



**Universidad de Granada**

**Facultad de Medicina. Departamento de Medicina**

***FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR Y  
ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA  
EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE SJÖGREN  
PRIMARIO***

**Isabel Sánchez Berná**

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Isabel Sánchez Berná  
ISBN: 978-84-9163-717-2  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/48950>

Editor: Editorial de la Universidad de Granada

Autor: Isabel Sánchez Berná

**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y  
ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN  
PRIMARIO**

**Tesis presentada para optar al Grado de Doctora en Medicina por la  
Lda. Isabel Sánchez Berná.**

Dr. D. Juan Jiménez Alonso, Jefe de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Granada, Coordinador de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Complejo Hospitalario Granada, y Catedrático de la Universidad de Granada.

**CERTIFICA:**

Que Dña. ISABEL SÁNCHEZ BERNÁ, licenciada en Medicina, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado “Factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en pacientes con síndrome de Sjögren primario”, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctora en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

En Granada, a 18 de septiembre de 2017



Fdo. Dr. D. Juan Jiménez Alonso.

# **FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

**Tesis presentada para optar al Grado de Doctora en Medicina por la  
Lda. Isabel Sánchez Berná.**

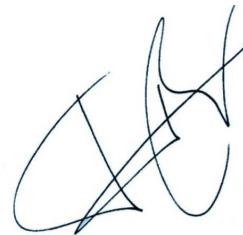
Dr. D. Jose Mario Sabio Sánchez, Facultativo Especialista de Análisis Clínicos y Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas) del Complejo Hospitalario Granada.

CERTIFICA:

Que Dña. ISABEL SÁNCHEZ BERNÁ, licenciada en Medicina, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado “Factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en pacientes con síndrome de Sjögren primario”, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctora en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

En Granada, a 18 de septiembre de 2017



Fdo. Dr. D. Jose Mario Sabio Sánchez.



El doctorando / The *doctoral candidate* [ **Isabel Sánchez Berná** ] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [ **Dr. D. Juan Francisco Jiménez Alonso y Dr. D. Jose Mario Sabio Sánchez** ]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

*Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.*

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, 18 de septiembre de 2017

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:



Firma / Signed



Firma / Signed





## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a nuestros pacientes que tanto nos enseñan cuando les estamos ayudando... Responsables de nuestros mayores desvelos y nuestras mejores gratificaciones. Compañeros inseparables de nuestro día a día profesional, sin los cuales la Medicina y sus avances no tendrían cabida.

Gracias a Mario, por enseñarme tantas cosas de Medicina y de la vida. Compañero de este proyecto que comenzamos a ilusionar en el verano de hace ya 9 años. Principal responsable de enseñanzas y vivencias que marcarán esta importante etapa de mi vida.

Gracias a Juan, para el que no tengo más que palabras de gratitud. Médico y maestro. Maestro y médico. Motor y a la vez timón de la etapa de formación que he vivido en Granada, disfrutándolo primero como Profesor y después como Jefe y compañero. Importante determinante en mi forma de afrontar la Medicina y, sin duda, de mi amor por ella. Gracias.

Gracias a Nuria, amiga y referente médico. Apoyo constante en lo profesional y en lo personal. Pieza esencial en mi estancia laboral en Granada. Espero que sigas siendo también pieza clave el resto de mi vida.

Gracias al resto del equipo médico la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, Mónica y Jose, por vuestros consejos. Gracias a Ana, alma de la Unidad y elemento de unión y continuidad en el equipo, gracias por tener siempre tiempo para escuchar y darme palabras de ánimo. Gracias también al Laboratorio de Autoinmunidad, con Laura como pieza esencial, sin el cual esta Unidad no tendría sentido. Gracias a todos por vuestra colaboración altruista con todos los que queremos profundizar en el estudio de este grupo de Enfermedades.

Gracias a Fini, discreta pero constante compañera de numerosas mañanas de trabajo. Relación de apoyo mutuo para seguir caminos paralelos y conseguir nuestros objetivos comunes. Gracias por simplificarme esta etapa.

Gracias al flamante equipo de Enfermería de Medicina Interna del Hospital Virgen de las Nieves, por tolerar con el mejor talante y acceder con la mejor predisposición los “atracos matutinos” para colaborar en la realización de los estudios complementarios a nuestros pacientes.

Gracias al resto del equipo de Medicina Interna, profesionales, referentes y amigos. Compañeros de mil y una historias durante 5 años de formación, que tanto me han enseñado y que tanta impronta han dejado en mí.

Gracias a los administrativos de Medicina Interna, Fernando y Paloma (D.E.P.), por su ayuda constante en la búsqueda y recopilación de documentación, sin la cual esta Tesis doctoral no podría haberse completado.

Gracias a Patro por nuestras largas y numerosas conversaciones durante mi último año de Residencia, por enseñarme tu ejemplar modo de afrontar problemas y sonreírle a la vida.

Gracias a mi familia sin los cuales yo no sería y nunca habría conseguido ser lo que soy. A mis padres por enseñarme cómo vivir y cómo organizar una vida alrededor de los hijos, dándome todo a cambio de nada, y mostrándome como el esfuerzo es el mejor camino para obtener la mejor de las recompensas. A mi hermana, compañera de viaje y vivencias, confidente y confesora de deseos y problemas, y responsable de dos de las mayores alegrías de mi vida: mis sobrinos.

Y gracias, sobre todo, a Carlos... Por ser mi mayor apoyo y mi mayor crítico, impulsándