establecimiento y progresión de la enfermedad en aquellos tratados con estatinas (492). También en modelos experimentales se demuestra la disminución en los títulos de anti-DNA, reducción de hipertrofia glomerular y depósito de inmunocomplejos glomerulares, disminución de proteinuria y valores de urea (486). Un estudio en pacientes con LES mostró una disminución de la actividad de la enfermedad en los pacientes tratados con atorvastatina (493). La evidencia acerca de los efectos beneficiosos de las estatinas ha llevado a recomendar, por parte de algunos autores, su uso sistemático en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (494). Finalmente, estudios muy recientes han demostrado su eficacia en mejorar y/o prevenir determinadas manifestaciones clínicas autoinmunes como el fenómeno de Raynaud (495) o la trombosis (496).

Podríamos decir que en pacientes con SSp, el uso de estatinas debería indicarse en aquellos con niveles de colesterol total de >200 ó de LDL >160 , de la misma manera que en la población general. Además, en aquellos pacientes con fenómeno de Raynaud o antecedentes de trombosis que tuviesen algún factor de riesgo asociado, podría considerarse el tratamiento con estatinas en pacientes con niveles en el límite de la normalidad.

2.-SÍNDROME METABÓLICO

El SM se caracteriza por la presencia simultánea o secuencial de algunas de las siguientes alteraciones: resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia compensadora, intolerancia hidrogenada o DM tipo 2, dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos, VLDL, disminución del colesterol HDL, aumento de partículas de colesterol LDL “pequeñas y densas”), obesidad central, HTA, hiperuricemia, disfunción endotelial y presencia de niveles circulantes elevados de marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR). Todas estas alteraciones que aparecen en el SM aceleran el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Actualmente, no se dispone de una definición universalmente aceptada para el SM, y ha recibido sinónimos como el de síndrome plurimetabólico, dismetabólico, de Reaven o síndrome X, o incluso “cuarteto mortífero”. Las primeras descripciones de la asociación existente entre diversas situaciones clínicas como la DM, la HTA y la dislipemia datan de los años 20 del siglo pasado. Sin embargo, fue Reaven (497) quien sugirió en su conferencia de Banting, en 1988, que estos factores tendían a ocurrir en un mismo individuo en la forma de un síndrome que denominó “X”, en el que la RI constituía el mecanismo fisiopatológico básico.

2.1.- Definición

Desde su primera descripción en 1988, se han propuesto varias definiciones (ver tabla 73)

- En 1999, un grupo consultor de la Organización Mundial de la Salud (OMS o WHO) propuso que se denominara SM y sugirió una definición de trabajo que sería su primera definición unificada (498).

- Posteriormente, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR, 2002) desarrolló su propuesta para definir el SM (499).

- En tercer lugar, existe otra definición del SM publicada por *The Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (ATP III) (500-502) en 2001, que se diferencia de las anteriores en que no contempla el binomio RI/hiperinsulinemia. Además, esta definición remarca un hecho esencial: la posición central de la obesidad visceral (depósito de grasa intraabdominal o visceral) en la patogenia del SM.

- Recientemente, la Federación Internacional de Diabetes (503) (IDF, según sus siglas en inglés: *Internacional Diabetes Federation*) en el mes de abril de 2005 ha presentado una definición nueva de SM, que modifica el criterio de obesidad central, adaptando la circunferencia de la cintura en centímetros según el grupo étnico, y disminuye el valor de la glucemia plasmática en ayunas en igual o mayor a 100 mg/dl.

Las características de cada una de las definiciones se resumen en la **tabla 58**.

El SM no se trata de una simple enfermedad, sino de un grupo de problemas de salud asociados a la combinación de factores genéticos y factores relacionados con el estilo de vida, especialmente la sobrealimentación y la ausencia de actividad física. Por tanto, el aumento de peso en la población así como un estilo de vida sedentario, podría haber influido en el incremento de la incidencia del SM (504).

TABLA 58- Definiciones del síndrome metabólico

Asociación- Año	Definición de SM	Características
OMS-WHO 1999 (498)	Intolerancia a la glucosa / DM tipo 2 /RI junto a dos o más de las siguientes alteraciones:	<ul style="list-style-type: none"> - HTA > 140/90 - Dislipemia: TG > 150 mg/dl ó descenso de cHDL (H: 35 mg/dl; M: 39 mg/dl) - Obesidad central o visceral (cociente cintura-cadera > 0,90 cm para hombres y > 0,85 cm para mujeres) y/o IMC > 30 Kg/m². - Microalbuminuria (> 20 µg/min o albúmina/creatinina > 30 mg/g)
EGIR 2002 (499)	Presencia de RI o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75 y dos o más de las siguientes alteraciones:	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperglucemia (glucemia en ayunas > 110 mg/dl, pero no en el rango diabético). - HTA > 140/90 mm Hg ó tto HTA - Dislipemia (TG > 180 mg/dl ó cHDL < 40 mg/dl). - Obesidad central (cociente cintura-cadera en hombres > 0,94 cm y en mujeres > 0,80 cm ó IMC > 30 kg/m²).
ATP-III 2001 (500-502)	SM : Tres ó más de los siguientes criterios	<ul style="list-style-type: none"> - Obesidad abdominal: Diámetro de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres. - Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl. - cHDL < 40 mg/dl en hombres ó < 50 mg/dl en mujeres. - Presión arterial > 130/85 mm Hg. - Glucemia basal > 110 mg/dl.
IDF 2005 (503)	Obesidad central (H:= ó >94 cm; M = ó > 80 cm) y dos ó más de los siguientes cuatro factores:	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertrigliceridemia: > 150 mg/dl o tratamiento específico - cHDL < 40 mg/dl en hombres ó < 50 mg/dl en mujeres, o tratamiento específico - Hipertensión arterial: > 130/85 mm, o tratamiento de hipertensión arterial. - Glucemia plasmática en ayunas > 100 mg/dl ó diagnóstico previo de DM2

2.2.- Prevalencia del SM en la población general

La prevalencia del SM y de la RI en la población varía ampliamente en función de la definición empleada, del grupo étnico de la población estudiada, del sexo y de la distribución de su edad.

La inexistencia de una definición aceptada por todos dificulta la estimación precisa de su prevalencia real.

Hemos recogido los resultados de los diferentes estudios realizados en la población general en la **tabla 59**. En ella se muestra tanto la definición empleada, país donde se realiza el estudio, número de pacientes incluidos y la prevalencia del SM en cada uno de ellos.

TABLA 59- Estudios del síndrome metabólico realizados en la población general

	País	Edad	Nº pacientes	Criterios SM	Prevalencia
Ford y col. (505)	EEUU	>20 años	8814	ATP-III	24%(V) 23,7%(M)
	Europa	40-55 años no diabéticos	NE	OMS	23% (V) 12% (M)
				EGIR	16% (V) 10% (M)
Balkau BJ y col. (506)	Francia	NE	8200 M y 9363 H	ATP-III	17%(V) 10% (M)
Leopold Fezeu (507)	Camerún	24-74 años	1986	WHO	M:2% rural y 6% urbano V:2% rural y 8% urbano
Gabriel R y col (508).	España	NE	NE	OMS	22% (V) 17% (M)
Godoy y col (509)	España	>45años	NE	EGIR	16% (V) 15% (M)
Martínez Larrad MT y col.(510)	Segovia	35-74 años	809	ATP-III	16% (V) 18% (M)
Álvarez León EE y col.(511)	Gran Canaria	18-74 años	578	ATP-III	25% global

La prevalencia del SM, independientemente de la definición empleada y del grupo étnico estudiado, aumenta a medida que la población envejece y la prevalencia de obesidad también aumenta en los grupos de edad más avanzados (> 50 años) (512), lo que conlleva un aumento paralelo de la incidencia de DM tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares (513).

2.3. Síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes

Varios grupos han evaluado la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en los pacientes con enfermedades autoinmunes y reumatológicas (**Tabla 60**).

2.3.1.-Síndrome metabólico y AR:

De los principales estudios publicados (514-517), se puede concluir que la prevalencia del SM y de la resistencia a la insulina está aumentada en los pacientes con AR. La inflamación puede contribuir a esta situación. El efecto final de la resistencia a la insulina puede contribuir a la tendencia a la arterioesclerosis de pacientes con y AR y son necesarios estudios prospectivos para investigar adecuadamente esta contribución. Los estudios realizados por Karvounaris y col. (514) y Chung y colegas (515), han observaron que la prevalencia del SM es elevada, comparada con los controles. La baja prevalencia observada por Dessein y col. (516) puede atribuirse a las diferencias demográficas (edad menor y mayor porcentaje de mujeres) o al menor tamaño de la muestra evaluada.

TABLA 60- Estudios del síndrome metabólico realizados en enfermedades autoinmunes

	Nº pacientes	Edad Media	% mujeres	%SM pacientes (NCEP-III/WHO)	%SM controles (NCEP-III/WHO)
AR					
Karvoun.y col (514)	200	63	74	SM: 44/200=22%	SM:41 /200=20%
Chung y col.(515)					
AR precoz	88	51	64	SM: 31/88=35%	
AR establecida	86	59	73	SM:44/86= 51%	SM: 22/86= 26%
Dessein (516)	74	56	86	SM: 19/74=26%	
LES					
Chung y col. (518)	102	40	91	SM: 32/102= 31%	SM:20/102=20%
Magadmi y col. (517)	44	51	100	SM:18/44=41%	

2.3.2- Síndrome metabólico y LES

En un estudio realizado en pacientes del Reino Unido, El-Magadmi y cols (517), encontraron que la prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con LES (según los criterios del NCEP-III) fue del 18%. En un estudio comparativo, Chung y col. (518), compararon la prevalencia de SM en una cohorte de 102 pacientes con LES comparándolos con un grupo control de la misma edad y sexo (n=101). Confirmaron que el síndrome metabólico es más prevalente en pacientes con LES comparado con controles (29 y 34%, según la OMS y NCEP-III, respectivamente). Estos datos sugieren que existe una tendencia entre los pacientes con LES a un fenotipo de resistencia a la insulina que conlleva a un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con LES.

Ha sido en la era de los esteroides cuando los factores de riesgo cardiovascular han cobrado importancia en el pronóstico del LES, por lo que algunos estudios han analizado la asociación entre síndrome metabólico y uso de esteroides.

Sin embargo los resultados no han mostrado una relación tan fuerte como cabía esperar. Chung y col. (518) concluyen que, los pacientes con síndrome metabólico habían recibido una dosis más alta de esteroides pero, comparados con los pacientes sin síndrome metabólico, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Recientemente, Sabio y col. (519) han realizado un trabajo que analizaba la asociación del síndrome metabólico con diferentes marcadores de arteriosclerosis subclínica en una cohorte de 128 pacientes con LES. Ellos concluyen que el SM puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis acelerada en el LES al encontrar mayor elevación de parámetros como la PCR, homocisteína, fibrinógeno o velocidad de la onda de pulso aórtico.

2.4. Síndrome metabólico en el síndrome de Sjögren

No existen datos en la literatura sobre la prevalencia del síndrome metabólico en el SSp. El presente estudio es, por tanto, el primero que analiza esta relación. Sólo en un estudio previo de nuestro grupo (405) se analizó la prevalencia de alteraciones metabólicas (definidas por la presencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, DM e hiperuricemia) en una cohorte de pacientes con SSp comparándolos con un grupo control de la misma edad y sexo. El estudio confirmó que las alteraciones metabólicas fueron más prevalente en los pacientes con SSp (58% vs 39%, $p < 0.001$) que en los controles sin EAS.

En nuestro estudio encontramos que, al igual que ocurría en la población general, la prevalencia del SM en los pacientes con SSp (utilizando los criterios de la NCEP-III), aumentaba con la edad y se relaciona estrechamente con niveles elevados de PCR, lo que explicaría el aumento paralelo de la aterosclerosis y de enfermedad cardiovascular.

Además también observamos que el SM se relacionaba con mayor frecuencia a la afectación extraglandular (vasculitis, neuropatía periférica y afectación del SNC), y a una menor expresión inmunológica con respecto a los pacientes que no lo presentaban.

Una posible explicación a estos hallazgos es que las alteraciones metabólicas podrían empeorar o desencadenar procesos inflamatorios en el SSp y contribuir al daño autoinmune extraglandular.

La posible influencia de alteraciones metabólicas en la expresión de la SS se ha sugerido de manera indirecta en estudios recientes, en los que se describen una correlación inversa entre el colesterol y los marcadores inmunológicos / niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) (403,404). Estos estudios, junto con el de nuestro grupo (405), sugieren que la asociación entre alteraciones metabólicas y SS primario puede ser más estrecha de lo que antes se suponía.

Actualmente se ha postulado un papel etiopatogénico de la resistencia a la insulina (mecanismo etiopatogénico principal del SM) en el proceso inflamatorio (520,521). Los reactantes de fase aguda suelen estar aumentados en la RI, por tanto la inflamación crónica subclínica parece actuar como parte del síndrome de RI (522). Esta hipótesis implicaría la participación de numerosas citocinas y factores de crecimiento en la fisiopatología de la RI y de la aterosclerosis, y que se agrupan en cuatro categorías (523):

- a) Citocinas del tipo de la interleucina-6 (IL-6) y reactantes de la fase aguda como la

proteína C reactiva, ambas con niveles elevados en presencia de RI (524); b) Citocinas del tipo de la interleucina-1 (IL-1-alfa, IL-1-beta, TN-alfa y TN-beta); c) Glucocorticoides; y d) Factores de crecimiento (incluida la insulina).

No existen estudios que hayan analizado el posible papel de la resistencia a la insulina en la etiopatogenia del SSp, a diferencia de algunos estudios realizados recientemente en pacientes con LES ó AR (525).

3. -ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

3.1.- Métodos y tablas de valoración del riesgo vascular.

La causa más frecuente de mortalidad en las sociedades occidentales son las enfermedades cardiovasculares; por lo que uno de los principales objetivos de los planes de salud es incidir en la prevención para reducir los factores de riesgo vascular que las determinan, tanto con medidas higiénico-dietéticas como farmacológicas. Pero para que estas medidas sean eficientes, es necesario estratificar a la población en función del riesgo vascular, y así aplicar medidas de diferente grado de intensidad en cada estrato (526-530).

La valoración global del riesgo mediante modelos multifactoriales predice el riesgo global individual de forma más exacta y permite identificar aquellos pacientes con alta probabilidad de sufrir un acontecimiento cardiovascular en un futuro cercano. Se han propuesto diversos modelos para realizar la estimación del riesgo CV:

- El primero de ellos, simple, pero útil en la práctica clínica, es cuantificar el número de factores de riesgo. Sin embargo, no se suele recomendar, porque tomados de forma aislada, son malos predictores de riesgo cardiovascular.

- Otra forma sería la estimación de forma cuantitativa del riesgo, hecha clásicamente a partir de las tablas derivadas del estudio de Framingham (531). Sin embargo, el uso de estas tablas, ampliamente extendido, presenta básicamente dos problemas. El primero de ellos es que permiten una estimación del riesgo coronario, pero no del cerebrovascular, cuando es bien conocido que la HTA se asocia a otras muchas complicaciones vasculares, y muy especialmente el ictus. El segundo problema es que dichas tablas sobreestiman el riesgo coronario en poblaciones de menor riesgo global como la española (532,533).

- Los problemas derivados del estudio Framingham han motivado la elaboración de unas tablas basadas en datos europeos (SCORE) (534), una para países de alto riesgo cardiovascular y otras para países de bajo riesgo cardiovascular, entre los que se incluyen España, y que son las que aconseja en la actualidad el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) (535).

- Otro de los modelos cualitativos de estimación de riesgo serían las directrices de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología, recientemente modificadas (año 2007) (415), en las que la estratificación de riesgo CV se realiza en base al nivel de PA y de los factores de riesgo y la patología CV asociada, donde además está incluido el síndrome metabólico, que se sitúa al mismo nivel que la presencia de diabetes o de daño orgánico subclínico. Son conocidas las limitaciones al aplicar este modelo, tanto por el hecho de utilizar variables categóricas en lugar de continuas, así como por el peso de la afectación de órganos diana que variará en función de cómo sea valorado, a través de técnicas más o menos sensibles (536,537). No obstante, se considera que son tablas útiles para la toma de decisiones clínicas en pacientes hipertensos.

Debido a que no existen estudios previos en el SSp, en el presente estudio se ha optado por estimar el riesgo cardiovascular empleando las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión, a pesar de las limitaciones que esto supone. Esta decisión ha sido tomada en base al diseño del estudio y a la disponibilidad de datos, y aunque no sea el modelo más recomendado, creemos que puede servir de aproximación y que los resultados que de su uso se desprenden son perfectamente válidos como para tomar decisiones terapéuticas en el paciente con SSp.

3.2.- Métodos de estimación empleados en enfermedades autoinmunes

Si analizamos los artículos más relevantes del riesgo cardiovascular en las enfermedades autoinmunes lo primero que llama la atención es que el método utilizado para la estimación de riesgo es mayoritariamente el modelo Framingham, y esto tiene una explicación sencilla, y es que las poblaciones objeto de estudio son exclusivamente americanas.

Considerando que el LES afecta predominantemente a personas jóvenes, recientemente se ha empezado a utilizar un sistema de puntuación para estratificar el riesgo de aterosclerosis en la población joven (PDAY): que incluye la edad, sexo, obesidad, tabaco, hipertensión, hiperglucemia y hipercolesterolemia (538,539). Sin embargo los resultados hasta la fecha no han sido esperanzadores. En el único estudio donde se ha empleado, Chung y col. (540) no encontraron diferencias de PDAY entre pacientes lúpicos con/ sin calcificación coronaria; Esto sugiere que los valores de score que se obtengan en los pacientes con LES cuando se aplican tablas que contenga los factores de riesgo tradicionales, serán bajos y por tanto, infraestiman el riesgo.

Desde un punto de vista práctico, debe estimarse un riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayor al estimado por estos modelos pues no consideran los factores asociados a la propia enfermedad autoinmune. Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis no difieren de las halladas en la población general, excepto por la edad de presentación. Este hecho es importante, ya que puede subestimarse la relevancia de algunas manifestaciones, como el angor en la población joven. En pacientes con LES, los factores de riesgo más frecuentemente asociados al ángor son la HTA y obesidad (541,542).

3.3.- Estratificación del riesgo cardiovascular en el SSp

El primer objetivo es la necesidad de crear nuevas estrategias para evaluar a estos pacientes. En el caso del SS, y dado que se trata de una población en su mayoría adulta y con probabilidad de presentar varios factores de riesgo asociadas, el empleo de las tablas (SCORE/ Guías de HTA) podrían ayudar a su manejo terapéutico. Los valores objetivos propuestos son los mismos que utilizan la *American Diabetes Association* y que ya son utilizadas por muchos expertos en el LES al no existir unas guías específicas (543).

En nuestro estudio hemos empleado las tablas de las guías europeas de HTA (415) para calcular el riesgo cardiovascular. Los pacientes de la cohorte de SSp presentaban en más de la mitad de los casos (55%), un RCV alto-muy alto, mientras que dicho porcentaje fue sólo del 38% en los controles. La principal explicación de estos resultados es la mayor prevalencia de DM en la cohorte de SSp. Sabemos que el simple hecho de ser diabético ya confiere un riesgo moderado-alto y si a esto se le añade la existencia de cualquier otro factor asociado, sobre todo la alteración del FG o la HTA, el riesgo global será mayor.

4.-ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA

4.1.- Ateromatosis carotídea

La ecografía carotídea (en tiempo real o modo B y posteriormente con *Doppler-color*) es un método poco costoso, preciso y reproducible para la evaluación incruenta de la luz y las paredes de las grandes arterias; y que permite evaluar “in vivo” las fases más precoces de la enfermedad arteriosclerótica cerebrovascular. La mayoría de los estudios se han realizado en el territorio carotídeo por su mayor accesibilidad.

Los dos parámetros que se han relacionado con una mayor predicción del riesgo son el grosor íntima-media (GIM) (ver **figura 30**) y la presencia de placas de ateroma (ver figura 31). El GIM se define como la distancia existente entre las interfases luz vascular-íntima y media-adventicia, distancia que habitualmente se analiza en la pared posterior arterial. Se han realizado estudios poblacionales en individuos sanos para poder definir el punto de corte del GIM y conocer cuál es el valor normal y cual el patológico. Así, el valor considerado como patológico es aquel mayor del percentil 75 correspondiente a una edad y sexo concretos, siendo la edad el principal factor que condiciona la progresión del GIM.

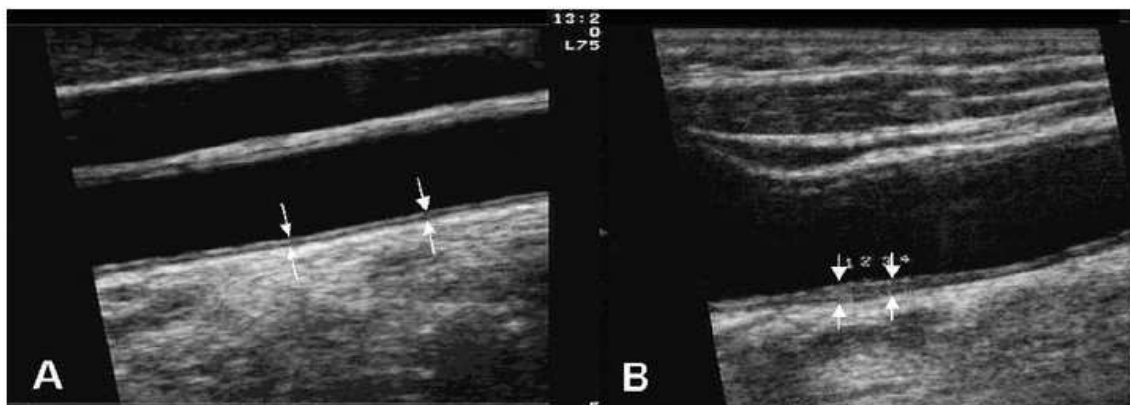


Fig 30. Grosor íntima-media (GIM). A GIM normal; B GIM aumentado (equivalente ecográfico de estría grasa)

Además del GIM, la ecografía carotídea permite cuantificar el número, altura y tamaño de las *placas de ateroma* definidas como engrosamientos focales del GIM con una altura $>1,2\text{mm}$ o superior al 50% del GIM adyacente); como indicadores de una enfermedad más avanzada (**ver figura 18**).



Fig 31. Ecografía en modo B. Placa hiperecogénica en pared posterior de la carótida primitiva, con calcificación clara que causa sombra acústica posterior.

4.1.1.- Prevalencia de ateromatosis carotídea en enfermedades autoinmunes

La utilización de la ecografía carotídea en el estudio de la lesión arteriosclerótica en las enfermedades autoinmunes comenzó a finales de los años 90, principalmente en el LES (422,544-549). Estos estudios coincidían en resaltar la mayor prevalencia de placas de ateroma y de mayor GIM en pacientes con LES en comparación con los controles. Así, la presencia de una edad avanzada, la existencia de acontecimientos coronarios previos

y la elevación de la presión arterial sistólica se relacionaron con mayor gravedad de la placa.

Del mismo modo, el aumento del GIM se ha relacionado también con la edad avanzada, así como con la elevación de la presión arterial sistólica y una puntuación elevada en la escala de cronicidad del LES- *Lupus Internacional Collaborating Clinics* (SLICC), que evalúa la lesión orgánica crónica producida por la enfermedad. Sin embargo, no se ha hallado correlación ni con el uso de prednisona ni con la presencia de anticuerpos antifosfolípido.

Si analizamos los datos de la literatura, vemos que la prevalencia de placas carotídeas en mujeres con LES oscila entre 17-40%. Cuando se compara con la población general de la misma edad y sexo, los resultados muestran diferencias importantes.

En la tabla 76 se recogen algunos de los estudios realizados en pacientes con LES.

Así, en un estudio de casos y controles de pacientes con LES no hospitalizados, Roman et al. (422) describen que la presencia de placas ateroscleróticas fue más común en pacientes que en los controles (37 vs 15%, $P < 0,001$), aunque el uso de mayor dosis de corticosteroides se asoció con una menor prevalencia de placas. Además, el GIM fue menor en los pacientes con LES comparados con los controles. Una posible explicación de este hallazgo podría ser que la presión arterial en los controles fue mayor que en los pacientes; así, sólo la presencia de dicha enfermedad, la edad avanzada, y la presencia de niveles elevados de colesterol eran factores independientes relacionados con la presencia de placas. Por otro lado, al comparar el grupo de LES que presentaban placa de ateroma y los que no, se confirma lo hallado en estudios previos, es decir, una correlación positiva con la duración de la enfermedad, un índice de SLICC mayor y con

la presencia de menor tratamiento inmunodepresor, lo que argumenta el importante papel de la inflamación crónica como mecanismo aterogénico.

De la misma forma, Ahmad y col. (549) analizaron a 200 mujeres con LES en el noroeste de Inglaterra y 100 controles. Encontraron que el 29% de los pacientes con LES tenían placa carotídea. La prevalencia fue significativamente mayor en el LES que en los controles de edad <55 años (19%). Recientemente ha sido analizada la prevalencia en la población asiática. Chun-Yan Zhang y col. (550) analizaron a un total de 111 pacientes premenopáusicas con LES y las compararon con 40 controles sanos, viendo que la prevalencia de placas era mayor en los pacientes con LES (14% vs 0%, p=0.007). Por el contrario, Svenungsson et al (551) describe que el GIM y la presencia de placas fueron comparables en pacientes con LES y controles.

La discrepancia entre estos estudios podría atribuirse a diferencias tanto en los criterios de inclusión como en la variabilidad de las mediciones del GIM realizadas por distintos operadores.

TABLA 61- Estudios sobre ateromatosis carotídea en LES

Referencia	Año	Nº pacientes (LES/control)	Edad	Ateromatosis subclínica (%SSp vs % controles)
Ahmad Y (549)	2007	200 LES/100	NE	PC:29% vs 19%
Doria A (552)	2003	78 LES/NE	31±9	PC:17%, aumento GIM 28%
Chun-Yan (550)	2009	111 LES/40	34±9	PC:14% vs 0%
Souza AW (553)	2005	82 LES/62	34	PC: 50% vs 29%

(NE: no especificado; PC: placas carotídeas; GIM: grosor íntima media)

La aplicación de la ecografía carotídea en la AR se llevó a cabo algunos años más tarde que en el LES; realizándose varios estudios al comienzo del siglo XXI (553). La mayoría de estos estudios implican a la duración de la enfermedad como el factor que más se relaciona con un mayor GIM y con la presencia de placas de ateroma. Así, un estudio (554) realizado en 47 pacientes con AR en comparación con un grupo control sano observó un aumento del GIM y de la presencia de placas de ateroma de forma significativa en los pacientes con AR; siendo la edad, la mayor afectación extraarticular y el tiempo de evolución de la enfermedad los factores que mejor predecían las alteraciones morfológicas carotídeas. Otros tres estudios (555-557) llegaron a las mismas conclusiones sin detectar diferencias significativas en cuanto a los factores de riesgo vascular.

Evidentemente, la arteriosclerosis preclínica es más prevalente y se produce a edades más tempranas (“ateromatosis acelerada”) en los pacientes con AR y LES. El aumento de la aterosclerosis se produce independientemente de los factores de riesgo. Algunos estudios sugieren que en la AR se asocia a una mayor y más grave de la enfermedad. En el LES, la aterosclerosis se asocia con mayor duración de la enfermedad, mayor afectación sistémica, y menos terapia inmunosupresora.

Además del aumento del número de placas, el otro parámetro que se ha asociado a un mayor riesgo cardiovascular y como consecuencia, a una mayor incidencia de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares, es el GIM (558-567). Son muchos los estudios que han demostrado la relación que existe entre el aumento de grosor de la íntima media y los factores de riesgo tradicionales en la población general (568),

y como es lógico, la edad es el principal factor que condiciona la progresión del GIM y la aparición de placas de ateroma.

Así, en los estudios donde se evidencia la presencia de placas se observa que siempre se asocian a un GIM mayor que cuando no hay placas, por lo que se sugiere que su mera detección es un equivalente de alto riesgo (569,570). En el estudio de Ahmad y col (550) describieron que los pacientes con LES desarrollaron placas con un GIM menor y que la relación entre factores de riesgo tradicionales y placa era mayor en los controles. Esto apoyaría, de nuevo, el importante papel de la inflamación crónica como mecanismo aterogénico.

Por otro lado, la localización de las placas también es diferente que en la población general, en la que las placas fundamentalmente aparecen a nivel de la bifurcación. En el LES, la carótida interna es la localización más frecuente de las placas (550).

4.1.2.- Ateromatosis carotídea en el SSp

A pesar de la importancia de la aterosclerosis como precursora de episodios cardiovasculares, no fue hasta finales de 2005 cuando por vez primera se valoró en pacientes con SSp. Vaudo y col. (404) compararon la presencia de placas carotídeas y el GIM en 35 pacientes con SSp con una edad media de 48 ± 14 años, sin historia previa de evento cardiovascular, obesidad ni dislipemia y con un seguimiento mínimo de un año, y los compararon con un grupo control de la misma edad y sexo. Estos pacientes se caracterizaron por presentar mayor prevalencia de engrosamiento carotídeo ($GIM > 0.9$) con respecto al grupo control (49% vs 11%, $p < 0.001$). Además, los pacientes con SSp y GIM alterado presentaban mayor positividad de anticuerpos anti-Ro/SS-A (100% vs 68,4%, $p = 0.002$) y leucopenia (4.25 ± 1.41 vs 5.55 ± 1.60 , $p = 0.013$) comparados con los SSp sin engrosamiento ($p = 0,012$). Sin embargo, no diferían en cuanto a la edad,

manifestaciones clínicas (tanto glandulares como extraglandulares) y resto de alteraciones inmunológicas (ANA, FR anti-La/SSB e hipergammaglobulinemia policlonal). Tanto la leucopenia como los anti-Ro/SS-A fueron predictores de engrosamiento carotídeo.

Sabemos que en la mayoría de los pacientes con SSp, por su naturaleza autoinmune es característica la producción de varios anticuerpos (ANA, FR, anti-SSA/anti-SSB) (404). Aunque hay anticuerpos reactivos contra determinados autoantígenos que se han relacionado con el desarrollo de aterosclerosis, su papel aterogénico en las enfermedades autoinmunes es todavía desconocida (570-575). En el estudio de Vaudo y col., sólo los anticuerpos antiRo/SS-A se asociaron significativamente con el engrosamiento arterial. Este hallazgo es particularmente interesante, ya que tanto en el LES como en el SSp existen estos anticuerpos (anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-b), y se han asociado con la disfunción inmune en SS (576,577). Este hallazgo, por lo tanto, apoya la idea de que el daño aterosclerótico inicial del SSp puede estar vinculada a la disregulación inmune, de la misma forma que ocurre en el LES.

Los resultados de esta Tesis refuerzan esta teoría. Los pacientes que presentaban engrosamiento carotídeo presentaban un perfil inmunológico más activo, con mayor positividad tanto del FR como de los anticuerpos anti.Ro/SS-A y mayor anemia, y por lo tanto, mayor actividad de la enfermedad.

Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, sí se podría postular que una mayor actividad inmunológica pueda jugar un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis en el paciente con SSp, aunque se necesitan futuras investigaciones para confirmar esta hipótesis.

Por otro lado, aunque la prevalencia de los factores de riesgo fue similar en ambos grupos, los pacientes con SSp presentaban una mayor frecuencia de GIM aumentado frente al grupo control (49% vs 11%, $p < 0.001$), sugiriendo la existencia de una mayor frecuencia de ateromatosis en los pacientes con SSp, al igual que ocurre en el LES.

En un estudio reciente, Rachapalli y col. (578) analizaron la prevalencia de aterosclerosis midiendo el índice tobillo-brazo (ITB) en una serie de 25 pacientes con SSp y las compararon con un grupo control. Los pacientes con SSp tenían una mayor prevalencia de ITB patológico (20% vs 5%), aunque no se alcanzó significación estadística. El subgrupo de pacientes con SSp con una mayor duración de la enfermedad tenían un ITB significativamente menor. Al analizar por separado los distintos factores de riesgo, no obtuvieron asociación significativa entre aterosclerosis y los FRCV, como la dislipemia, al contrario de lo que habían encontrado Vaudo y col. (405).

En esta Tesis Doctoral, los pacientes con factores de riesgo tradicionales, sobre todo, hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia, presentaron con mayor frecuencia ateromatosis subclínica (placas y/o $GIM > 0.9$). Además, se observó una tendencia clara de aparición de placas con el aumento de TA, edad, diabetes, de la misma forma que ocurre en la población general. Por otro lado, la asociación de GIM /placas con el aumento de PCR (31% vs 0%) y anemia no puede ser casual (41% vs 11%). La anemia es un marcador de actividad en las enfermedades inflamatorias al igual que la PCR, que sabemos que es un indicativo de inflamación.

TABLA 62- Estudios de aterosclerosis en el SSp

Referencia	País/estudio	n	Edad	FRCV	Ateromatosis subclínica (%SSp vs % controles)
Lodde (404)	USA	46 SSp 12 control	59 años	Colesterol 19% TGL 14% HDL 11% LDL 8%	Nd
Vaudo(405)	Italia Caso-control	37 SSp 35 control	48±14	HDL bajo en SSp Resto igual	50% SSp aterosclerosis
Rachapelli (578)	Reino unido Caso-control	25 SSp 25 control	62 años	No relación FRCV/ITB % FRCV: nd	Aterosclerosis (ITB): SSp (20%) vs 4%

Por otro lado, sabemos que en los pacientes con SSp el desarrollo de placas se relaciona con el aumento del GIM, de la misma forma que ocurre en la población general. En cambio, esto no es del todo similar en los pacientes con LES, ya que se ha visto que presentaban placas con un GIM menor (0,60 vs 0.78, $p=0.001$) (550). Además la distribución de la placa era también diferente: en los pacientes con LES, con una mayor prevalencia de placa en la arteria carótida interna con respecto a nuestra cohorte de SSp (59% vs 34%, $p=0.050$), como también observaron en su estudio Ahmad y col. (550) cuando lo compararon con controles sanos (11% vs 4%, $p<0.05$).

Por ello, aunque el SS primario se caracteriza por la inflamación crónica de las glándulas exocrinas, podría desempeñar un papel en la predisposición al desarrollo de aterosclerosis, aunque no sería tan relevante como en el LES (579). Además, no es de extrañar la falta de correlación con la duración de la enfermedad, ya que es difícil establecer con precisión el inicio del SSp, una enfermedad que puede permanecer no diagnosticada durante años.

La mayoría de nuestros hallazgos sugieren que la ateromatosis carotídea observada en nuestros pacientes con SSp presenta unas características mucho más cercanas a las que se observan en la población general de la misma edad y sexo que de las que se han descrito en los pacientes con LES. No obstante, es probable que el proceso inflamatorio autoinmune asociado al SS pueda contribuir a la ateromatosis aunque en menor medida de lo que ocurre en el LES o la AR. De todas formas, debido al diseño de nuestro estudio y a las limitaciones asociadas al mismo, serían necesarios estudios prospectivos que aclarasen este aspecto.

4.2. – Lesiones de sustancia blanca cerebral (LSB)

Se define como la existencia a nivel de la sustancia blanca subcortical y/o periventricular de imágenes hipodensas en la tomografía computarizada o hiperintensas en la resonancia magnética craneal, con un tamaño menor de 3 cm. El diagnóstico radiológico de las LSB se puede realizar tanto por TAC como por RM, si bien la RM resulta claramente superior, siendo el método radiológico de elección para su diagnóstico (580). Es un hallazgo frecuente en personas de edad avanzada, incluso en aquellas que no presentan factores de riesgo vascular (581). Sin embargo, son más numerosas en pacientes que padecen HTA, diabetes, hipercolesterolemia o cualquier otro factor de riesgo vascular (582,583).

Desde un punto de vista histopatológico, estos hallazgos radiológicos traducen una mezcla de fenómenos patológicos que incluyen la gliosis y la isquemia (580). Se han relacionado tanto con una arteriosclerosis de los vasos perforantes de la sustancia blanca cerebral, siendo la HTA el factor más implicado, así como un posible componente hemodinámico favorecedor de hipoxia (con una disminución de la presión de perfusión) ocasionado por la pérdida de la autorregulación cerebral observada en la HTA. La importancia de la presencia de estas lesiones es que aumentan el riesgo de desarrollo posterior de ictus (584) y también que cuanto mayor es la extensión de dichas lesiones, el deterioro cognitivo es más probable (559,585).

Su distinción de los infartos lacunares se basa en la descripción puramente radiológica ya que desde el punto de vista clínico y patogénico son indistinguibles de la LSB (559,585). Tampoco se puede predecir porque unos pacientes desarrollan LSB y otros infartos lacunares silentes. Quizás el patrón depende de la severidad ó de la asociación de factores de riesgo ó incluso evolucionar de un patrón a otro (418).

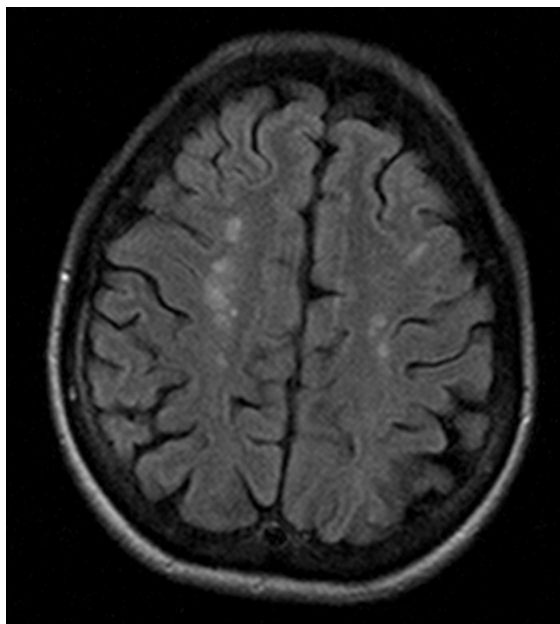


FIGURA 32. *Mujer de 54 años con múltiples lesiones en sustancia blanca, algunas de ellas periventriculares y otras de distribución subcortical.*

4.2.1- Prevalencia de LSB en la población general

La prevalencia de LSB en la población general oscila entre el 8% y el 28%, pudiendo explicarse estas diferencias principalmente por la edad y por las técnicas de imagen, escalas, cut-off.... Esta prevalencia es de hasta cinco veces superior a la prevalencia de accidente cerebrovascular (546). La prevalencia en personas menores de 45 años no se conoce con exactitud, ya que no son pocos los estudios que lo han analizado. Hopkins et al. (591) estudiaron un total de 243 personas, entre 16-65 años, con una prevalencia de un 5%, siendo la edad un claro determinante, con un aumento de 10 veces en la prevalencia en los mayores de 55 años. Los autores no mencionan cuál fue el significado funcional de las lesiones en individuos jóvenes. En otro estudio realizado en Australia (592), de las 477 personas sanas de edades comprendidas entre 60-64 años, el 100% presentaron LSB periventriculares y el 96,6% subcorticales. El mismo grupo en un trabajo reciente (593), analizó una cohorte de personas jóvenes sanas (n = 428) de entre 44-49 años y encontraron que el 50,9% de las participantes del estudio presentaban LSB, tanto periventriculares como subcorticales, y de un 34,11% si la localización era solamente subcortical, muchas de ellas eran lesiones de pequeño tamaño, puntiformes o focales. El estudio sugiere que estas pequeñas lesiones a nivel subcortical pueden representar una fase temprana de desarrollo de las LSB lesiones.

Aunque son pocos los estudios realizados en poblaciones jóvenes, éstos sugieren que las LSB son poco frecuentes en los años 20 y 30, y que a partir de 40 años un número significativo de personas sanas presenta pequeñas lesiones de predominio subcortical. Es éste grupo de edad, por lo tanto, el que debe ser el centro de atención para identificar factores de riesgo y protección e iniciarse estrategias preventivas para tener un impacto óptimo en la salud del cerebro.

Otro tema importante es que la mayoría de los estudios poblacionales se han realizado en países desarrollados donde la mayoría de los participantes son de raza blanca y sólo en algunos casos, se han incluido las minorías no blancas o participantes de países subdesarrollados. El estudio de otros grupos raciales y étnicos no sólo podrían definir mejor la carga que la raza pueda tener en el desarrollo de estas lesiones, sino que también podrían aportarnos datos sobre su causa y cómo prevenirlos.

4.2.2. - Prevalencia de LSB en enfermedades autoinmunes

Diversos estudios han comparado la prevalencia de LSB en pacientes con LES con respecto a controles sanos, con una edad media de 37 vs 44 años, y suelen mostrar mayor frecuencia de lesiones entre los pacientes con LES (594). En el LES, las lesiones periventriculares se han relacionado particularmente con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos y resulta difícil diferenciar de la EM ó del síndrome antifosfolípido primario (SAF).

Si bien la resolución de la RM cerebral es similar en estos trastornos, los pocos estudios que comparan estas lesiones entre los pacientes con esclerosis múltiple, SAF y LES han demostrado que los pacientes con EM presentan una mayor expresión de su enfermedad de base que en el SAF o LES (595). Sabemos que las LSB aumentan con la edad en la población general y también se asocian con la hipertensión, y no es posible diferenciar las lesiones en el LES de otras vasculopatías utilizando la resonancia magnética convencional.

Además, las técnicas convencionales de RM son incapaces de proporcionar más detalles acerca de la cronicidad de las lesiones. Por lo tanto, poder diferenciar las lesiones agudas de sustancia blanca de las crónicas secundarias a la edad debe ser un objetivo de futuras investigaciones.

Otras enfermedades que pueden asociar alteraciones similares son las que se observan en muchos procesos desmielinizantes, inflamatorios, vasculares...entre las que se incluyen la esclerosis múltiple, la enfermedad de Behcet, la migraña, y la aterosclerosis de pequeño vaso.

4.2.3.- LSB y SSp

a) Prevalencia y características de las LSB en el SSp

Los estudios que han evaluado mediante pruebas de neuroimagen (RM) la presencia de lesiones asintomáticas de sustancia blanca en pacientes con SSp se resumen en la tabla 78 (108,109,596-602).

TABLA 63. Prevalencia de lesiones de sustancia blanca en series de pacientes con síndrome de Sjögren primario.

		N	Lesiones en RM	% de lesiones
Alexander y col. (596)	1988	16	12	75%
Alexander y col. (596)	1988	22*	2	9%
Pierot y col. (597)	1993	15*	9	60%
Escudero y col. (109)	1995	48	25	52%
Tajima y col. (598)	1997	21	1	5%
Govoni y col. (599)	1999	7	6	86%
Coates y col. (108)	1999	30	24	80%
Lafitte y col. (600)	2001	9	6	67%
Mataro y col. (601)	2003	15	8	53%
Delalande y col. (602)	2004	58	40	70%

**Pacientes sin enfermedad neurológica*

Respecto a la prevalencia, se han detectado lesiones en 133 (55%) del total de 241 pacientes con SSp incluidos en los 9 estudios, frente a 42 (46%) del total de 92 controles apareados por edad y sexo incluidos en tres de los estudios ($p=0.11$, OR 1.47, IC 95% 0.88-2.45) (108,109,601). La cifra de prevalencia varía según los estudios (del 5% de Tajima y col. (598) al 86% de Govoni y col. (599)), y las mayores cifras se encuentran en los estudios que incluyeron pacientes con afección neurológica (70% en la serie de Delalande y col. (602), 75% en el estudio de Alexander y col. (596)).

De los tres estudios que incluyeron un grupo control apareado por edad y sexo, destaca el de Coates y col. (108), que analizaron 30 pacientes con SSp sin clínica neurológica (edad media de 63 años). Aunque los autores encontraron un mayor número total de lesiones en la RM cerebral en los pacientes con SS frente al grupo control, la diferencia significativa casi desapareció tras excluir en ambos grupos los pacientes hipertensos. Y es que la hipertensión arterial, junto con otros procesos frecuentes en el SSp como la migraña o la depresión, se ha asociado a la aparición de lesiones inespecíficas de sustancia blanca.

Respecto a las características de las lesiones, la gran mayoría de estudios describen las lesiones como redondeadas, de pequeño tamaño y de localización subcortical o periventricular, aunque se han descrito otras localizaciones más periféricas (600), en cuerpo caloso (14% de los pacientes de Delalande y col. (602)) o en los ganglios de la base (17% -27). Son mayoritariamente múltiples y solo se han descrito como lesiones únicas en 3 pacientes (598,600). Respecto al número, cabe destacar que en más del 50% de los pacientes con SSp se detectan 10 o más lesiones (108,597), una cifra que sólo es del 11% en controles (108). Finalmente, solo dos estudios han analizado su similitud con las lesiones que se observan en la EM, con resultados contrapuestos (0% en el estudio de Alexander y col. (596) frente al 40% en el de Delalande y col. (602)).

En el presente estudio, y del mismo modo que ocurre en la población general, la existencia de LSB en el paciente con SSp se relacionó con una mayor edad y con factores de riesgo como la HTA y la DM. No existió relación con vasculitis cutánea aunque la afectación en forma de neuropatía craneal sí fue significativa en estos pacientes ($p=0.032$). Lo mismo ocurrió cuando analizamos la afectación renal, donde observamos que existía una relación estrecha con la LSB ($p<0.001$), siendo probablemente ambas de origen multifactorial (FRCV, propia enfermedad...).

Respecto a la relación entre LSB y AAF, aunque no se alcanzó significación estadística, encontramos que un 25% de los pacientes con LSB presentaban anticoagulante lúpico positivo frente a un 6% de los que tenían una RMN normal. Estos resultados deberían interpretarse con cautela aunque pueden ser un indicador de riesgo de lesión de SNC.

Podríamos concluir que la presencia de lesión subclínica en forma de LSB en pacientes con SSp no se asocia a una mayor actividad de la enfermedad o a la existencia de más manifestaciones extraglandulares, lo que apoyaría el papel fundamental que tienen los factores de riesgo (incluida la edad) en el desarrollo de estas lesiones (603,604).

b) Diagnóstico diferencial de las LSB en el paciente con SSp

La etiopatogenia de las LSB en el SSp es desconocida. Existen diferentes factores que podrían estar implicados en su desarrollo. Sin embargo, el papel que juega cada uno de ellos es difícil de definir.

- **FRCV:** Aunque los mecanismos fisiopatológicos involucrados no están aún completamente aclarados, el proceso más probable es la lesión isquémica, siendo la edad y la hipertensión los factores más frecuentemente implicados. Sin embargo, hasta el presente trabajo, no existen estudios que hayan analizado de forma sistemática la

asociación de los factores de riesgo cardiovascular con la aparición de LSB en pacientes con SS primario.

- **SAF:** Los AAF son un factor de riesgo establecido para eventos isquémicos (605). Su prevalencia en el SSP oscila entre 5-44% (606-609). Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en el LES, existe poca evidencia de desarrollo de SAF en pacientes con SSp y anticuerpos positivos (610-611). El papel que puedan tener los AAF en el desarrollo de LSB en pacientes con SSp es desconocido. Los pocos estudios realizados con resonancia que lo han analizado no han revelado la existencia de una asociación entre AAF y LSB, en parte, porque en la mayoría de ellos la determinación de los AAF había sido negativa (108,109,612). Es cierto que las LSB afectan fundamentalmente a arterias de pequeño vaso, y en el SAF, generalmente lo que se aprecia son lesiones de mediano vaso (ACM). A pesar de ello, el simple hecho de presentar LSB, es un factor de riesgo añadido para que este paciente presente un accidente cerebrovascular en un futuro próximo. Este motivo, sumado al hecho del papel protrombótico que tienen los AAF, nos hacen aconsejar la detección de estos anticuerpos en pacientes con SSp y LSB. Aquellos que presenten positividad para los anticuerpos antifosfolípidos, deben ser considerados pacientes de mayor riesgo y tener un seguimiento más estricto.

- **Relación con vasculitis:** El papel de los ANCA en el SSp ha sido estudiado anteriormente por nuestro grupo (613). Se vió que la mayoría de pacientes presentaban un patrón pANCA (MPO positivos en menos de 20% de los casos) y una alta prevalencia de manifestaciones extraglandulares asociadas, siendo rara la asociación con los procesos ANCA-vasculitis. El resto de publicaciones se resumen en la descripción de algún caso aislado en la literatura, fundamentalmente en relación con afectación renal (614-616). En cambio, el papel de las crioglobulinas en los procesos vasculíticos del paciente con SSp es mucho más importante, con una prevalencia en

torno al 16% -19% (144,193) y una importante asociación con la afectación extraglandular. Además, su presencia se ha asociado con el desarrollo de trastornos linfoproliferativos y se considera uno de los factores pronósticos más importantes en esta enfermedad (210).

Se ha asociado con fiebre, artritis, vasculitis cutánea, glomerulonefritis y neuropatía periférica (193,210), pero no con lesiones del SNC.

En este estudio, 4 pacientes (1%) presentaron anticuerpos pANCA y 34 (8%) crioglobulinas. Estos pacientes presentaban de forma más frecuente manifestaciones extraglandulares (70%) como fiebre (21%), vasculitis cutánea (32%), PNP (21%) y serositis (12%).

Por todo ello y aunque la aparición de clínica neurológica focal en el paciente con SSp se había considerado clásicamente como una manifestación vasculítica de la enfermedad, su extraordinaria rareza lleva a plantear en estos pacientes otras posibilidades diagnósticas. Habría que considerar su detección en casos de pacientes con SSp con LSB y datos de vasculitis en otras localizaciones, como afectación cutánea, renal o neuropatía periférica.

- **Relación con EM:** La afectación neurológica del SSp puede seguir un curso recurrente; si a esto se añade el hecho de que en el SSp se encuentran lesiones a nivel de la sustancia blanca, y que el 17% de los pacientes con EM pueden presentar anti-Ro/SS-A positivos (617) ¿cómo se pueden diferenciar ambos procesos? Posiblemente, la evolución del paciente sea uno de los principales factores que permitan diferenciar con mayor claridad entre EM y afección del SNC en el SSp. Así, para el diagnóstico de la EM se requiere evidencia de una diseminación de lesiones en el sistema nervioso central tanto temporal como espacial. Eso quiere decir que no sólo tienen que existir por lo menos dos lesiones distintas, indicativo de diseminación espacial, y verificable por

exploración o RM, sino que además tiene que haber evidencias de nuevos síntomas o lesiones en un intervalo de 30 días desde el último episodio (diseminación temporal) en aquellos casos que sólo habían presentado un único episodio.

En cuanto al análisis del LCR, en ambos procesos puede encontrarse elevación del índice de IgG y bandas oligoclonales. Por un lado, la presencia de linfocitosis y elevación de proteínas es más frecuente encontrarlo en pacientes con SS. Además, la inmunoelectroforesis parece ser más útil en diferenciar SSp y EM respecto al número de bandas, que suele ser menos de 5 en el paciente con SSp y más de 10 en el paciente con EM (618). La RM debería ser una prueba diagnóstica clave para diferenciar estas dos entidades. La aplicación de los criterios de Barkhof puede ayudar a diferenciar entre ambas situaciones, sobre todo si se tiene en cuenta el tamaño y la localización de las lesiones.

5.-ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ESTABLECIDA

5.1. Cardiopatía isquémica

Trabajos recientes han demostrado en las EAS una arteriosclerosis precoz y acelerada que con el tiempo puede manifestarse en forma de enfermedad coronaria, ya sea infarto agudo de miocardio, angina de pecho, muerte súbita o insuficiencia cardiaca congestiva, de enfermedad cerebrovascular ó de enfermedad isquémica periférica. La mayor evidencia del impacto de la ateromatosis acelerada se ha obtenido en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico y en menor grado en síndrome antifosfolípídico primario, esclerodermia y las vasculitis sistémicas.

En el síndrome de Sjögren no se han realizado estudios hasta la fecha. Por este motivo, uno de los objetivos de esta Tesis fue analizar la enfermedad cardiovascular en los pacientes con SSp, comparándolos tanto con un grupo control como con el lupus.

La revisión de los artículos publicados hasta la fecha muestra que diversos estudios poblacionales han analizado la prevalencia de las ECV en pacientes con LES y todos coinciden en que ésta es significativamente mayor a la esperada en una población no lúpica de edad y género similares. Sin embargo, la prevalencia exacta se desconoce y oscila entre 6 y un 20 % según las series, lo que traduce un riesgo entre 4 y 8 veces mayor que la población general de padecer un evento coronario.

Los primeros casos descritos en los que se sugería una asociación entre el LES y la cardiopatía isquémica datan de la década de los sesenta (619). Murray Urowitz (620) describió por primera vez el patrón bimodal de mortalidad de los pacientes con LES y destacó el papel tan importante que jugaba la enfermedad cardiovascular en la morbilidad de estos pacientes, lo que supuso un punto de inflexión.

A lo largo de estos años se han realizado diversos estudios, tanto retrospectivos como prospectivos comparando la incidencia de ECV en pacientes lúpicos con respecto a población general. En todos ellos se pone de manifiesto lo que Urowitz había observado.

Los estudios más importantes se resumen en la **tabla 64**.

TABLA 64- Estudios de incidencia de enfermedad cardiovascular en el LES

	Tipo estudio	Nº pacientes	seguimiento	Incidencia
Jonsson (621)	Prospectivo	87	6 años	9 veces > grupo control
Manzi (622)	Prospectivo	498	6.7 años	Total:7 veces >
Bessant (545)	Prospectivo	47	10 años	35-44: 50 veces >
Ward (623)	Retrospectivo	8742 LES hospitalizados x 43710 sin LES		IAM: 8.5 veces > a lo esperado
Bjornadal (624)	Retrospectivo	4737	30 años	18-44 años: -IAM 2,3 veces > -IC 3,8 veces >
Esdaile (625)	Retrospectivo	263	8.5 años	20-39 años: 16 veces + riesgo de muerte x ECV IAM:10 veces > Muerte:17 veces >
Fischer (626)	Casos-controles	41		IAM: 3 veces >

Cuando analizamos los resultados en nuestra serie encontramos que el porcentaje de cardiopatía isquémica era el mismo que en la población control (13% vs 11%). Además, cuando lo estratificamos por edades, observamos que en más del 80% de los casos los pacientes tenían más de 60 años. Y esta proporción fue la misma en el grupo de los controles.

Este hallazgo supone una diferencia importante con lo observado en el LES, en el que la aterosclerosis acelerada se relaciona con factores inflamatorios propios de la enfermedad autoinmune y se postula como el factor principal en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

En el SSp, en cambio, podríamos decir que los pacientes no presentan un valor añadido de RCV por el mero hecho de presentar una enfermedad autoinmune. Su comportamiento sería el esperado para la población general a esa misma edad.

5.2. Enfermedad cerebrovascular

El aumento de prevalencia de la enfermedad cardiovascular en el LES no se limita sólo al corazón sino que afecta también a otros territorios vasculares. El ACV es una alteración neurológica frecuente, y sin duda una de las complicaciones vasculares más graves del LES. La clínica dependerá del territorio afecto, y quizás el único dato clínico distintivo respecto a ACV de otras etiologías es la posibilidad de afectación simultánea de varios territorios vasculares. Entre los mecanismos del ACV se encuentran las vasculitis, la trombosis venosa cerebral, la hemorragia cerebral (a menudo asociada a hipertensión arterial o trombocitopenia) y el infarto cerebral. Este último es el más frecuente, encontrándose en la mayoría de los estudios clínico-patológicos oclusiones vasculares múltiples que ocasionan infartos de pequeño y gran calibre. Es difícil determinar el porcentaje de pacientes con LES que sufrirán un ACV durante su evolución y las principales series ofrecen prevalencias que varían entre 5,6 y 15%. Así, en un estudio multiétnico sobre 625 pacientes con LES de reciente diagnóstico, seguidos durante cinco años la incidencia acumulada de episodios tromboembólicos arteriales fue de 8,5, 5,1 y 8,1%, respectivamente, siendo el 65% de ellos ACV isquémicos o AIT (627). Otro estudio reciente prospectivo en una cohorte de 238 pacientes con LES seguidas durante una media de 8 años, 44 (19%) pacientes desarrollaron un ACV. El 45% de los ACV afectaron vasos de mediano calibre y 35% fueron pequeños infartos lacunares, con un 9% de ellos de origen cardioembólico (421). En otro estudio transversal de 200 pacientes con LES, Ahmad y cols., encontraron que el 8% de los pacientes tenían una historia previa de ACV ó accidentes isquémicos transitorios, mientras el 3.5% tenían historia previa de infarto o angina (550).

Comparado con la población general, el ACV es también más frecuente de lo esperado, sobre todo en mujeres jóvenes. Ward observó que mujeres con LES y edad de 18-44 años tenían un riesgo dos veces mayor de lo esperado de ser ingresadas por un ACV y, comparadas con mujeres sin LES de la misma edad, tenían una prevalencia de ACV diez veces mayor (623). La mortalidad hospitalaria por ACV en este estudio fue del 18%, que tras ajustarlo por la ecuación del Framingham, el riesgo relativo de ACV estaba definitivamente aumentado en las pacientes con LES (625). En otro estudio, Bessant y cols, estimaron que el porcentaje de pacientes con infarto cerebral a los 10 años debía estar en 0.6% (0.4-1.3); sin embargo, a los 10 años de seguimiento, el 10.6% habían sufrido un ACV (421,541), lo que nos indica que el riesgo tan elevado que presentan estos pacientes.

No existen estudios que hayan analizado el papel de los factores de riesgo cardiovascular en la aparición de ACV en pacientes con SS primario. Sólo un estudio sugiere una mayor frecuencia en el paciente con SS de ateromatosis carotídea subclínica (404), por lo que en todo paciente con SS y manifestaciones de SNC debe evaluarse con detalle la coexistencia de enfermedad cardiovascular y analizar la presencia de factores de riesgo cardiovascular. En nuestro estudio comprobamos que el ACV se relacionaba de forma estrecha con la edad, del mismo modo que ocurre en la población general. Cuando comparamos nuestros resultados con el grupo control, observamos que el porcentaje de enfermedad cerebrovascular fue el mismo en ambos (3% vs 4%). Además cuando lo estratificamos por edades, observamos que, al igual que en la cardiopatía isquémica, más del 80% tenían una edad superior a los 60 años.

Todos los pacientes con SS que desarrollaron ACV presentaban varios FRCV asociados: HTA ($p < 0.001$), DM ($p < 0.001$), MDRD < 60 ($p = 0.016$) e hipertrigliceridemia ($p = 0.008$).

De la misma forma que ocurre en la población general la presencia de LSB se asoció a una mayor frecuencia de ACV ($p < 0.001$). Otro dato interesante que observamos fue la relación significativa entre ACV y la presencia de anticoagulante lúpico positivo ($p = 0.010$), cuyo papel será discutido posteriormente.

5.3.- Factores implicados en la enfermedad cardiovascular del paciente con SSp

5.3.1. Factores de riesgo cardiovascular clásicos

La mayoría de los estudios que han investigado el riesgo cardiovascular en las enfermedades autoinmunes están realizados en pacientes con LES y coinciden en afirmar que los factores de riesgo clásicos están asociados al desarrollo de enfermedad arteriosclerótica (419-424).

Hasta la fecha, no se había analizado en el SSp. En el presente estudio se constata la relación estrecha entre FRCV y enfermedad cardiovascular establecida. A diferencia de lo que ocurre en el LES, donde los pacientes por término medio tienen menos factores de riesgo en el momento de sufrir un evento cardiovascular (425), en el Sjögren ocurre lo contrario: nuestros pacientes son de mayor edad y con varios FRCV presentes en el momento del diagnóstico, lo cuál los convierte en pacientes ya de por sí de alto riesgo cardiovascular y morbilidad elevada.

Este hecho lo comprobamos cuando los comparamos con un grupo control de la misma edad y sexo. Observamos que el 50% de nuestros pacientes con SSp presentaban un RCV alto-muy alto, frente al 33% del grupo control.

Es necesario que los médicos que tratan pacientes con enfermedades autoinmunes sepan reconocerlos como pacientes con un elevado riesgo cardiovascular y morbimortalidad aumentada, y que incidan en la importancia en el control de los factores de riesgo modificables. La colaboración estrecha con los médicos de Atención Primaria y con las

unidades de riesgo cardiovascular es imprescindible para un manejo óptimo de estos pacientes.

5.3.2. Factores autoinmunes

a) Papel de los anticuerpos antifosfolípidos:

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en el SSp varía según las series entre 2 y 37%, siendo los aCL (principalmente IgG) (607,628-630) los más frecuentes. A pesar de que la prevalencia de estos anticuerpos se aproxima en algunos estudios a la que se observa en el LES, esto no se traduce en eventos trombóticos, y, por tanto se ha considerado que el significado clínico de los anticuerpos antifosfolípidos en el Sjögren es irrelevante (605-607,628-630). Sin embargo, en un estudio previo realizado por nuestro grupo, se encontró que la relevancia clínica de estos anticuerpos en pacientes con SSp era mayor de la esperada y en 1 de cada 10 pacientes con AAF positivos habían desarrollado un evento (631). En un trabajo reciente, Haga y col (632), analizaron la incidencia de episodios tromboembólicos en 90 pacientes con SSp. En 7 pacientes (7%) se produjo un evento tromboembólico y sólo en un paciente (11%), los anticuerpos aCL IgG fueron positivos.

En nuestro estudio los procesos tromboembólicos que observamos en los pacientes a los que se les había determinado los AAF, se correlacionan sobre todo con la edad y con la existencia de factores de riesgo. En 6 (23%) pacientes se puede hablar de SAF asociado a FRCV como causa del episodio y, tan sólo en un caso (4%) obtuvimos positividad de AAF (una determinación) sin FRCV asociados, lo que podría significar que el episodio trombótico se debiera exclusivamente a un SAF. A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, creemos que es importante considerar el papel que puedan jugar los AAF en el desarrollo de eventos cardiovasculares en el SSp y que deberían ser incluidos en el algoritmo diagnóstico de pacientes que presenten cualquier

complicación cardiovascular (IAM, ACV...). Hasta ahora son pocos los estudios que lo han valorado y parece que más bien su papel es secundario, pero es difícil en la clínica diaria discernir el papel que juegan los AAF. Es probable que se trate de una suma de factores y tanto los FRCV como los AAF jueguen su papel. No obstante, y al igual que ocurre con la asociación del SSp con otras EAS como el LES, la AR o la ES, uno de los principales mensajes de la presente Tesis es que la asociación del SSp con el SAF puede ser más importante de lo supuesto hasta ahora, un hecho que debe valorarse ante el desarrollo de un ECV en pacientes con SSp a edades tempranas.

b) Papel de los corticoides:

Se ha asumido que la terapia esteroidea contribuye al desarrollo de arteriosclerosis, ya que afecta negativamente a muchos factores metabólicos tales como, la distribución de la grasa, la presión arterial y el metabolismo de la glucosa. Fueron Bulkley y cols, quienes describieron inicialmente esta asociación entre arteriosclerosis y la exposición a esteroides (633).

Por otro lado, es conocido el efecto beneficioso que tienen los corticoides por sus efectos antiinflamatorios. Curiosamente, Roman y col., encontraron que los pacientes con placa carotídea habían recibido una dosis media total de esteroides menor que la de los pacientes sin placa, sugiriendo que un peor control de

la actividad inflamatoria de la enfermedad podría ser un factor contribuyente al desarrollo de arteriosclerosis (422). Sin embargo, la mayoría de los estudios han encontrado asociación entre el tratamiento esteroideo y el desarrollo subclínico de arteriosclerosis (422,424,550). El tratamiento esteroideo en sí mismo es un marcador de gravedad, ya que normalmente se usan cuando hay más actividad de la enfermedad y cuando hay afectación de órganos internos. Por tanto, es muy difícil discernir si la

asociación encontrada es realmente con los esteroides o es con la gravedad de la enfermedad. Respecto al “patrón bimodal” de los esteroides, McGregor y cols, encontraron que, en pacientes con LES, una dosis diaria de <10mg no empeoraba el metabolismo lipídico mientras que una dosis >10mg por día incrementaba los niveles de triglicéridos y LDL colesterol (644). Otros estudios también han encontrado que las dosis altas de esteroides se asocian a una alteración en el perfil lipídico (423,634). Pero la terapia con esteroides también mejora los niveles de las subfracciones de la HDL (lo que podría tener un papel protector para arteriosclerosis), incrementan los niveles de colesterol total, LDL-C y triglicéridos (635-636).

En nuestro estudio encontramos que los pacientes que recibieron corticoides presentaban con mayor frecuencia alteraciones metabólicas en forma de diabetes mellitus ($p<0.001$), hipertrigliceridemia ($p<0.001$), síndrome metabólico ($p<0.001$) y HTA ($p=0.045$). En cambio, cuando analizamos la relación con la aterosclerosis subclínica, la toma de corticoides no presentó un riesgo añadido, resultado similar al obtenido por Roman y col (422).

Una posible explicación es que los pacientes con SSp que reciben tratamiento con corticoides, lo hacen a dosis bajas y durante un periodo de tiempo relativamente corto, con lo que es probable que éste no sea suficiente para llegar a producir efectos secundarios tan importantes como los que ocurren en el LES. Por este motivo, no es conveniente extrapolar los resultados al SSp, y habrá que valorar los beneficios y riesgos de estas drogas de forma individual ya que los esteroides son un arma de doble filo: altamente beneficiosos para disminuir la actividad inflamatoria y controlar así las afecciones sistémicas graves, pero con una importante carga de efectos adversos relacionados especialmente con su uso crónico y continuado. Nuestros resultados inciden, aún más si cabe, en el uso cuidadoso e individualizado de los corticoides

administrados por vía sistémica en el paciente con SSp, y abogan firmemente en contra de su uso indiscriminado en esta enfermedad autoinmune sistémica.

6.- Riesgo cardiovascular en el paciente con SSp: implicaciones en la práctica clínica

Los resultados presentados en esta Tesis Doctoral ofrecen por primera vez una visión completa sobre la enfermedad cardiovascular en el SSp, siguiendo el *continuum* de la enfermedad cardiovascular, desde el análisis de los FRCV y la estratificación del riesgo pasando por el estudio de la lesión subclínica de los principales órganos diana y finalmente el desarrollo de eventos cardiovasculares.

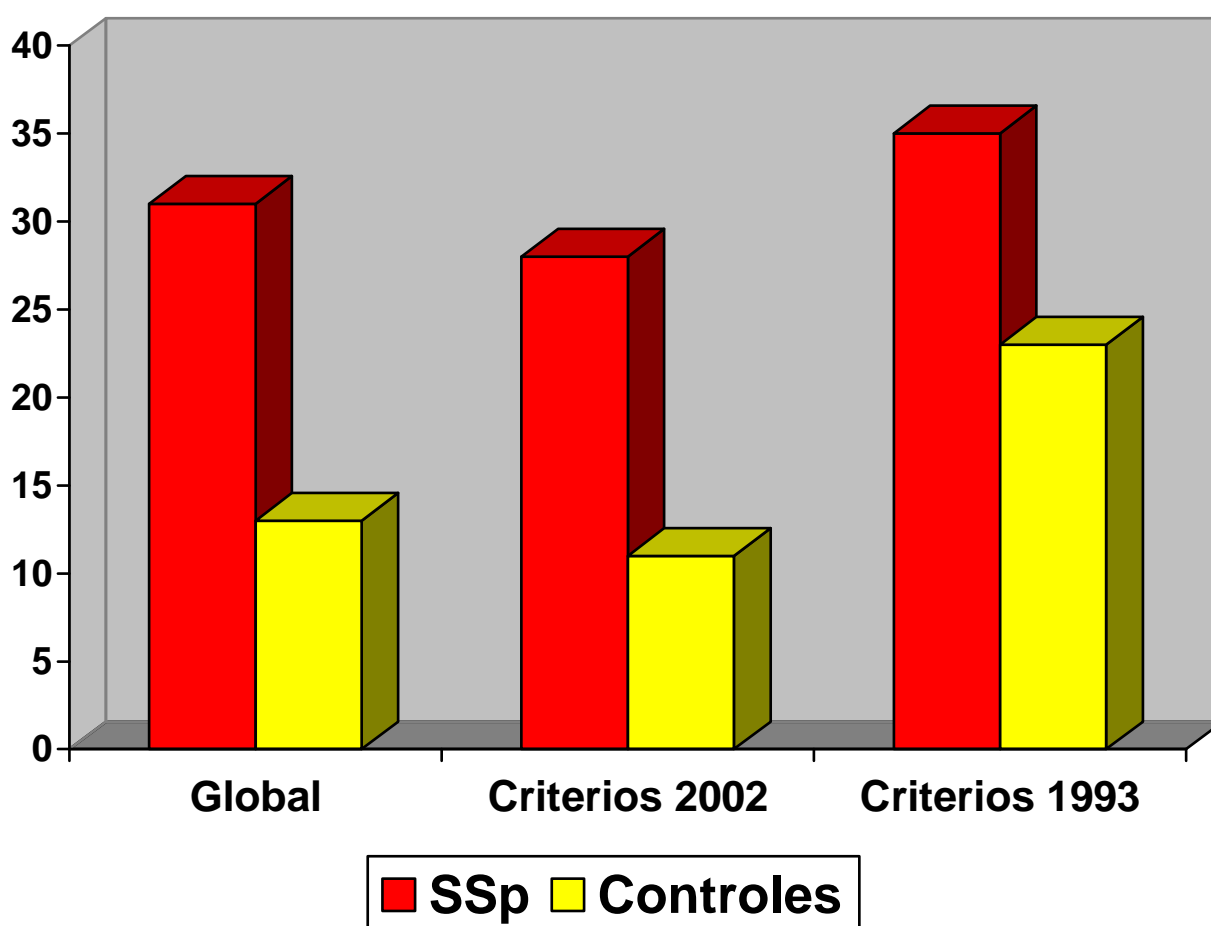
Los datos obtenidos en nuestra cohorte de pacientes permiten realizar diversas recomendaciones sobre el manejo diagnóstico y terapéutico del riesgo cardiovascular en el paciente con SSp:

- Extremar los controles de glucemia en el paciente con SSp.
- Insistir en el control de las cifras de presión arterial.
- Realizar el control terapéutico de las alteraciones metabólicas asociadas al SSp siguiendo las mismas recomendaciones que en la población general.
- Potenciar el uso de fármacos con acciones inmunomoduladores adicionales (estatinas) o con efectos cardioprotectores (hidroxicloroquina).
- Limitar en lo posible el uso de corticoides sistémicos (reservar para manifestaciones extraglandulares graves).
- En el paciente con múltiples FRCV y síndrome seco con negatividad para anticuerpos Ro/La, realizar biopsia de glándulas salivares menores.
- Realizar ecografía de troncos supraaórticos en todo paciente con SSp y FRCV

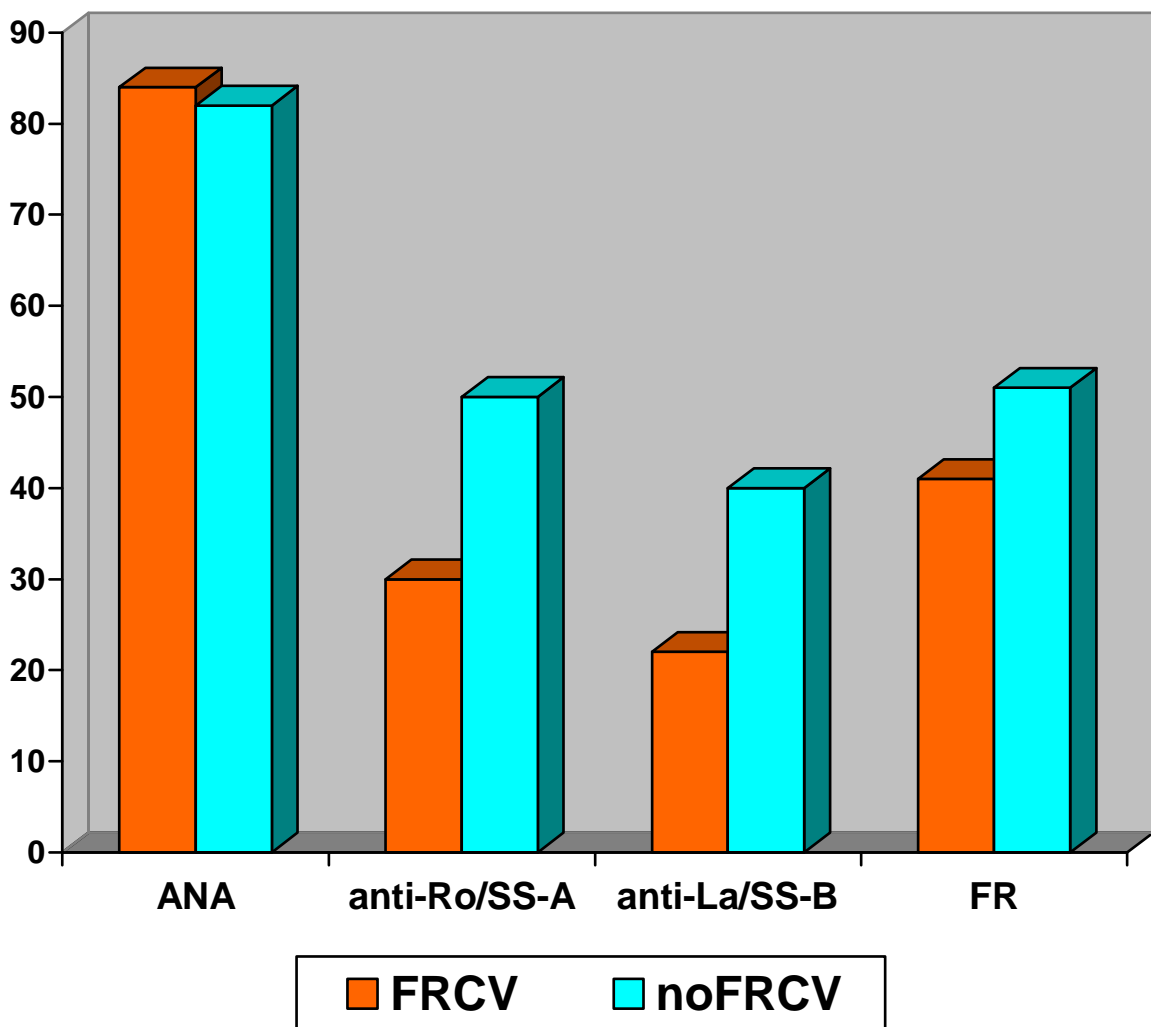
-
- Ante el hallazgo asintomático de LSB en el paciente con SSp, realizar un estudio exhaustivo de los FRCV (especialmente de la existencia de una HTA no conocida).
 - Incluir la determinación seriada de AAF en el paciente con SSp que presenta enfermedad cerebrovascular.
 - Plantear como principales factores relacionados con el desarrollo de eventos cardiovasculares la edad y la presencia de FRCV antes que el propio SSp.

CONCLUSIONES

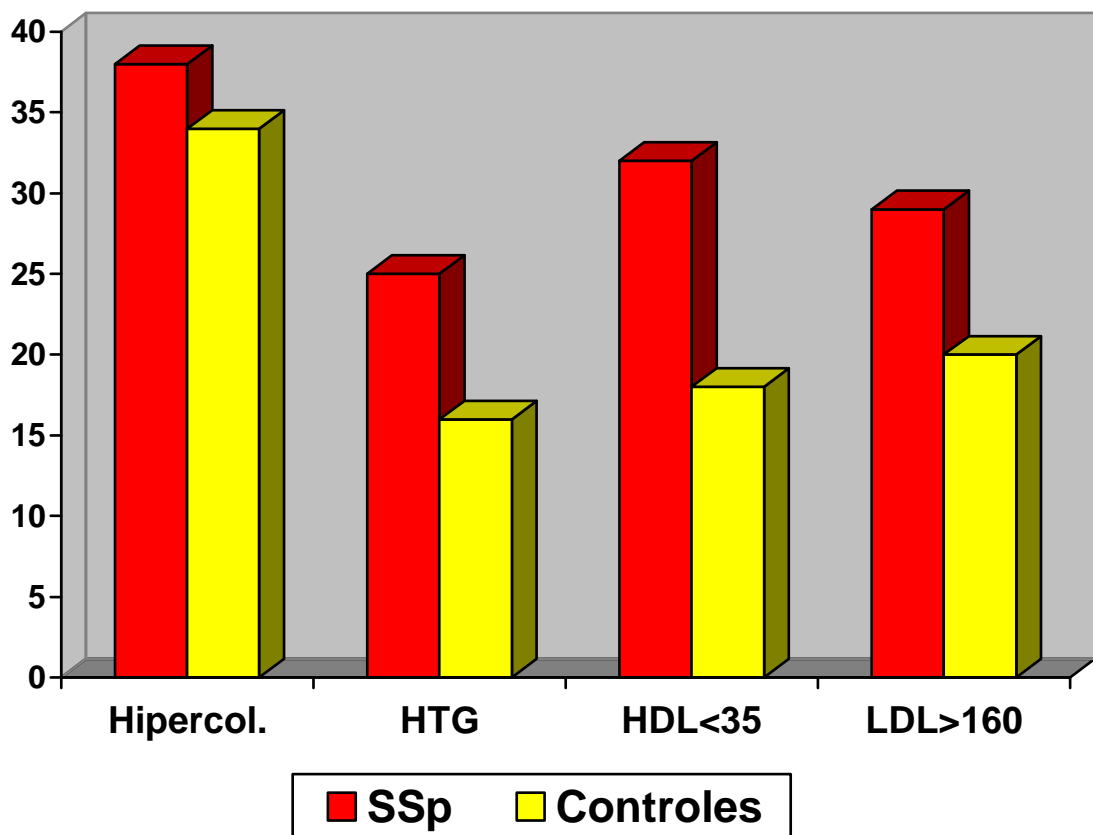
1. Los pacientes con SSp presentan una prevalencia de diabetes mellitus tres veces superior a una población control sin enfermedad autoinmune de la misma edad y sexo.



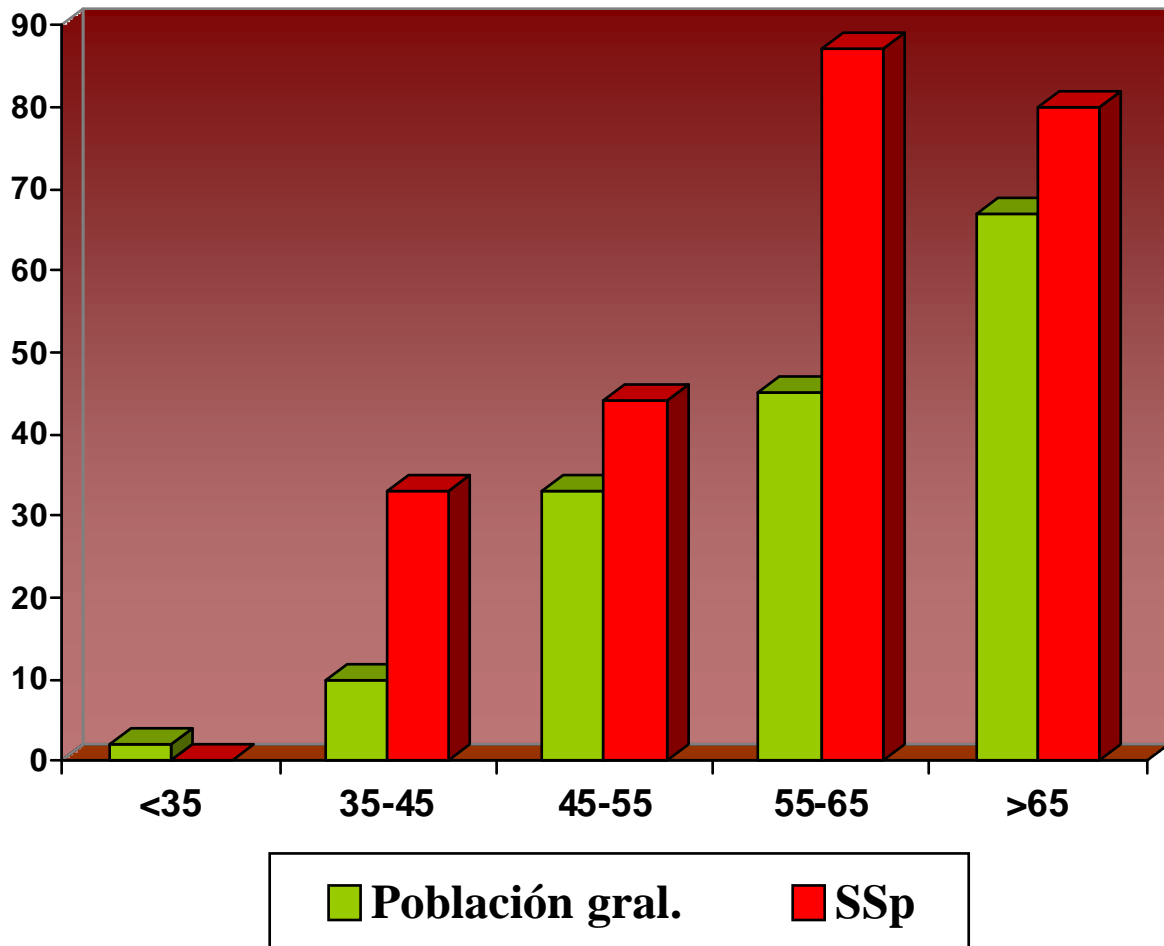
2. La existencia de FRCV se asocia a una menor frecuencia de marcadores inmunológicos positivos en el SSp.



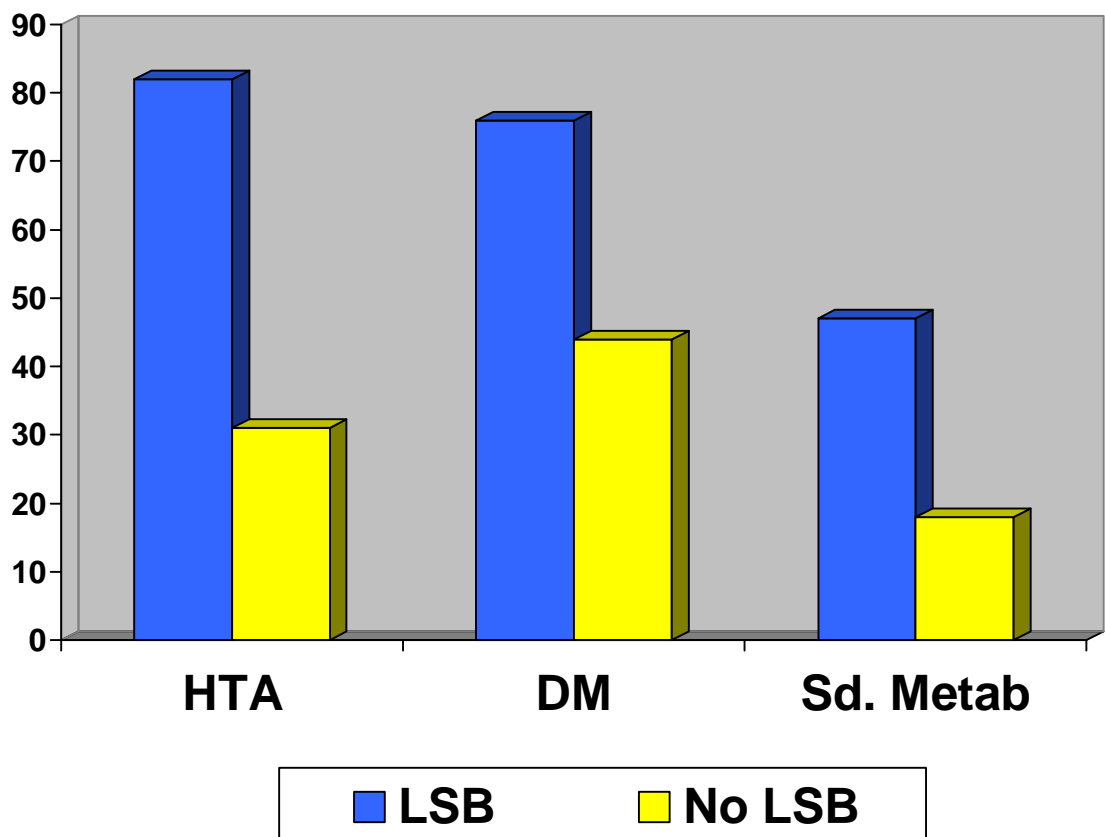
**3. El perfil lipídico también está alterado en el SSp,
con una mayor frecuencia de hipertrigliciridemia
y de niveles bajos de HDL-colesterol.**



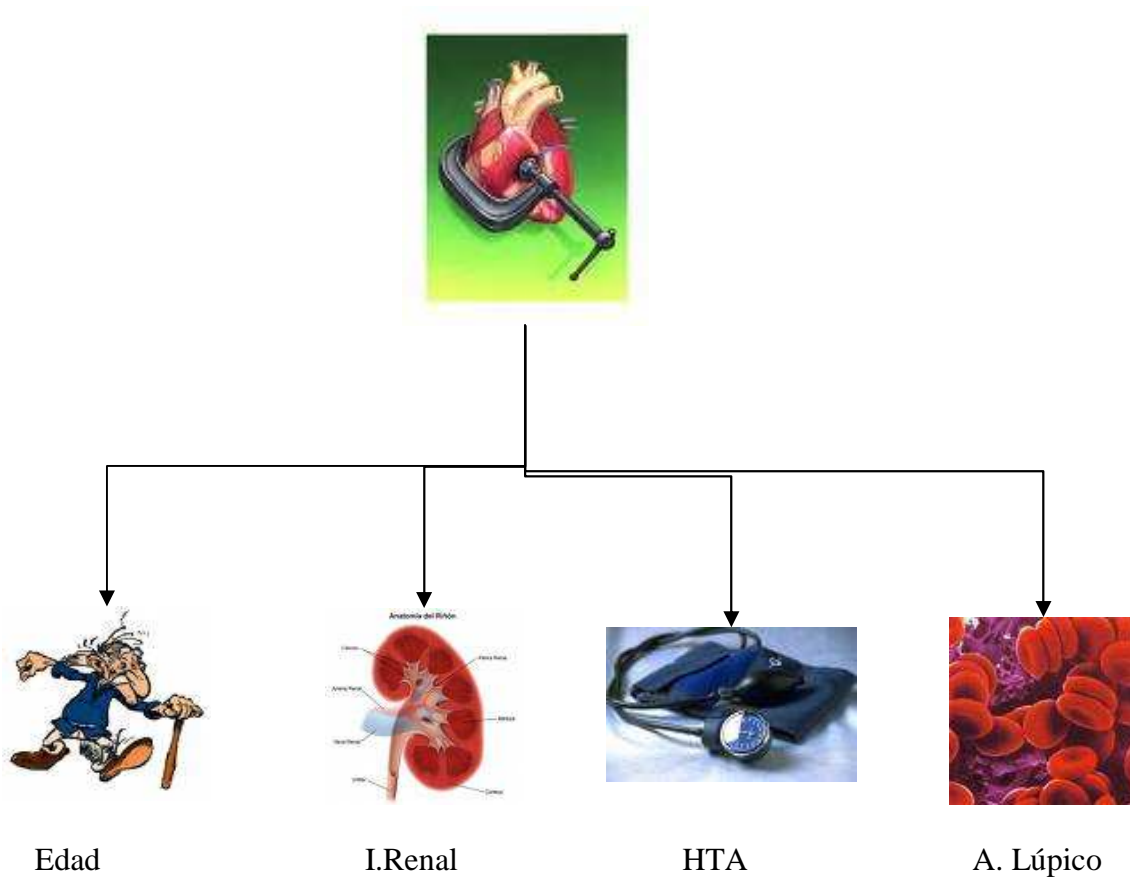
4. La prevalencia de ateromatosis carotídea subclínica en el SSp es superior a la de la población general española en todos los grupos etarios.



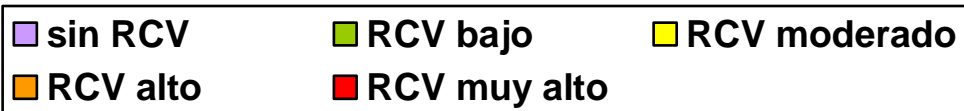
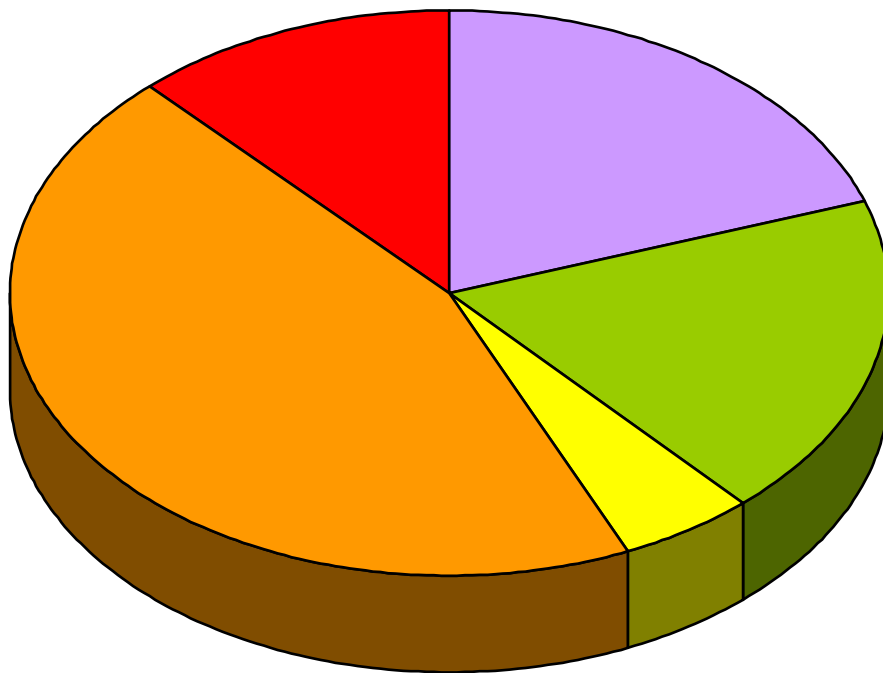
5. La presencia de LSB en el SSp se asoció a HTA, Diabetes y Síndrome metabólico.



6. Los principales factores asociados al desarrollo de eventos cardiovasculares en el paciente con SSp son la edad, la HTA, la insuficiencia renal y el anticoagulante lúpico



7.- De acuerdo a la clasificación de riesgo cardiovascular de la Sociedad Europea de Hipertensión del 2007, más de la mitad de los pacientes con SSp presentaban un riesgo alto-muy alto, debido principalmente a la elevada asociación con la DM.



BIBLIOGRAFÍA

-
1. Leber T. Ueber die Entstehung der Netzhautablosung. Ver Versamml Ophtical Ges Stuttg 1882;14:165.
 2. Mikulicz J. Brl. Klin. Whonschr 1888; 25:411.
 3. Hadden WB. On dry mouth, or supresión of the salivary and bucal secretions. Trans Clin Soc London 1888;21:176.
 4. Gougerot H. Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjoncyives (et parfois des muqueuses nasale, laryngee, vulvaire) secheresse de la bouche, des conjunctives, etc. Bull Med (Par) 1926;40:360.
 5. Houwer AWM. Keratitis filamentosa and chronic arthritis. Tr Ophthal UK 1927;47:88.
 6. Albright K. Filiform keratitis due to insufficient secretion of lacrimal grands. 3 cases. Arch Ophthalmol 1928;121:402.
 7. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca (Keratitis Filiformis bei Hypofunktion der Tränendrüsen). Acta Ophthalmol (Copen). 1933;11 (suppl 2):1-151.
 8. Morgan AD, Raven RW. Sjogren's syndrome: a general disease. Br J Surg. 1952;40:154-62.
 9. Morgan WS, Castleman B. A clinico-pathologic study of Mikulicz's disease. Am J Pathol 1953;29:471.
 10. Jones BR. Lacrimal and salivary precipitating antibodies in Sjögren's syndrome. Lancet. 1958;2:773-6.
 11. Bunim JJ, Talal NN. The association of malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. Trans Assoc Am Physicians 1963;76:45.

-
12. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ and Bunim JJ. Sjogren's syndrome a clinical, pathological and serological study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:187-231.
 13. Chisholm DM, Waterhouse JP, Mason DK. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: a correlation in postmortem subjects. *J Clin Pathol.* 1970;23:690-4.
 14. Moutsopoulos HM, Mann DL, Johnson AH, Chused TM. Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med.* 1979;301:761-3.
 15. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1994;72:162-5.
 16. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axell T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:415-22.
 17. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7:203-5.
 18. Coll J, Rives A, Griño MC, Setoain J, Vivancos J, Balcells A. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 1987;46:286-9.
 19. Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1103-9.
 20. Setty YN, Pittman CB, Mahale AS, Greidinger EL, Hoffman RW. Sicca symptoms and anti-SSA/Ro antibodies are common in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2002;29:487-9.

-
21. Coll J, Ferrando J, Vivancos J, Balcells A.[Incidence of Sjogren's syndrome in systemic scleroderma] *Rev Clin Esp.* 1985;177:438-42.
 22. de Seze J, Devos D, Castelnovo G, et al. The prevalence of Sjogren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2001;57:1359-63.
 23. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A, Maki M. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1042-6.
 24. Whaley K, Williamson J, Wilson T, McGavin DD, Hughes GR, Hughes H, et al. Sjogren's syndrome and autoimmunity in a geriatric population. *Age Ageing.* 1972;1:197-206.
 25. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol.* 1988;27:123-7.
 26. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth—an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 1989;2:521-7.
 27. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in China. *J Rheumatol.* 1995;22:659-61.
 28. Miyasaka N. [Epidemiology and pathogenesis of Sjogren's syndrome] *Nippon Rinsho.* 1995;53:2367-70.
 29. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:521-5.
 30. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1069-76.

-
31. Tomsic M, Rozman B. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact—comment on the article by Thomas et al. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:685-6.
 32. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Fox PC. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:593-9.
 33. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:874-6.
 34. Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal MR, Cárdenas-Velázquez F, Pérez-Reguera A, Celis Aguilar E, Soto-Rojas AE, Avila-Casaso C. Prevalence of Sjögren's síndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology* 2005 ;44 :235-40.
 35. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:187-91.
 36. Kolkowski EC, Reth P, Pelusa F, Bosch J, Pujol-Borrell R, Coll J, Jaraquemada D. Th1 predominance and perforin expression in minor salivary glands from patients with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 1999;13:155-62.
 37. Witte T, Matthias T, Arnett FC, Peter HH, Hartung K, Sachse C, et al. IgA and IgG autoantibodies against alpha-fodrin as markers for Sjogren's syndrome. Systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27:2617-20.
 38. Kobayashi I, Kawamura N, Okano M, Shikano T, Mizumoto M, Hayashi Y, Kobayashi K. Anti-alpha-fodrin autoantibody is an early diagnostic marker for childhood primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28:363-5.

-
39. Maeno N, Takei S, Imanaka H, Oda H, Yanagi K, Hayashi Y, Miyata K. Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjogren's syndrome in children. *J Rheumatol.* 2001;28:860-4.
40. Raina S, Preston GM, Guggino WB, Agre P. Molecular cloning and characterization of an aquaporin cDNA from salivary, lacrimal, and respiratory tissues. *J Biol Chem* 1995;270:1908-12.
41. Ma T, Song Y, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. *J Biol Chem* 1999;274:20071-4.
42. Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjogren's syndrome patients. *Lab Invest* 2001;81:143-8.
43. Tsubota K, Hirai S, King LS, Agre P, Ishida N. Defective cellular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjogren's syndrome. *Lancet* 2001;357:688-9.
44. Azuma T, Takei M, Yoshikawa T, Nagasugi Y, Kato M, Otsuka M, et al. Identification of candidate genes for Sjogren's syndrome using MRL/lpr mouse model of Sjogren's syndrome and cDNA microarray analysis. *Immunol Lett.* 2002;81:171-6.
45. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Lahdenpohja N, Pasternack A, Hurme M. Genetic association between interleukin-10 promoter region polymorphisms and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44:176-9.
46. Font J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Aldea AI, Cervera R, Ingelmo M, et al. The role of interleukin-10 promoter polymorphisms in the clinical expression of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:1025-30.

-
47. Anaya JM, Correa PA, Herrera M, Eskdale J, Gallagher G. Interleukin 10 (IL-10) influences autoimmune response in primary Sjogren's syndrome and is linked to IL-10 gene polymorphism. *J Rheumatol.* 2002;29:1874-6.
48. Tapinos NI, Polihronis M, Thyphronitis G, Moutsopoulos HM. Characterization of the cysteine-rich secretory protein 3 gene as an early-transcribed gene with a putative role in the pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:215-22.
49. Wang ZY, Morinobu A, Kanagawa S, Kumagai S. Polymorphisms of the mannose binding lectin gene in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:483-6.
50. Garcia-Carrasco M, Garcia-Carrasco A, Flores V, Ramos-Casals M, Font J. Papel etiopatogénico de las infecciones virales. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp53-72.
51. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:911-15.
52. Belenguer R, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, del Pino J, Sentis J, Aguiló S, Font J. Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:351-6.
53. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: Is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000. 59:875-8.
54. Antonen JA, Markula KP, Pertovaara MI, Pasternack AI. Adverse drug reactions in Sjogren's syndrome. Frequent allergic reactions and a specific trimethoprim-associated systemic reaction. *Scand J Rheumatol.* 1999;28:157-9.

-
55. Tishler M, Paran D, Yaron M. Allergic disorders in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:166-9.
56. Trejo O, Ramos-Casals M, Campoy A, Herrero C. Afección cutánea. En “Síndrome de Sjögren”, eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp175-190.
57. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjogren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol.* 2002;29:717-25.
58. Morales JE, Jimenez S, Barbera JA, Xaubet A. Afección pulmonar. En “Síndrome de Sjögren”, eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp203-212.
59. Linstow M, Kriegbaun N, Backer V, Ulrik C, Oxholm P. Followup study of pulmonary function in patient with primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int* 1990;10:47-9.
60. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 709-12.
61. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S, Blasetti P, Subiaco S, et al. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: relations between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 263-9.
62. Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, Devulder B. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. Relationship between bronchoalveolar lavage cellular analysis finding and characteristics of the disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1226-31.

-
63. Ogiwara T, Nakatani A, Ito H, Irokawa M, Ban S, Takahashi A, et al. Sjögren's syndrome with pleural effusion. *Intern Med* 1995; 34: 811-14.
64. Quismorio FP, Jr. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 424-8.
65. Lambert M, Hebbar M, Viget N, Hatron PY, Hachulla E, Devulder B. Bronchiolitis obliterans with organized pneumonia: a rare complication of primary Gougerot-Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne* 2000; 21: 74-7.
66. Wong BC, Wong KL, Ip MS, Wang EP, Chan KW, Cheng LC. Sjogren's syndrome with amyloid A presenting as multiple pulmonary nodules. *J Rheumatol.* 1994;21:165-7.
67. Tavoni A, Vitali C, Cirigliano G, Frigelli S, Stampacchia G, Bombardieri S. Shrinking lung in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2249-2250.
68. Gyongyosi M, Pokorny G, Jambrik Z, Kovacs L, Kovacs A, Makula E, Csanady M. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:450-4.
69. Rantapää-Dahlqvist S, Backman C, Sandgren H, Ostberg Y. Echocardiographic findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1993;12:214-8.
70. Levin MD, Zoet-Nugteren SK, Markusse HM. Myocarditis and primary Sjögren's syndrome. *Lancet* 1999;354:128-9.
71. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol.* 2002;29:726-30.

-
72. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, Bounas A, Alexopoulos D. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjogren's syndrome. A controlled study. *J Rheumatol.* 1998;25:2385-8.
73. Niemela RK, Pikkujamsa SM, Hakala M, Huikuri HV, Airaksinen KE. No signs of autonomic nervous system dysfunction in primary Sjogren's syndrome evaluated by 24 hour heart rate variability. *J Rheumatol.* 2000;27:2605-10.
74. Barendregt PJ, Tulen JH, van den Meiracker AH, Markusse HM. Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:232-6.
75. Tsianos EB, Tzioufas AG, Kita MD, Tsolas O, Moutsopoulos HM. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:610-3.
76. Anselmino M, Zaninotto G, Costantini M, Ostuni P, Ianniello A, Boccu C, et al. Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome; correlation with dysphagia and xerostomia. *Digest Dis Sci* 1997;42:113-8.
77. Hradský M, Hybásek I, Cernoch V. Oesophageal abnormalities in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1967;2:200-3.
78. Maury CPJ, Törnroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren syndrome. Morphologic, biochemical and immunologic findings. *Arthritis and Rheum* 1985;28:388-94.
79. Collin P, Karnoven AL, Korpela M, Laippala P, Helin H. Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroentero* 1997;32:108-111.
80. Pal B, Griffiths ID, Junglee D, Dandova P. Salivary amylase and pancreatic enzymes in Sjögren's syndrome. *Clin Chem* 1987;33:305-7.

-
81. Coll J, Navarro S, Tomas R, Elena M, Martinez E. Exocrine pancreatic function in Sjogren's syndrome. *Arch Intern Med.* 1989;149:848-52.
 82. Navarro S, Elena M, Coll J. More on enzymes in Sjögren's syndrome. *Clin Chem* 1988;34:2179.
 83. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 1992;18:617-35.
 84. Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome and the gut. *Baillieres Clin Rheumatol* 1989;3:357-70.
 85. Fenster LF, Buchanan WW, Laster L. Studies of pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1964;61:498-508.
 86. Alarcón-Segovia D, Diaz-Jovanen, Fishbein E. Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1973;31:31.
 87. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;11:730.
 88. Coll J, Ramos-Casals. Síndrome de Sjögren. En "Tratado de Medicina Interna Farreras-Rozman", Decimoquinta edición, Editorial Elsevier España, Madrid 2004, páginas 1103-05.
 89. Lindgren S, Manthorpe R, Eriksson S. Autoimmune liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Hepatol* 1994;20:354-8.
 90. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33:745-8.
 91. Biasi D, Caramasch P, Carletto A, Casaril M, Colombari R, Zeminian S, Bambara LM. Sjögren's syndrome associated with autoimmune hepatitis. A case report. *Clin Rheumatol* 1997;16:409-12.

-
92. Montefescu PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome; a syndrome complex. *Am J Surg* 1984;184:822-6.
93. Gonzalez-Alvaro I, Carmona-Ortell L, Amigo-Etxenagusia A, Castaneda Sanz S. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1994;21:168-9.
94. Eriksson P, Denneberg T, Larsson L, Lindstrom F. Biochemical markers of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:383-92.
95. Pokorny G, Sonkodi S, Ivanyi B, Mohacsi G, Csati S, Ivanyi T, Ormos J. Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1989;18:231-4.
96. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JPA, Skopouli F, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:241-9.
97. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270-80.
98. Enestrom S, Denneberg T, Eriksson P. Histopathology of renal biopsies with correlation to clinical findings in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:697-703.
99. Tsokos M, Lazarou S, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Am J Pathol* 1987;88:26-31.
100. Siamopoulos K, Mavridis A, Elisaf M, Drosos A, Moutsopoulos HM. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;Suppl 61:156-60.

-
101. Moutsopoulos HM, Cledes J, Skopouli FN, Elisaf M, Youinou P. Nephrocalcinosis in Sjogren's syndrome: a late sequelae of renal tubular acidosis. *J Intern Med* 1991;230:187-91.
 102. Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, Mavridis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992;11:226-30.
 103. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrom J, Jorstad S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *QJM*. 2000;93:297-304.
 104. Talal, Zisman E, Schur P. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1968;11:774-86.
 105. Gamron S, Barberis G, Onetti CM, Strusberg I, Hliba E, Martellotto G, et al. Mesangial nephropathy in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2000;29:65-7.
 106. Font J, Cervera R, López-Soto A, Darnell A, Ingelmo M. Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis in primary Sjögren's syndrome. *Brit J Rheumatol* 1989;28:548-50.
 107. Blanco Y, Allende R, Rodriguez I, Abud C. Afección del sistema nervioso central. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp253-278.
 108. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamelva M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjogren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1999;26:1301-5.
 109. Escudero D, Latorre P, Codina M, Coll-Canti J, Coll J. Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*. 1995;146:239-42.
 110. Malinow KL, Molina R, Gordon B, Selnes OA, Provost TT, Alexander EL. Neuropsychiatric dysfunction in primary Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med* 1985;103:344-50.

-
111. de la Red G, Ramos-Casals M, Valls J, Graus F, Font J. Afección del sistema nervioso periférico. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp 279-94.
 112. Font J, Valls J, Cervera R, Ingelmo M, Graus F. Pure sensory neuropathy in patients with primary Sjögren syndrome: clinical, immunological, and electromyographic findings. *Ann Rheumatic diseases* 1990; 49:775-8.
 113. Kaltreider HB, Talal N. The neuropathy in Sjögren syndrome. Trigeminal nerve involvement. *Ann Intern Med* 1969; 70:751-2.
 114. Alexander EL. Neuromuscular complications of primary Sjögren's syndrome. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, eds. *Sjögren syndrome. Clinical and immunological aspects*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1987: 61-82.
 115. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1326-9.
 116. Kelly CA, Foster H, Pal B, Griffiths I. Primary Sjögren's syndrome in north east England- a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1991; 30:437-42.
 117. Bouanani M, Bataille R, Piechaczyk M, Salhi SL, Pau B, Bastide M. Autoimmunity to human thyroglobulin. Respective epitopic specificity patterns of anti-human thyroglobulin autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1585-93.
 118. Perez EB, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcón-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1995; 99: 480-4.
 119. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, De Sandre P, Botsois C, Gambari PF. Les affections thyroïdiennes dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Rhum (Ed Fr)* 1996; 63: 943-8.

-
120. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Halperin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 103-8.
 121. Coll J, Anglada J, Tomas S, Reth P, Goday A, Millan M, et al. High prevalence of subclinical Sjogren's syndrome features in patients with autoimmune thyroid disease. *J Rheumatol.* 1997;24:1719-24.
 122. Caballero M, Martinez P, Bernal M. Afección otorrinolaringológica. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp305-310.
 123. Tumiatì B, Casoli P, Parmeggiani A. Hearing loss in the Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1997;126:450.
 124. Ziavra n, Politi EN, Kastanioudakis I, Shevas A, Drosos AA. Hearing loss in Sjögren's syndrome patients: a comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:725-8.
 125. Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O, Piette J.C. Les Maladies systemiques. Gougerot Sjogren's syndrome. *Flammation De* 3^a, 2^a tiraje, 1991:517-8.
 126. Davidson B.K.S, Kelly C.A, Griffiths I.D. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 1999;38:245-53.
 127. Pertovaara M, Korpela M, Uusitalo H, Pukander J, Miettinen A, Helin H, Pasternack A. Clinical follow up study of 87 patients with sicca symptoms (dryness of eyes or mouth, or both). *Ann Rheum Dis* 1999;58:423-7.
 128. Youinou P, Fauquert P, Pennec YL, Bendaoud B, Katsikis P, Le Goff P. Raised C-reactive protein response in rheumatoid arthritis patients with secondary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 1990;10:39-41.

-
129. Martínez-Lavin M, Vaughan J, Tan E. Autoantibodies and the spectrum of Sjogren's syndrome. *Ann Intern Med* 1979;91:185-90.
 130. Alexander EL, Arnett FC, Provost TT, Stevens MB. Sjogren's Syndrome: association of Anti-Ro(SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperactivity. *Ann Intern Med* 1983;98:155-9.
 131. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-7.
 132. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of Primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
 133. Katayama I. Clinical analysis of recurrent hypergammaglobulinemic purpura associated with Sjogren's syndrome. *J Dermatol* 1995;22:186-90.
 134. Malaviya AN, Kaushik P, Budhiraja S, al-Mutairi M, Nampoory MR, Hussein A, Akanji AO. Hypergammaglobulinemic purpura of Waldenstrom: report of 3 cases with a short review. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:518-22.
 135. Ramos-Casals M, Fernández M, García Carrasco et al. Prevalencia y significado clínico de las hipogammaglobulinemia en pacientes con SSp. *Rev Esp Reumatol* 2001;8 (Suppl):147.
 136. Amman AJ, Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1997;50:226-36.
 137. Rodriguez-Cuartero A, Ceballos A, Gómez del Cerro. Síndrome de Sjogren primario y deficiencia de IgA. Letter. *Rev Clin Esp* 1991;198:299-300.
 138. Perez Pena F, Martinez Santos P, Sanchez Ramos A, Mateos Sanchez A, Lopez Alonso G. Deficiencia selectiva de IgA. *Rev Clin Esp* 1978;148:521-3.

-
139. Matter L, Wilhelm J, Angehrn W. Selective antibody deficiency and recurrent pneumococcal bacteremia in a patient with Sjogren's syndrome. Hyperimmunoglobulinemia G, and deficiencies of IgG2 and IgG4. *N Engl J Med* 1985;312:1039-42.
 140. Montecucco C, Cherie-Ligniere EL, Rosso R, Longhi M, Riccardi A. Sjogren-like syndrome in kappa chain deficiency. *Arthritis Rheum* 1986;29:1532-3.
 141. Eriksson P, Almroth G, Denneberg T, Lindstrom FD. IgG2 Deficiency in primary Sjogren's syndrome and Hypergammaglobulinemic Purpura. *Clin Immunol Immunophatol* 1994;70:60-5.
 142. Steuer A, McCrea DJ, Colaco CB. Primary Sjogren's syndrome, ulcerative colitis and selective IgA deficiency. *Postgrad Med J* 1996;72:499-500.
 143. Wanchu A, Bambery P, Sud A, Chawla Y, Vaiphei K, Deodhar SD. Autoimmune hepatitis in a patient with primary Sjogren's syndrome and selective IgA deficiency. *Trop Gastroenterol* 1998;19:62-3.
 144. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, O. Trejo, Jiménez S et al. Cryoglobulinemia in primary SS: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200-5.
 145. Talal N, Moutsopoulos H.M., Kassan SS (Eds) Sjogren's syndrome, clinical and immunological aspects. Lymphoid malignancy and monoclonal proteins. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1987:129-36.
 146. Sugai S, Shimizu S, Tachibana J, Sawada M, Hirose Y, Takiguchi T, Konda S. Monoclonal gammopathies in patients with Sjogren's syndrome. *Jpn J Med* 1988;27:2-9.
 147. Michalski JP, Daniels TE, Talal N, Grey HM. β 2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjogren's syndrome. *N Engl J Med* 1975; 293:1228-31.

-
148. Bianucci G, Campana G, Maddali-Bongi S, D'Agata A, Pradella F, Colafranceschi M, Castagnoli A. Serum beta 2-microglobulin and HLA alloantigens in primary Gougerot-Sjogren syndrome. A possible relation with HLA-DR3 specificity. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991;58:339-42.
 149. Lahdensuo A, Korpela M. Pulmonary findings in patients with primary Sjogren's syndrome. *Chest* 1995;102:316-9.
 150. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjogren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology* 1999;38:1113-20.
 151. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med* 1992;84:547-54.
 152. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjogren's syndrome. *Q J Med* 2000;93:825-9.
 153. Chudwin DS, Daniels TE, Wara DW, Ammann AJ, Barrett DJ, Witcher JP, Cowan MJ. Spectrum of Sjogren's syndrome in children. *J Pediatr* 1981;98:213-7.
 154. Boling EP, Wen J, Reveille JD, Bias WB, Chused TM, Arnett FC. Primary Sjogren's syndrome and autoimmune hemolytic anemia in sisters. *Am J Med* 1983;74:1066-71.
 155. Schattner A, Shtalrid M, Berrebi A. Autoimmune hemolytic anemia preceding Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1983;10:482-4.
 156. Montane de la Roque P, Arlet P, Chartier JP, Cornu JJ, Juchet H, Ollier S, Le Tallec Y. Autoimmune hemolytic anemia disclosing primary Gougerot-Sjogren syndrome. *Rev Med Interne* 1993;14:133-4.

-
157. Usui K, Anzai C, Sano K. Primary Sjogren's syndrome with pulmonary hypertension. *Nihon Koyuki Gakkai Zasshi* 1998;36:478-81.
 158. Fye KH, Daniels TE, Zulman J, Michalski JP, Jaffe R, Talal N. Aplastic anemia and lymphoma in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980;23:1321-5.
 159. Yoshida H, Wakashin M, Okuda K. Successful treatment of aplastic anemia associated with chronic thyroiditis and Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1986;13:1189-90.
 160. Quiquandon I, Morel P, Lai JL, Bauters F, Dresch C, Gluckman E, et al. Primary Sjogren's syndrome and aplastic anaemia. *Ann Rheum Dis* 1997;56:438-41.
 161. Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, Greig WR, Whaley K. Sjogren's syndrome in relation to pernicious anaemia and idiopathic Addison's disease. *Br J Ophthalmol.* 1970;54:31-6.
 162. Wegelius O, Fyhrquist F, Adner PL. Sjogren's syndrome associated with vitamin B12 deficiency. *Acta Rheum Scand* 1970;16:184-90.
 163. Pedro-Botet J, Coll J, Tomas S, Soriano JC, Gutierrez-Cebollada J. Primary Sjogren's syndrome associated with chronic atrophic gastritis and pernicious anemia. *J Clin Gastroenterol* 1993;16:146-8.
 164. Giordano N, Senesi M, Battisti E, DeRegis FM, Gennari C. Sjogren's syndrome and pure red cell aplasia. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:344-5.
 165. Ibkhatra S, Jacobson L, Manthorpe R. The association of pure red cell aplasia and primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:119-20.
 166. Aoki A, Ohno S, Ueda A. Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2000.23:124-8.
 167. Henrikson G, Manthorpe R, Bredberg A. Antibodies to CD4 in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:142-7.

-
168. Starkebaum G, Dancey JT, Arend WP. Chronic neutropenia: possible association with Sjogren's syndrome. *J. Rheumatol.* 1981;8:679-84.
 169. Yamato E, Fujioka Y, Masugi F, Nakamaru M, Tahara Y, Kurata Y, Ogihara T. Autoimmune Neutropenia with anti-neutrophil autoantibody associated with Sjogren's syndrome. *Am J Med Sci* 1990;300:102-3.
 170. Goske J, Askari AD, Dickman E, Forman WB, Crum ED. Granulocytopenia with marked lymphocytosis manifesting Sjogren's syndrome. *Am J Hematol* 1980;9:435-7.
 171. Petrasovicova V, Pavelka K Jr, Neuwirtova R, Korinkova P. Agranulocytosis in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1990;9:530-4.
 172. Boros P, Odin JA, Chen J, Unkeless JC. Specificity and class distribution of Fc γ R-specific autoantibodies in patients with autoimmune disease. *J. Immunol* 1994;152:302.
 173. Lamour A, Le Corre R, Pennec YL, Cartron J, Youinou P. Heterogeneity of neutrophil antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Blood* 1995;86:3553-9.
 174. Lamour A, Le Corre R, Pennec YL, Youinou P. Anti-Fc gamma receptor autoantibodies is related to the clinical presentation of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:2241-5.
 175. Lamour A, Soubrane C, Ichen M, Pennec YL, Khayat D, Youinou P. Fc-gamma receptor III shedding by polymorphonuclear cells in primary Sjogren's syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23:97-101.
 176. Sugai S, Tachibana J, Shimizu S, Konda S. Thrombocytopenia in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:234-5.

-
177. Haro T, Shimoike E, Horiuchi T, Maruyama T, Niho Y. Severe thrombocytopenia caused by digitoxin intoxication in a patient with heart failure associated with Sjogren's syndrome. *Jpn Circ J* 2000;64:309-11.
 178. Berrebi A, Shtalrid M, Talmor M, Vorst E. Thrombocytopenia in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982;25:1510.
 179. Berrebi A, Schattner A. Sjogren's syndrome with IgG kappa paraprotein and thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1981;24:1451-2.
 180. Ramos M, Cervera R, Garcia-Carrasco M, Miret C, Munoz FJ, Espinosa G. Síndrome de Sjögren primario: características clínicas e inmunológicas en una serie de 80 pacientes. *Med Clin (Barc)* 1997;108:652-7.
 181. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson PE. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:77.
 182. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro(SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:109-30.
 183. Alexander EL, Josifek L, Provost TT, Alexander GE. Myositis/vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1982;25:S75.
 184. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Clinical and immunological characteristics of elderly onset Sjogren's syndrome: a comparison with younger onset disease. *J Rheumatol* 2001;28:795-7.
 185. Tsuzaka K, Ogasawara T, Tojo T, Fujii H, Tsukatani Y, Kubo A, Homma M. Relationship between autoantibodies and clinical parameters in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1993;22:1-9.

-
186. Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, et al. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:196-206.
187. Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferentiated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSa: clinical features and follow-up of 148 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:403-9.
188. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:281-92.
189. Venables PJ, Charles PJ, Buchanan RR, Yi T, Mumford PA, Schrieber L, et al. Quantitation and detection of isotypes of anti-SS-B antibodies by ELISA and Farr assays using affinity purified antigens: an approach to the investigation of Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:146-55.
190. Satoh M, Yamagata H, Watanabe F, Nakayama S, Ogasawara T, Tojo T, Akizuki M. Development of anti-Sm and anti-DNA antibodies followed by clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman with long-standing Sjögren's syndrome. *Lupus* 1995;4:63-5.
191. Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssairat M, Kahn MF. Primary systemic Sjögren syndrome preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus* 1995;4:23-7.
192. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Font J, Vives J. Interpretación de las pruebas inmunológicas en el síndrome de Sjögren. En "Síndrome de Sjögren", eds

-
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp445-466.
193. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-72.
194. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjogren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy. *J Rheumatol.* 2000;27:1229-3126.
195. Niemela RK, Paakko E, Suramo I, Takalo R, Hakala M. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;45:512-8.
196. Manthorpe R, Andersen V, Jensen OA, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. Editorial comments to the four sets of criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:31-5.
197. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-7.
198. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:391-407.
199. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, De Sandre P, Semerano L, Todesco S. Diagnosis and classification of primary Sjögren's syndrome. Comparison of 3 criteria sets in 219 cases. *Recenti Prog Med* 2001;92:32-6.

-
200. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-21.
201. Brennan MT, Fox PC. Sex differences in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999;26:2373-6.
202. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25:247-53.
203. Manthorpe R, Benoni C, Jacobsson L, Kirtava Z, Larsson A, Liedholm R, et al. Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjogren's syndrome?. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:54-60.
204. Zandbelt MM, van den Hoogen FH, de Wilde PC, van den Berg PJ, Schneider HG, van de Putte LB. Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:511-3.
205. Cervera R, Font J, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Morla RM, et al. Primary Sjogren's syndrome in men: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 2000;9:61-4.
206. Haga HJ, Jonsson R. The influence of age on disease manifestations and serological characteristics in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:227-32.

-
207. Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Ramos-Casals M, Morla RM, Siso A, et al. Primary Sjogren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 1999;8:20-3.
208. Pourmand N, Wahren-Herlenius M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Lofstrom B, Ioannou Y, et al. Ro/SSA and La/SSB specific IgA autoantibodies in serum of patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1999;58:623-9.
209. Coll J, Porta M, Rubies-Prat J, Gutierrez-Cebollada J, Tomas S. Sjogren's syndrome: a stepwise approach to the use of diagnostic tests. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:607-10.
210. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Garcia-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjogren Syndrome?: Clues to Defining Mimicry or Coexistence in 59 Cases. *Medicine*. 2004;83:85-95.
211. Coll J, Gambus G, Corominas J, Tomas S, Esteban JI, Guardia J. Immunohistochemistry of minor salivary gland biopsy specimens from patients with Sjogren's syndrome with and without hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:390-2.
212. Rosas J, Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Bermejo A. Tratamiento de la afección oral. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp531-538.
213. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-81.

-
214. Papas A, Charney M, Goden H, et al. The effectiveness of oral pilocarpine–HCl tablets for the treatment of dry mouth symptoms associated with Sjögren’s syndrome. A dose-titration study. *Arthritis Rheum* 1997;40 Suppl 9:S202.
215. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N, Font J. [Resultados del tratamiento con pilocarpina oral en 100 pacientes con síndrome de Sjögren primario]. *Med Clin (Barcelona)*. 2006;126:637.
216. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhutter CW, Lockhart PB, Tindall E, Suen JY. Cevimeline for the treatment of xerostomía in patients with Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2002;162:1293-300.
217. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren’s syndrome patients with xerostomía and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-54.
218. Arturi AS, Marcos JC, Ramos-Casals M. Tratamiento de la afección extraglandular. En “Síndrome de Sjögren”, eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp555-564.
219. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3301-3.
220. Shiozawa S, Morimoto I, Tanaka Y, Shiozawa K. A preliminary study on the interferon-alpha treatment for xerostomia of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993;32:52-4.
221. Steinfeld SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:814-17.

-
222. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:896-99.
223. Voulgarelis M, Petroustos G, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. 2-chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of Sjogren's syndrome-associated B cell lymphoproliferation. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2248-49.
224. Grosbois B, Jegou P, Leblay R. [Syndrome de Gougerot-Sjögren et syndromes lymphoprolifératifs malins]. *Rev Méd Interne* 1998 ;19 :319-24.
225. Rothman S, Bloch M, Hauser FV. Sjögren's syndrome associated with lymphoblastoma and hypersplenism. *Arch Dermatol e Syph* 1951;63:642.
226. Hornbaker JH Jr, Foster EA, Williams GS, Davis JS. Sjogren's syndrome and nodular reticulum cell sarcoma. *Arch Intern Med* 1966;118:449-52.
227. Miller DG. The association of immune disease and malignant lymphoma. *Ann Intern Med* 1967;66:507-21.
228. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1972;10:199-221.
229. Hughes GR, Whaley K. Sjogren's syndrome. *Br Med J* 1972;4:533-6.
230. Perez Peña F, Gonzalez AA, Candel Monserrate I. Relación existente entre el síndrome de Sjögren y los linfomas malignos. *Rev Clin Esp* 1974;133:465-70.
231. Faguet GB, Webb HH, Agee JF, Ricks WB, Sharbaugh AH. Immunologically diagnosed malignancy in Sjogren's pseudolymphoma. *Am J Med* 1978;65:424-9.
232. Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978; 299:1215-20.

-
233. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
234. Shearn MA. Sjogren's syndrome. *Sjögren's syndrome. Major Probl Intern Med.* 1971;2:1-262.
235. Whaley K, Webb J, McAvoy BA, Hughes GR, Lee P, MacSween RN, Buchanan WW. Sjögren's syndrome. II. Clinical associations and immunological phenomena. *Q J Med* 1973;42:513-48.
236. McCurley TL, Collins RD, Ball E, Collins RD. Nodal and extranodal lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome: a clinical and immunopathologic study. *Hum Pathol* 1990;21:482-92.
237. Pariente D, Anaya JM, Combe B, Jorgensen C, Emberger JM, Rossi JF, Sany J. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Med* 1992;1:337-42.
238. Pavlidis NA, Drosos AA, Papadimitriou C, Talal N, Moutsopoulos HM. Lymphoma in Sjogren's syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:279-83.
239. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol* 1995;24:342-5.
240. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, et al. Long-term follow-up of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297-303.
241. Hernandez JA, Olive A, Ribera JM, Tena X, Cuxart A, Feliu E. Probability of the development of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996;25:396-7.

-
242. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, Osborn J, Danieli MG, Del Papa N, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2376-80.
243. Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjogren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol*. 2000;27:1905-9.
244. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467-72.
245. Baldini C, Tavoni A, Merlini G, Sebastiani M, Bombardieri S. [Primary Sjogren's syndrome: clinical and serological feature of a single centre] *Reumatismo*. 2005;57:256-61.
246. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis. *Cancer Causes Control* 1997;8:201-4.
247. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, Garcia-Carrasco M, Espinosa G, Reino S, et al. Young onset of primary Sjögren's syndrome: clinical and immunological characteristic. *Lupus* 1998, 7:202-6.
248. Dolcetti R, Boiocchi M. Cellular and molecular bases of B-cell clonal expansions. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14 (Suppl 14):S3-S13.
249. Graninger WB, Seto M, Boutain B, Goldman P, Korsmeyer SJ. Expression of Bcl-2 and Bcl-2-Ig fusion transcripts in normal and neoplastic cells. *J Clin Invest* 1987;80:1512-5.
250. Fox RI, Robinson C, Pisa P, Pisa E. Detection of bcl-2t (14,18) translocations in Sjögren's syndrome lymphoma. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:333 (abstract).

-
251. Pisa EK, Pisa P, Kang HI, Fox RI. High frequency of t(14;18) translocation in salivary gland lymphomas from Sjogren's syndrome patients. *J Exp Med* 1991;174:1245-50.
252. Takacs I, Zeher M, Urban L, Bachmann M, Szegedi G, Semsei I. Frequency and evaluation of t(14;18) translocation in Sjogren's syndrome. *Ann Hematol.* 2000;79:444-8.
253. Jordan RC, Pringle JH, Speight PM. High frequency of light chain restriction in labial gland biopsies of Sjogren's syndrome detected by in situ hybridization. *J Pathol* 1995;177:35-40.
254. Guo K, Major G, Foster H, Bassendine M, Collier J, Ross D, Griffiths I. Defective repair of O6-methylguanine-DNA in primary Sjögren's syndrome patients predisposed to lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1995;54:229-32.
255. Morgan DG, Niederman JC, Miller G, Smith HW, Dowaliby JM. Site of Epstein-Barr virus replication in the oropharynx. *Lancet* 1979;1:1154-7.
256. Kirchner H, Tosato G, Blaese RM, Broder S, Magrath IT. Polyclonal immunoglobulin secretion by human B lymphocytes exposed to Epstein-Barr virus in vitro. *J Immunol* 1979;122:1310-3.
257. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, Bisson M, Morinet F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjögren's syndrome. *Am J Med* 1991;90:286-94.
258. Fox RI, Chen P, Carson DA, Fong S. Expression of a cross-reactive idiotype on rheumatoid factor in patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1986;136:477-83.

-
259. Fox RI, Saito I, Chan EK, Josephs S, Salahuddin SZ, Ahlshi DV, et al. Viral genomes in lymphomas of patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2:449-55.
260. Jeffers M, Crilly A, Kerr T, Richmond J, Madhok R. Non-Hodgkin's lymphomas complicating Sjogren's syndrome: can Epstein Barr virus be implicated? *Scand J Rheumatol* 1997;26:180-3.
261. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997;90:766-75.
262. Freimark B, Fantozzi R, Bone R, Bordin G, Fox R. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:859-69.
263. Saito I, Nishimura S, Kudo I, Fox RI, Moro I. Detection of Epstein-Barr virus and human herpes virus type 6 in saliva from patients with lymphoproliferative diseases by the polymerase chain reaction. *Arch Oral Biol* 1991;36:779-84.
264. Jarrett RF, Gledhill S, Qureshi F, Crae SH, Madhok R, Brown I, et al. Identification of human herpesvirus 6-specific DNA sequences in two patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1988;2:496-502.
265. Fox RI, Luppi M, Kang HI, Ablshi D, Joseph S. Detection of high levels of human herpes virus-6 DNA in a lymphoma of a patient with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:764-5.
266. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjogren's syndrome associated with chronic hepatitis c virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-3.

-
267. Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Munoz FJ, et al. Hepatitis C virus infection in “primary” Sjögren’s syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56:173-5.
268. Jorgensen C, Legouffe MC, Perney P, Coste J, Tissot B, Segarra C, et al. Sicca syndrome associated with hepatitis C virus infection. *Arthritis Rheum* 1996;39:1166-71.
269. Koike K, Moriya K, Ishibashi K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, et al. Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:233-6.
270. Heimann R. Cirrhosis and lymphoproliferative disorders. *Lancet* 1971;ii:101.
271. Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, Zignego AL. Non-Hodgkin’s lymphoma: a possible role of hepatitis C virus infection. *JAMA* 1994;272:355-6.
272. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longombardo G, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-4.
273. Pozzato G, Mazzaro C, Santini GF, Burrone O. Hepatitis C virus and non-Hodgkin’s lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996;22:53.
274. Silvestri F, Pipan C, Barillari G, Zaja F, Fanin R, Infanti L, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996;87:4296-301.
275. Franzin F, Efremov DG, Pozzato G, Tulissi P, Batista F, Burrone OR. Clonal B-cell expansions in peripheral blood of HCV-infected patients. *Br J Haematol* 1995;90:548-52.

-
276. De Vita S, Sansonno D, Dolcetti R, Ferraccioli G, Carbone A, Cornacchiulo V, et al. Hepatitis C virus infection within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1995;86:1887-92.
277. Sansonno D, De Vita S, Cornacchiulo V, Carbone A, Boiocchi M, Dammacco F. Detection and distribution of hepatitis C virus-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996;88:4638-45.
278. De Vita S, Sacco C, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M, et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:776-82.
279. Osborne BM, Butler JJ, Guarda LA. Primary lymphoma of the liver. *Cancer* 1985;56:2902.
280. Aozasa K, Mishima K, Ohsawa M. Primary malignant lymphoma of the liver. *Leuk Lymphoma* 1993;10:353.
281. Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1995;7:415-20.
282. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus c100 antigen in liver tissue from patients with acute and chronic infection. *Hepatology* 1993;18:240.
283. Sansonno D, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, Di Stefano R, Lospalluti M, Dammacco F. Localization of hepatitis C virus antigens in liver and skin tissues of chronic hepatitis C virus-infected patients with mixed cryoglobulinemia. *Hepatology* 1995;21:305-12.
284. Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701-4.

-
285. Gumber S, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995;123:615-20.
286. Martin P. Hepatitis C: more than just a liver disease. *Gastroenterology* 1993;104:320-3.
287. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. Regression of primary low grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-7.
288. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-4.
289. De Vita S, Ferraccioli G, Avellini C, Sorrentino D, Dolcetti R, Di Loreto C, et al. Widespread clonal B-cell disorder in Sjogren's syndrome predisposing to *Helicobacter pylori*-related gastric lymphoma. *Gastroenterology* 1996;110:1969-74.
290. Ferraccioli G, Damato R, De Vita S, Fanin R, Damiani D, Baccarani M. hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a patient with Sjogren's syndrome and lung malt lymphoma cured lymphoma not the autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:174-6.
291. Al-Saleem T. Gastric lymphomas (letter reply). *Lancet* 1993;342:1184.
292. Nishimura M, Miyajima S, Okada N. Salivary gland MALT lymphoma associated with *Helicobacter pylori* infection in a patient with Sjögren syndrome. *A Dermatol* 2000;27:450-2.

-
293. Godwin JT. Benign lymphoepithelial lesion of the parotid gland (adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, Mikulicz's disease): report of 11 cases. *Cancer* 1952;5:1089-103.
294. Talal N, Sokoloff L, Barth WF. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, "pseudolymphoma," macroglobulinemia). *Am J Med* 1967;43:50-65.
295. DeAlmeida PC, Harris NI, Bhan AK. Characterization of immature sinus histiocytes (monocytoid cells) and reactive lymph nodes by use of monoclonal antibodies. *Hum Pathol* 1984;15:330-5.
296. Stein H, Lennert K, Mason DY, Liangru S, Ziegler A. Immature sinus histiocytes. Their identification as a novel B-cell population. *Am J Pathol* 1984;117:44-52.
297. van den Oord JJ, de Wolf-Peeters C, De Vos R, Desmet VJ. Immature sinus histiocytosis: light- and electron-microscopic features, immunologic phenotype, and relationship with marginal zone lymphocytes. *Am J Pathol* 1985;118:266-77.
298. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjogren's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989;64:920-31.
299. De Vita S, Ferraccioli G, De Re V, Dolcetti R, Carbone A, Bartoli E, Boiocchi M. The polymerase chain reaction detects B cell clonalities in patients with Sjogren's syndrome and suspected malignant lymphoma. *J Rheumatol* 1994;21:1497-501.
300. Isaacson P, Spencer J. Autoimmunity and malignancy. In: Isenberg DA, Horsfall AC (ed): *Autoimmune Disease. Focus on Sjogren's syndrome*. Oxford England, Bios Scientific Publishers 1994,pp 189-204.
301. Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-62.

-
302. Sheibani K, Burke JS, Swartz WG, Nademanee A, Winberg CD. Monocytoid B-cell lymphoma. Clinicopathologic study of 21 cases of a unique type of low-grade lymphoma. *Cancer* 1988;62:1531-8.
303. Shin SS, Sheibani K, Fishleder A, Ben-Ezra J, Bailey A, Koo CH, et al. Monocytoid B-cell lymphoma in patients with Sjogren's syndrome: a clinicopathologic study of 13 patients. *Hum Pathol* 1991;22:422-30.
304. Anaya JM, McGuff HS, Banks PM, Talal N. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:337-46.
305. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-24.
306. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive B cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
307. Cogliatti SB, Lennert K, Hansmann ML, Zwingers TL. Monocytoid B cell lymphoma: clinical and prognostic features of 21 patients. *J Clin Pathol* 1990;43:619-25.
308. Burke JS, Sheibani K. Hairy cells and monocytoid B lymphocytes: are they related?. *Leukemia* 1987;1:298-300.
309. Traweek ST, Sheibani K, Winberg CD, Mena RR, Wu AM, Rappaport H. Monocytoid B-cell lymphoma: its evolution and relationship to other low-grade B-cell neoplasms. *Blood* 1989;73:573-8.
310. Sheibani K, Koo C, Bailey A et al. Progression of monocytoid B-cell lymphoma to large cell lymphoma: report of six cases. *Lab Invest* 1990;62:92^a (abstract).

-
311. Ortiz-Hidalgo C, Wright DH. The morphological spectrum of monocytoid B-cell lymphoma and its relationship to lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1992;21:555-61.
312. Shearn KA, Moutsopoulos HM, Sawada S, Gak C. Sjögren's syndrome with light chain myeloma. *West J Med* 1975;123:496-7.
313. Bourbigot B, Potel G, Barrier J, Dubigeon P, Hauptmann G, Guenel J. [Association of partial genetic C4 deficiency, Sjogren's syndrome and myeloma]. *Presse Med* 1983;12:3006.
314. Casaril M, Venturini L, Pecci R, Bonazzi L, Menestrina F, Gabrielli GB, Corrocher R. A case of parotideal myeloma in Sjogren's syndrome. *Haematologica* 1987;72:167-70 .
315. Iijima M, Suzuki N, Arata M et al. A case of Sjögren's syndrome associated with extramedullary myeloma. *Jpn J Med* 1989;78:618.
316. Villanueva JL, Rivera J, Ogea JL, Ortega C, Lopez-Beltran A, Pena J, Santamaria M. Evolution of extramedullary plasmacytoma in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:150-1.
317. Ota T, Wake A, Eto S, Kobayashi T. Sjogren's syndrome terminating with multiple myeloma. *Scand J Rheumatol* 1995;24:316-8.
318. Rodriguez-Cuartero A, Salas-Galan A. Sjogren's syndrome and multiple myeloma. *Eur J Cancer* 1997;33:167-8.
319. Fadilah SAW, Cheong SK. Multiple myeloma presenting as Sjögren's syndrome. *Am J Hematol* 1999;61:217-8.
320. Gal I, Zeher M. [Sjogren's syndrome and multiple myeloma]. *Orv Hetil.* 2000;141:2087-9.

-
321. Terpos E, Angelopoulou MK, Variami E, Meletis JC, Vaiopoulos G. Sjogren's syndrome associated with multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2000;79:449-51.
322. Shokri F, Mageed RA, Maziak BR, Talal N, Amos N, Williams BD, Jefferis R. Lymphoproliferation in primary Sjögren's syndrome. Evidence of selective expansion of a B cell subset characterized by the expression of cross-reactive idiotypes. *Arthritis Rheum* 1993;36:1128-36.
323. Jonsson V, Wiik A, Hou-Jensen K, Christiansen M, Ryder LP, Madsen HO, et al. Autoimmunity and extranodal lymphocytic infiltrates in lymphoproliferative disorders. *J Intern Med.* 1999;245:277-86.
324. Wilke WS, Tubbs RR, Bukowski RM, Currie TE, Calabrese LH, Weiss RA, et al. T cell lymphoma occurring in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1984;27:951-5.
325. Schuurman HJ, Gooszen HC, Tan IW, Kluin PM, Wagenaar SS, van Unnik JA. Low-grade lymphoma of immature T-cell phenotype in a case of lymphocytic interstitial pneumonia and Sjogren's syndrome. *Histopathology* 1987;11:1193-204.
326. Isenberg DA, Griffiths MH, Rustin M, Webb FWS, Souhami RL. T-cell lymphoma in a patient with longstanding rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987;30:115-7.
327. Rustin MH, Isenberg DA, Griffiths MH, Gilkes JJ. Sjogren's syndrome and pleomorphic T-cell lymphoma presenting with skin involvement. *J R Soc Med* 1988;81:47-9.
328. Fredenrich A, Fuzibet JG, Lasserre M, Taillan B, Raynaud S, Gratecos N, Dujardin P. Non-Hodgkin's malignant T-cell lymphoma in Gougerot-Sjogren syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1989;140:428.

-
329. van der Valk PG, Hollema H, van Voorst Vander PC, Brinker MG, Poppema S. Sjogren's syndrome with specific cutaneous manifestations and multifocal clonal T-cell populations progressing to a cutaneous pleomorphic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1989;92:357-61.
330. Chevalier X, Gaulard P, Voisin MC, Martigny J, Farcet JP, Larget-Piet B. Peripheral T cell lymphoma with Sjogren's syndrome: a report with immunologic and genotypic studies. *J Rheumatol* 1991;18:1744-6.
331. Ros S, Gomez C, Nolla JM, Roig-Escofet D. Linfoma pulmonar angiocéntrico de células T asociado a síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc)* 1996;107:117-8.
332. Dubin DB, Hurowitz JC, Brettler D, Bernhard JD, Kadin ME, Wallace JE, et al. Adnexotropic T-cell lymphoma presenting with generalized anhidrosis, progressive alopecia, pruritus, and Sjögren's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:493-7.
333. Goya K, Murakami A, Koseto M, Tatekawa T, Fujii T, Suzuki T. [Adult T-cell leukemia/lymphoma following Sjogren's syndrome]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2001;90:127-9.
334. Bignon YJ, Janin-Mercier A, Dubost JJ, Ristori JM, Fonck Y, Alphonse JC, Sauvezie BJ. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia (AILD) and sicca syndrome. *Ann Rheum Dis* 1986;45:519-22.
335. Martin-Santos JM, Carretero L, Armentia A, Alonso E, Gil I. Hodgkin's disease occurring in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990;49:646-7.
336. Vivancos J, Bosch X, Grau JM, Coca A, Font J. Development of Hodgkin's disease in the course of primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1992;31:561-3.

-
337. Yum MN, Edwards JL, Kleit S. Glomerular lesions in Hodgkin disease. *Arch Pathol* 1975;99:645-9.
338. Nagai M, Sasaki K, Tokuda M, Tasaka T, Goto T, Ohnishi M, et al. Hodgkin's disease and Sjogren's syndrome. *Eur J Haematol* 1993;50:180-2.
339. Gaches F, Alvarez M, Couret B, Mazerolles C, Delsol G, Arlet-Suau E. [Hodgkin disease with cellular markers of Epstein-Barr virus complicating the course of Gougerot-Sjogren syndrome]. *Rev Med Interne* 1997;18:79-80.
340. Navarro B, Yebra M, Romero J, Suarez-Massa D. [Hodgkin lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:636.
341. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Mousopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-72.
342. Garcia-Carrasco M, Brito-Zerón P, Garcia-Martinez MA, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A. Procesos linfoproliferativos en el síndrome de Sjögren. En "Síndrome de Sjögren", eds Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Ed. Masson, Barcelona 2003, pp495-528.
343. Cacoub P, Ginsburg C, Tazi Z, Beaufils H, Charlotte F, Davi F et al. Sjogren's syndrome with acute renal failure caused by renal pseudolymphoma. *Am J Kidney Dis* 1996;28:762-6.
344. Nagasaka T, Lai R, Harada T, Chen YY, Chen WG, Arber DA, Weiss LM. Coexisting thymic and gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissues in a patient with Sjogren syndrome. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:770-3.

-
345. Nakamura S, Koshikawa T, Kaba S, Tokoro Y, Suchi T, Kurita S. Imprint cytology of low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus: a case report. *Diagn Cytopathol* 1993;9:665-7.
346. Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan H, Cockram CS. Hashimoto's thyroiditis, Sjogren's syndrome and orbital lymphoma. *Postgrad Med J* 1994;70:448-51.
347. Jubert C, Cosnes A, Clerici T, Gaulard P, Andre P, Revuz J, Bagot M. Sjogren's syndrome and cutaneous B cell lymphoma revealed by anetoderma. *Arthritis Rheum* 1993;36:133-4.
348. Jaccard Y, di Stefano R, Breaud P, Delacretaz F, Fontolliet C, Pecoud A. [Value of anti-Ro antibodies in 2 cases of Sjogren's disease with multisystem involvement]. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:84-7.
349. Chazerain P, Meyer O, Kaplan G, Brissaud P, Delmer A, Zufferey P et al. Lymphomas of the ocular adnexa in Gougerot-Sjögren syndrome. Apropos of 4 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1995;146:223-5.
350. Riches PG. Immunological investigation and identification of paraprotein. In Delamore IW: *Multiple myeloma and other paraproteinemias*. Edinburgh, Melbourne, New York, Churchill Livingstone, 1986;56-74.
351. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS, Lane HC, Papadopoulos NM. High incidence of free monoclonal light chains in the sera of patients with Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1983;130:2263-5.
352. Walters MT, Stevenson FK, Herbert A, Cawley MI, Smith JL. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjogren's syndrome: an aid to the diagnosis of malignant lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1986;45:210-9.
353. Fox RI, Kang HI. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:517-38.

-
354. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Talal N. Lymphoid malignancy and monoclonal proteins. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, eds. Sjögren's syndrome. Clinical and Immunological aspects. Berlin: Springer-Verlag. 1987:129-36.
355. Fishleder A, Tubbs R, Hesse B, Levine H Uniform detection of immunoglobulin-gene rearrangement in benign lymphoepithelial lesions. *N Engl J Med* 1987;316:1118-21.
356. Pablos JL, Carreira PE, Morillas L, Montalvo G, Ballestin C, Gomez-Reino JJ. Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjogren's syndrome patients without lymphoproliferative disease. *Arthritis Rheum* 1994;37:1441-4.
357. Schmid U, Helbron D, Lennert K Primary malignant lymphomas localized in salivary glands. *Histopathology* 1982;6:673-87.
358. Falzon M, Isaacson PG. The natural history of benign lymphoepithelial lesion of the salivary gland in which there is a monoclonal population of B cells. *Am J Surg Pathol* 1991;15:59-65.
359. Kunkel HG, Agnello V, Joslin FG, Winchester RJ, Capra JD. Cross idiotypic specificity among monoclonal IgM proteins with anti-gamma-globulin activity. *J Exp Med* 1973;137:331-42.
360. Agnello V, Arbetter A, Ibanez de Kasep G, Powell R, Tan EM, Joslin F. Evidence for a subset of rheumatoid factor that cross-react with DNS-histone and have a distinct cross-idiotype. *J Exp Med* 1980;151:1514-27.
361. Kipps TJ, Tomhave E, Chen PP, Fox RI. Molecular characterization of a major auto-antibody associated cross-reactive idiotype in Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1989;142:4261-8.

-
362. Yancopoulos GD, Desiderio SV, Paskind M, Kearney JF, Baltimore D, Alt FW. Preferential utilization of the most Jh-proximal Vh gene segments in pre-B cell lines. *Nature* 1984;311:727-33.
363. McKean D, Huppi K, Bell M, Staudt L, Gerhard W, Weigert M. Generation of antibody diversity in the immune response of BALB/c mice to influenza virus hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3180-4.
364. Berard C, Greene M, Jaffe E, Magrath I, Ziegler J. A multidisciplinary approach to non-Hodgkin's lymphoma: NIH conference. *Ann Intern Med* 1981;94:218.
365. Waldman T, Johnson J, Talal N. Hypogammaglobulinemia associated with accelerated catabolism of IgG secondary to interaction with an IgG reactive monoclonal IgM. *J Clin Invest* 1971;50:951.
366. Schrohenloher RE, Koopman WJ, Moldoveanu Z, Solomon A. Activity of rheumatoid factors of different molecular sizes: comparison of autologous monomeric and polymeric monoclonal IgA rheumatoid factors. *J Immunol* 1985;134:1469.
367. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
368. Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin EC. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
369. Bett DCG. Gougerot's maladie trysimptomatique avec cryoglobulinemia. *Proc R Soc Med* 1958;51:325.
370. Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Bai MK et al. Association of IgMk monoclonicity in patients with Sjögren's syndrome with an increased proportion

-
- of k positive plasma cells infiltrating the labial minor salivary glands. *Ann Rheum Dis* 1990;49:929-31.
371. Vitali C, Tavoni A, Bombardieri S. La sindrome di Sjögren primitiva. *Reumatismo* 1987;39:69-74.
372. Invernizzi F, Galli M, Serino G, Monti G, Meroni PL, Granatieri C, Zanussi C. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983;70:73-82.
373. Katsikis P, Youinou P, Galanopoulou V, Papadopoulos NM, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Monoclonal process in primary Sjögren's syndrome and cross-reactive idiotype associated with rheumatoid factor. *Clin Exp Immunol* 1990;48:167-85.
374. Shokri F, Mageed RA, Kitas GD, Katsikis P, Moutsopoulos HM, Jefferis R. Quantitation of cross reactive idiotype positive rheumatoid factor produced in autoimmune rheumatic diseases: an indicator of clonality and B-cell proliferative mechanisms. *Clin Exp Immunol* 1991;85:20-7.
375. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, Silis M, Papadopoulos NM, Moutsopoulos HM. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic disease: evidence for circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1098-104.
376. Waldmann TA. Rearrangement of immunoglobulin and T-cell receptor genes in human lymphoproliferative disorders. *Adv Immunol* 1987;40:247-51.
377. Borowitz MJ. Immunophenotyping of acute leukemia by flow cytometry. *Clin Immunol Newsletter* 1993;13:53-60.
378. Wormsly SB, Varki NM. Immunophenotypic characterization of chronic lymphoproliferative disorders. *Clin Immunol Newsletter* 1993;13:60-3.

-
379. Carbone A, De Re V, Gloghini A, Volpe R, Tavian M, Tirelli U, et al. Immunoglobulin and T cell receptor gene rearrangements and in situ immunophenotyping in lymphoproliferative disorders. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;414:223-30.
380. Weiss LM, Spagnolo DV. Assessment of clonality in lymphoid proliferations. *Am J Pathol* 1993;142:1679-82.
381. Bodeutsch C, de Wilde PC, Kater L, van den Hoogen FH, Hene RJ, van Houwelingen JC, et al. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. *J Clin Pathol* 1993;46:123-8.
382. Yamamoto K, Masuko K, Takahashi S, Ikeda Y, Kato T, Mizushima Y, et al. Accumulation of distinct T cell clonotypes in human solid tumors. *J Immunol* 1995;154:1804-9.
383. Theofilopoulos AN, Balderas RS, Baccala R, Kono DH. T-cell receptor genes in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 33-46.
384. Diss TC, Peng H, Wotherspoon AC, Isaacson PG, Pan L. Detection of monoclonality in low-grade B-cell lymphomas using the polymerase chain reaction is dependent on primer selection and lymphoma type. *J Pathol* 1992;169:291-5.
385. Speight PM, Jordan R, Colloby P, Nandha H, Pringle JH. Early detection of lymphomas in Sjogren's syndrome by in situ hybridisation for kappa and lambda light chain mRNA in labial salivary glands. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30:244-7.

-
386. Farace F, Orlanducci F, Dietrich PY, Gaudin C, Angevin E, Courtier MH, et al. T cell repertoire in patients with B chronic lymphocytic leukemia. Evidence for multiple in vivo T cell clonal expansions. *J Immunol* 1994;153:4281-90.
387. Xerri L, Mathoulin MP, Birg F, Bouabdallah R, Stoppa AM, Hassoun J. Heterogeneity of rearranged T-cell receptor V-alpha and V-beta transcripts in tumor-infiltrating lymphocytes from Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1994;101:76-80.
388. Yumoto N, Araki A, Sumida T, Saito T, Taniguchi M, Mikata A. Restricted V beta gene usage of tumour-infiltrating T lymphocytes in primary gastric malignant B-cell lymphoma. *Virchows Arch* 1995;426:11-8.
389. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade-B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-4.
390. Choi YW, Kotzin B, Herron L, Callahan J, Marrack P, Kappler J. Interaction of *Staphylococcus aureus* toxin superantigens with human T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8941-5.
391. Gold DP. TCR V gene usage in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1994;6:907-12.
392. Navarrete C, Bottazzo GF. In search of TCR restriction in autoreactive T cell in human autoimmunity: why is it so elusive? *Clin Exp Immunol* 1993;91:189-92.
393. Sumida T, Yonaha F, Maeda T, Tanabe E, Koike T, Tomioka H, Yoshida S. T cell receptor repertoire of infiltrating T cells in lips of Sjögren's syndrome patients. *J Clin Invest* 1992; 89: 681-5.
394. Smith MD, Lamour A, Boylston A, Lancaster FC, Pennec YL, Van Agthoven A, et al. Selective expression of V beta families by T cells in the blood and salivary

-
- gland infiltrate of patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1832-7.
395. Legras F, Martin T, Knapp AM, Pasquali JL. Infiltrating T cells from patients with primary Sjögren's syndrome express restricted or unrestricted T cell receptor V beta regions depending on the stage of the disease. *Eur J Immunol* 1994; 24: 181-5.
396. Sensi M, Parmiani G. Analysis of TCR usage in human a new tool for assessing, tumor-specific immune responses. *Immunol Today* 1995;16:588-95.
397. Stewart A, Bleukinsopp PT, Henry K. Bilateral parotid MALT lymphoma and Sjögren's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1988;32:318-22.
398. Kaltreider HB, Talal N. Bilateral parotid gland enlargement and hyperlipoproteinemia. *JAMA* 1969; 210: 2067-70.
399. Goldman JA, Julian EH. Pseudo-Sjogren syndrome with hyperlipoproteinemia. *JAMA* 1977;237:1582-4.
400. Robinson CP, Yamachika S, Alford CE, et al. Elevated levels of cysteine protease activity in saliva and salivary glands of the nonobese diabetic (NOD) mouse model for Sjogren syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5767-71.
401. Ramos-Remus C, Suarez-Almazor M, Russell AS. Low tear production in patients with diabetes mellitus is not due to Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 375-80.
402. Binder A, Maddison PJ, Skinner P, Kurtz A, Isenberg DA. Sjogren's syndrome: association with type-1 diabetes mellitus. *Br J Rheumatol* 1989;28:518-20.
403. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjogren's syndrome. *Rheumatology Oxford* 2006;45:481-4. Epub 2005 Nov 22.

-
404. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:3890-7.
405. Ramos- Casals M, Brito-Zerón P, Sisó A, Vargas A, Ros E, Bove A, Berenguer R, Plaza J, Benavent J, Font J. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol* 2007 Apr; 34 (4):754-61.
406. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1262-9
407. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome. A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:796-803.
408. Swanson CA, Levy JA, Morrow WJ. Effect low dietary lipid on the development of Sjögren's syndrome and haematological abnormalities in (NZB x NZW) F1 mice. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:765-70.
409. Davidson MH. Management of dyslipidemia in patients with complicated metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:22E-25E.
410. Gurevich VS, Shovman O, Slutzky L, Meroni PL, Shoenfeld Y. Statins and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2005;4:123-9.
411. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015-21.

-
412. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8-17.
413. Vitali C, Bombardieri S, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European community. *Arthritis and Rheumatism*. 1993; 36: 340-347.
414. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2223-31.
415. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1462-536.
416. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, Zeiger LS, Talal N. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA*. 1971 Jun 28;216(13):2109-16.
417. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Path*. 1968; 21: 656-660.

-
418. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical Correlates of White Matter Findings on Cranial Magnetic Resonance Imaging of 3301 Elderly People The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1274-82.
419. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306.
420. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, JR., Jansen-McWilliams et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408-415.
421. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Hallet DC. Natural history of hypercholesterolemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26:2137-2143.
422. Mikdashi J, Handwerker B, Langenberg P, Miller M, Kittner S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 2007;38:281-5.
423. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *NEJM* 2003; 349: 2399-406.
424. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93:513-519.

-
425. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, De Faire U et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001;104:1887-93.
426. Rahman P, Urowitz MB, Gladman DD, Bruce IN, Genest J, JR. Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26:2363-8.
427. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Sep; 71 (5):291-302.
428. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* 2000; 9:170-75.
429. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3159-67
430. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciano A, Luque M, De la Cruz-Troca JJ, et al. Hipertensión Magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens* 2002; 20: 2157-64.
431. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
432. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: Framingham Study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335-46.

-
433. National high blood pressure education program working group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in the elderly. *Hypertension* 1994; 23: 2175-85.
434. Sagie A, Larson MG, Levy D. The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Eng J Med* 1993; 329: 1912-7.
435. Kannel WB, Wolf PA, Verter MS, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1970;214:301-310.
436. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
437. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
438. Sierra C, De la Sierra A. Hipertensión arterial: factor de riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 1999; 16: 52-61.
439. Pantoni L, García JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 1995;26:1293-1301.
440. Belza MJ, Quiroga J, Beland F, Zunzunegui MV. La hipertensión en las personas ancianas: prevalencia, conocimiento, tratamiento y control. *Aten. Primaria* 1997; 19:367-71.
441. Suárez C, Del Arco C, Sáez T, Blanco F, Ruiz JM, Alonso M, et al. Monitorización ambulatoria de la presión arterial en ancianos. Estudio EPICARDIAN. *Rev Esp Cardiol.* 1998; 51: 965-71.

-
442. del Barrio JL, Medrano MJ, Arce A et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en poblaciones españolas de 70 años y más en estudios puerta a puerta de enfermedades neurológicas. *Neurología* 2007; 22(3):138-146.
443. Estudio de prevalencia de diabetes mellitus y factores de riesgo cardiovascular. Estudio PREDIMERC 2007. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
444. Humphreys-Beher MG, Hu Y, Nakagawa Y, Wang PL, Purushotham KR. Utilization of the non-obese diabetic (NOD) mouse as an animal model for the study of secondary Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 1994;350:631-6.
445. Humphreys-Beher MG, Brayer J, Cha S, Nagashima H, Diggs S, Peck AB. Immunogenetics of autoimmune exocrinopathy in the nod mouse: more than meets the eye. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(Pt B):999-1007.
446. van Blokland SC, Versnel MA. Pathogenesis of Sjogren's syndrome: characteristics of different mouse models for autoimmune exocrinopathy. *Clin Immunol.* 2002;103:111-24.
447. Robinson CP, Yamachika S, Bounous DI, et al. A novel NOD-derived murine model of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1998;41:150-6.
448. Simon D Tran, Shohta Kodama, Beatrijs M Lodde y col. Reversal of Sjögren's-like syndrome in non-obese diabetic mice. *Ann. Rheum. Dis* 2007; 66:812-814.
449. Jain S. Dry eyes in diabetes. *Diabetes Care.* 1998 Aug;21(8):1375.
450. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1264-8.
451. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92(3):281–291.

-
452. Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM, Edgar WM. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35(2):96–103.
453. Shoell M, Hassan M, Miliauskaite A, y col. The oral cavity of elderly patients in diabetes. *Diabetes metabolic* 2007 Apr; 33 Suppl 1:S10-8.
454. Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc.* 2003 Oct; 134 Spec No: 4S-10S.
455. Kao CH, Tsai SC, Sun SS. Scintigraphic evidence of poor salivary function in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001 May; 24(5):952-3.
456. Svenson KL, Lithell H, Hallgren R, Selinus I, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I. Relativity to inflammatory activity. *Arch Intern Med* 1987;147:1912–16.
457. Lakatos J, Harsagyi A. Serum total, HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1988;21:93–6.
458. Rantapaa-Dahlqvist S, Wallberg-Jonsson S, Dahlen G. Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:366–8.
459. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, Myones BL, Skosey JL, Swedler WI. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:172–8.
460. Park YB, Lee SK, Lee WK et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701–4.
461. Vottery R, Saigal R, Singhal N, Gupta BS. Lipid profile in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *J Assoc Physicians India* 2001;49:1188–90.
462. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with

-
- rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum* 2001;44:2761–7.
463. Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol* 2004;31:1746–53.
464. Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int.* 2005 May;25(4):241-5.
465. Jacobsson LT, Turesson C, Hanson RL et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthritis Rheum* 2001;44:1170–6.
466. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50:151-59.
467. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004; 110:399-404.
468. Ilowite NT, Samuel P, Ginzler E, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 859-63.
469. Formiga F, Meco JF, Pinto X, Jacob J, Moga I, Pujol R. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2001; 10:359-63.

-
470. Meyer O. Atherosclerosis and connective tissue diseases. *Joint Bone Spine* 2001;68:564–75.
471. Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2002;41:1095–100.
472. Friedrich C, et al. Management of lipid disorders in rheumatologic diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 1999; 25: 1152-64.
473. Banegas Banegas JR, Villar Álvarez F, Pérez de Andrés C, Jiménez García R, Gil López E, Muñoz García J. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35-64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
474. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug 28.
475. Sachet J, Borba E, Bonfá E, Vinagre C, Silva V, Maranhão R. Chloroquine increases low-density lipoprotein removal from plasma in systemic lupus patients. *Lupus* 2007;16:273-8.
476. Muñoz-Valle J, Vázquez-Del Mercado M, Ruiz-Quezada S, et al. Polymorphism of the beta3-adrenergic receptor and lipid profile in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus treated with chloroquine. *Rheumatol Int* 2003;23:99-103.
477. Borba E, Bonfá E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001;28:780-5.

-
478. Tam L, Gladman D, Hallett D, Rahman P, Urowitz M. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2142-5.
479. Tam L, Li E, Lam C, Tomlinson B. Hydroxychloroquine has no significant effect on lipids and apolipoproteins in Chinese systemic lupus erythematosus patients with mild or inactive disease. *Lupus* 2000;9:413-6.
480. Hodis H, Quismorio FJ, Wickham E, Blankenhorn D. The lipid, lipoprotein, and apolipoprotein effects of hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20:661-5.
481. Rahman P, Gladman D, Urowitz M, Yuen K, Hallett D, Bruce I. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999;26:325-30.
482. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-9.
483. Karimifar M, Gharibdoost F, Akbarian M, et al. Triglyceride and highdensity lipoprotein levels as the markers of disease activity and their association with TNF α and TNF receptor system in systemic lupus erythematosus. *APLAR J Rheumatol* 2007;10: 221-26.
484. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Early vascular benefits of statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6): 540-56.
485. Ferreira GA, Navarro TP, Telles R, Andrade LE, Sato EI. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilatation in patients with lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(10): 1560-5.

-
486. Jury EC, Ehrenstein MR. Statins: immunomodulators for autoimmune rheumatic disease? *Lupus* 2005; 14(3): 192-6.
487. Bruce IN. Cardiovascular disease in lupus patients: should all patients be treated with statins and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19(5): 823-38.
488. Sparrow CP, Burton C, Hernández M, Mundt S, Hassing H, Patel S, et al. Simvastatin has antiinflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(1): 115-21.
489. Schönbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation* 2004; 109(21 Suppl. 1): III18-26.
490. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEniery CM, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(9): 852-8.
491. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(12): 1571-5.
492. Lawman S, Mauri C, Jury EC, Cook HT, Ehrenstein MR. Atorvastatin inhibits autoreactive B cell activation and delays lupus development in NZB/WF1 mice. *J Immunol* 2004; 173(12): 7641-6.
493. Petri M, Kiani A, Post W, Madger L. Lupus Atherosclerosis prevention study (LAPS): a randomized double blind placebo controlled trial of atorvastatin versus placebo. *Arthritis Rheum*; 54(Suppl.): S5–S20.

-
494. McCarey DW, McInnes LB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004; 363(9426): 2015-21.
495. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9):1801-8.
496. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Ridker PM. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009 Apr 30;360(18):1851-61.
497. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
498. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation/NCD/NCS 1999; 2; 31-3.
499. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). The Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002 Nov;28 (5): 364-76.
500. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Institutes of Health, Mayo 2001. NIH Publication 01- 3670. Publicado en *JAMA* 2001; 285 (19):2486-97.

-
501. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Finding From The National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287 (3):356-9.
502. Pereira MA, Jacobs DR, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy Consumption, Obesity , and the insulin resistance syndrome in young adults: The CARDIA study. JAMA 2002; 16:2081-9.
503. Federación Internacional de Diabetes (IDF). Nueva definición mundial del Síndrome Metabólico. Presentado en una conferencia de prensa durante el primer Congreso Internacional sobre “Pre-diabetes” y el Síndrome Metabólico; 2005; Abril 14; Berlín, Alemania.
504. Bouchard C. Genetics and metabolic syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord 1995; 19 (suppl 1): 552-559.
505. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US Adults. Diabetes Care 2004. Oct; 27 (10): 2444-9.
506. Balkau BJ, Vernay M, Mhamdi L, Novak M. The frequency and incidence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome in the French D.E.S.I.R. study, 2002. Comunicación Congreso. The European Association for the Study of Diabetes. Abstract Volume of 38th Annual Meeting A15:37.
507. Leopold Fezeu , Beverley Balkau a, André-Pascal Kengne c,d, Eugéne Sobngwi e, Jean-Claude Mbanya. Metabolic syndrome in a sub-Saharan African setting: Central obesity may be the key determinant. Atherosclerosis 193 (2007) 70–76.

-
508. Gabriel R, Serrano Ríos M, Vega S, Segura A, Horcajo P, Muñiz J, Gómez L, Pladevall M, Parra J, Cabello JB, Soriguer F, Haffner S and the Spanish Insulin Resístanse Study Group. Relationship between visceral adiposity, body size and fat distribution with fasting insulin and proinsulin levels in a population based survey in Spain. *Can J Cardiol* 1997; 13 (Suppl B): 280 B.
509. Goday A, Gabriel R, Ascaso JF, Franch J, Ortega R, Martínez O, Leronés N; DESIRE study. Cardiovascular risk in subjects with high probability of metabolic syndrome and insulin resistance. DESIRE study. *Rev Clin Esp*. 2008 Sep;208(8):377-85.
510. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Alvarez J, Riviriego J, Serrano-Ríos M; [Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. *Med Clin (Barc)*. 2005 Oct 15;125(13):481-6.
511. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med. Clin (Barc)* 2003; 120 (5): 172-4.
512. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002;8 (Suppl. 11): S283-292.
513. Isomma B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lathi K, Nissen M, Taskinene MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.

-
514. Karvounaris, SA; Sidiropoulos, PI; Papadakis, JA; Spanakis, EK; Bertsiias, GK; Kritikos, HD; Ganotakis, ES; Boumpas, DT. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis.* 2006;**66**:28–33.
515. Chung, CP; Oeser, A; Solus, JF; Avalos, I; Gebretsadik, T; Shintani, A; Raggi, P; Sokka, T; Pincus, T; Stein, CM. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;**196**:756–763.
516. Dessein, PH; Tobias, M; Veller, MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;**33**:2425–2432.
517. El Magadmi, M; Ahmad, Y; Turkie, W; Yates, AP; Sheikh, N; Bernstein, RM; Durrington, PN; Laing, I; Bruce, IN. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;**33**:50–56.
518. Chung, CP; Avalos, I; Oeser, A; Gebretsadik, T; Shintani, A; Raggi, P; Michael Stein, C. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis.* 2007;**66**:208–214.
519. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, Hidalgo-Tenorio C, Jáimez L, Martín J, Jiménez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* 2009 Oct;**36**(10):2204-11.

-
520. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes a disease of the innate immune system?. *Diabetología* 1998; 41:1241-8.
521. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective. The contribution of cytokine genotype/ phenotype to thriftiness. *Diabetología* 1999; 42: 1367-74.
522. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. 2000 Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-7.
523. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 1440-4.
524. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracy RP. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50: 2384-9.
525. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, Sokka T, Raggi P, Pincus T, Stein CM. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008 Jul;58(7):2105-12. 165.-
526. Tikiz C, Utuk O. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and statin treatment on inflammatory markers and endothelial functions in patients with longterm rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32:2095-2101.
527. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis.* 1998; 140:199-270.

-
528. Comité español interdisciplinario para la prevención cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. Clin Invest Arterioscler. 2005; 17(1):19-33.
529. International Lipid Information Bureau. The ILIB lipid handbook for clinical practice. Blood lipids and coronary heart disease. 2ª ed. New York: ILIB, 2000.
530. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285:2486-97.
531. Kannel WB, Wolf J. Systolic blood pressure, arterial rigidity and risk of stroke. The Framingham study. JAMA. 1981;245:1225-9.
532. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR. De la ecuación de Framingham a la prevención cardiovascular. Med Clin (Barc). 2003;121:334-6
533. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A, Mancia G, De Leeuw PW, et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. J Hypertens. 2002;20:1973-80.
534. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24:987-1003.
535. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. Rev Esp Salud Pública. 2004;78 435-8.
536. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A on behalf of the APROS Investiagtors. Role of echocardiography in stratifying in

-
- patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Study. *J Hypertens.* 2002;20:1307-14.
537. Schillaci G, De Simone G, Reboldi G, Porcellati C, Devereux RB, Verdecchia P. Change in cardiovascular profile by echocardiography in low-or-medium risk hypertension. *J Hypertens.* 2002;20:1519-25.
538. Gidding SS, McMahan CA, McGill HC et al. PDAY risk score predicts coronary artery calcium in young adults: The CARDIA study. *Circulation* 2004; 110: 790.
539. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA et al. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 2005; 165: 883–890.
540. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Raggi P, Stein CM. Cardiovascular risk scores and the presence of subclinical coronary artery atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(9):562-9.
541. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:924-929.
542. Bruce IN. ‘Not only...but also’: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1492-1502.
543. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus—proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jan;43:7-12.
544. Petri M, Hamper U. Frequency of atherosclerosis detected by carotid duplex in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (Suppl):219.

-
545. Roman MJ, Salmon J, Sobel R. Premature atherosclerosis and myocardial hypertrophy in SLE and antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:S302.
546. Levenson J, Giral P, Razavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15:1263-8.
547. Falaschi F, Ravelli A, Martignoli A, Migliavacca D, Sartori M, Pistorio A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1405-9.
548. Roman MJ, Salmon JE, Sobel R, Lockshin MD, Sammaritano L, Schwartz JE, et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Cardiology.* 2001; 87:663-6.
549. Ahmad Y, Schelmerdine J., Bodill H., Lunt M. y col. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype. *Rheumatology* 2007; 46:983-988.
550. Zhang CY, Lu LJ, Li FH, Li HL, Gu YY, Chen SL, Bao CD. Evaluation of risk factors that contribute to high prevalence of premature atherosclerosis in Chinese premenopausal systemic lupus erythematosus patients. *J Clin Rheumatol.* 2009 Apr; 15(3):111-6.
551. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation* 2001; 16:1887-93.
552. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari P F, Puato M, Ghirardello G, Gilburd B, Corbanese S, Patnaik M, Zampieri S, Peter J B, Favaretto E, Iaccarino L, Sherer

-
- Y, Todesco S, paulette P. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1071–1077.
553. Souza AW, Hatta FS, Miranda F Jr, Sato EI. Atherosclerotic plaque in carotid arteries in systemic lupus erythematosus: frequency and associated risk factors. *Sao Paulo Med J*. 2005 May 2;123(3):137-42
554. Beltrán J. Aterosclerosis subclínica en la artritis reumatoide. Técnicas no invasivas de detección. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2005; 6:64-71.
555. González-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82:407-413.
556. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:1489-1497.
557. Young-Beom P, Chul-Woo A, Hyon KC. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum*. 2002; 46:1714-1719.
558. Alkaabi JK, Ho M, Levison R. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology*. 2003;42:292-297.
559. Salonen, J.T. & R. Salonen. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3 Suppl): II-56–65.
560. Gariépy J, Massonneau M, Levenson J, et al. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hypertension. *Groupe de Prevention Cardio-vasculaire en Medecine du Travail*. *Hypertension* 1993; 22: 111–118.

-
561. Bots, M.L., Hofman A, De Bruyn, et al. Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery: the Rotterdam Elderly Study. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 64–69.
562. Gariépy J, Simon A, Massonneau M. , et al..Wall thickening of carotid and femoral arteries in males subjects with isolated hypercholesterolemia. PCVMETRA Group. *Prevention Cardio-Vasculaire en Medecine du Travail. Atherosclerosis* 1995;13: 141–151.
563. Gnasso A, Irace C. , Mattioli M. , et al.. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors. *Atherosclerosis* 1996;119: 7–15.
564. Crouse JR, U. Goldbourn, Evans G., et al.. Risk factors and segmentspecific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Stroke.* 1996; 27: 69–75.
565. O’Leary D.H., Polak J. F, Kronmal R. A, et al. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Stroke* 1996;27: 224–231.
566. Bonithon-Kopp C., Touboul P.J, Berr C., et al.. Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years: the EVA Study. *Stroke* 1996; 27: 654–660.
567. Gariépy J., Simon A. Massonneau M., et al.. Echographic assessment of carotid and femoral arterial structure in men with essential hypertension. Group PCVMETRA. *Am. J. Hypertens* 1996; 9: 126–136.
568. O’Leary D.H., Polak J. F, Kronmal R. A., et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 14–22.

-
569. Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC Study. *Stroke*. 2001; 32:1721-4.
570. Pockley AG, Wu R, Lemne C, Kiessling R, de Faire U, Frostegard J. Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease. *Hypertension* 2000; 36: 303-7.
571. Matsuura E, Kobayashi K, Koike T, Shoenfeld Y. Autoantibody-mediated atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 348-53
572. Shoenfeld Y, Wu R, Dearing LD, Matsuura E. Are anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies pathogenic or protective? *Circulation* 2004; 110: 2552-8.
573. George J, Meroni PL, Gilburd B, Raschi E, Harats D, Shoenfeld Y. Anti-endothelial cell antibodies in patients with coronary atherosclerosis. *Immunol Lett* 2000; 73: 23-7.
574. Praprotnik S, Blank M, Meroni PL, Rozman B, Eldor A, Shoenfeld Y. Classification of anti-endothelial cell antibodies into antibodies against microvascular and macrovascular endothelial cells: the pathogenic and diagnostic implications [review]. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1484-94.
575. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 361-403.
576. Gerli R, Bertotto A, Agea E, Lanfrancone L, Cernetti C, Spinozzi F, et al. Basis for defective proliferation of peripheral blood T cells to the anti-CD2 antibodies in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1990; 86: 1870-7.
577. Gerli R, Caligaris-Cappio F, Bistoni O, Bertero MT, Giacomelli R, Falini B. Soluble CD30 in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 389-90.

-
578. Rachapalli SM, Kiely PD, Bourke BE. Prevalence of abnormal ankle brachial index in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2009 May;28(5):587-90.
579. Lavrencic A, Kosmina B, Keber I, Videcnik V and Keber D. Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia, *Heart* 76 (1996), pp. 321–325
580. Kuller L, Longstreth WT Jr, Arnold AM, Bernick C, Bryan RN, Beauchamp NJ Jr; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. White matter hyperintensity of cranial magnetic resonance imaging: a predictor of stroke. *Stroke*. 2004;35(8):1821-5.
581. Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ. Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology*. 2005;237:251-7.
582. Ovbiagele B, Saver JL. Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Current concepts and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(2-3):83-90.
583. De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. A followup study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol*. 1999;46(6):827–33.
584. Van Swieten JC, Kapelle LJ, Algra A, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn J. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Ann Neurol*. 1992; 32: 177–183.
585. Junqué C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, Jódar M, Ribas JC, Viñas J, Capdevila A, Martí-Vilalta JL. Leukoaraiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Arch Neurol*. 1990; 47: 151–156.

-
586. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Lytwyn H, Blematl B, Niederkorn K, Niederkorn K, Horner S, Payer F, Freidl W. Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. *Arch Neurol.* 1991; 48: 417–420.
587. Van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MMA, Peeck BM, Ramos LMP, van Latum JC, van Gijn J. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol.* 1991; 30: 825–830.
588. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol.* 1993; 50: 818–824.
589. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JHW, van Harskamp F, Tanghe HL, de Jong PT, van Gijn J. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1994; 44: 1246–1252.
590. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2003 May;34(5):1126-9.
591. Hopkins RO, Beck CJ, Burnett DL, et al. Prevalence of white matter hyperintensities in a young healthy population. *J Neuroimaging* 2006; 16:243–251.
592. Wen W, Sachdev PS. The topography of white matter hyperintensities on brain MRI in 60- to 64-year-old individuals. *Neuroimage* 2004; 22:144–154.

-
593. Wen W, Sachdev PS, Li JJ, et al. White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44–48. *Human Brain Mapping* 2009 Apr;30(4):1155-67.
594. Hachulla E, Michon-Pasturel U, Leys D, Pruvo JP, Queyrel V, Masy E, Arvieux J, Caron C, Brevet-Coupé F, Hatron PY, Devulder B. Cerebral magnetic resonance imaging in patients with or without antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1998;7(2):124-31.
595. Rovaris M, Viti B, Ciboddo G, Gerevini S, Capra R, Iannucci G, Comi G, Filippi M, Brain involvement in systemic immune mediated diseases: magnetic resonance and magnetisation transfer imaging study.. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Feb;68(2):170-7.
596. Alexander EL, Beall SS, Gordon B, Selnes OA, Yannakakis GD, Patronas N, Provost TT, McFarland HF. Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med*. 1988 Jun;108(6):815-23.
597. Pierot L, Sauve C, Leger JM, Martin N, Koeger AC, Wechsler B, Chiras J. Asymptomatic cerebral involvement in Sjögren's syndrome: MRI findings of 15 cases. *Neuroradiology*. 1993;35(5):378-80.
598. Tajima Y, Mito Y, Owada Y, Tsukishima E, Moriwaka F, Tashiro K. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Intern Med*. 1997 Oct;36(10):690-3
599. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, Tola MR, Caniatti L, Tugnoli V, Colamussi P, Trotta F. Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol*. 1999;18(4):299-303.

-
600. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, Léger JM, Piette JC, Delattre JY. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *Neurol.* 2001 Jul;248(7):577-84.
601. Mataró M, Escudero D, Ariza M, Sánchez-Ojanguren J, Latorre P, Junqué C, Mercader JM. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *J Neurol.* 2003 Sep;250(9):1070-6.
602. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004 Sep;83(5):280-91.
603. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke.* 1986;17:1090-7.
604. Morgen K, McFarland H, Pillemer S. Central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34:623-30.
605. McCarty-Farid GA. Antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5: 596-603.
606. Asherson RA, Fei HM, Staub HL, Khamashta MA, Hughes GR, Fox RI. Antiphospholipid antibodies and HLA associations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992;51:495-8.
607. Pennec YL, Magadur G, Jouquan J, Youinou P. Serial measurements of anticardiolipin antibodies in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:165-7.

-
608. Cervera R, Garcia-Carrasco M, Font J, Ramos M, Reverter JC, Munoz FJ, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:361-5.
609. Jedryka-Goral A, Jagiello P, D'Cruz DP, Maldykowa H, Khamashta MA, Hughes GR, et al. Isotype profile and clinical relevance of anticardiolipin antibodies in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992;51:889-91.
610. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:766-71.
611. Katayama M, Kohriyama K, Kirizuka K, Nishizaki H, Fuji H, Tanji Y. Sjogren's syndrome complicated with autoimmune hepatitis and antiphospholipid antibody syndrome. *Intern Med* 2000;39:73-6.
612. Belin C, Moroni C, Caillat-Vigneron N, Debray M, Baudin M, Dumas JL, et al. Central nervous system involvement in Sjogren's syndrome: evidence from neuropsychological testing and HMPAO-SPECT. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:598-604.
613. Font J, Ramos-Casals M, Cervera R, Bosch X, Mirapeix E, García-Carrasco M, Morlà RM, Ingelmo M. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Br J Rheumatol*. 1998 Dec;37(12):1287-91.
614. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Cervera R, Ingelmo M, Khamashta MA, Revert L, Hughes GR, Urbano-Márquez A. Anti-myeloperoxidase autoantibodies in patients with necrotizing glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kidney Dis*. 1992 Sep;20(3):231-9.

-
615. Kamachi M, Migita K, Tominaga M, Ichinose Y, Nakamura H, Origuchi T, Urayama S, Hida A, Kawakami A, Kawabe Y, Taguchi T, Eguchi K. Sjögren's syndrome complicated by MPO-ANCA positive crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Apr;14(4):1033-4.
616. Böttinger EP, Niles JL, Collins AB, McCluskey RT, Arnaout MA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis presenting as Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1992 Nov;35(11):1373-6
617. Handbook of multiple sclerosis.3d. New York:Stuart D. Cook, Marcel Dekker, Inc.;2001.
618. Vrethem M, Ernerudh J, Lindström F, Skogh T. Immunoglobulins within the central nervous system in primary Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci*. 1990; 100:186-92.
619. Webster JR, Fancy HF. Systemic lupus erythematosus: report of a case with acute myocardial infarction as the presenting syndrome. *Dis Chest* 1963; 44: 210-12.
620. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *AM J Med* 1976; 60: 221-25.
621. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 141-50.
622. Manzi S, Meilahn EN, Rairie HE et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408-15
623. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in a women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338-46

-
624. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-1995. *J Rheumatology* 2004; 31:713-19.
625. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2331-337
626. Fischer LM, Schlienger EG, Matter C, Jick H., Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 198-200.
627. Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2774-782.
628. Fauchais AL, Lambert M, Launay D, Michon-Pasturel U, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's Syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 74 patients. *Lupus* 2004;13:245
629. Cervera R, Garcia-Carrasco M, Font J et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 361-65.
630. Jedryka-Goral A, Jagiello P, D'Cruz DP, et al. Isotype profile and clinical relevance of anticardiolipin antibodies in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 889-991.
631. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Feb;36(4):246-55.

-
632. Haga HJ, Jacobsen EM, Peen E. Incidence of thromboembolic events in patients with primary Sjogren's syndrome. *Scandinavian journal of Rheumatology* 2008; 37: 127-129.
633. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med* 1975;58:243-264.
634. Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21:1264-1267
635. MacGregor AJ, DhillonVB, Binder A, Forte CA, Knight BC, Betteridge DJ et al. Fasting lipids and anticardiolipin antibodies as risk factors for vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:152-155.
636. Ettinger WH, Goldberg AP, Applebaum-Bowden D, Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med* 1987; 83:503-508.
637. Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, Ros E. Carotid ultrasound in the assessment of preclinical atherosclerosis. Distribution of intima-media thickness values and plaque frequency in a Spanish community cohort. *Med Clin (Barc)*. 2005 Dec 3;125(20):770-4.
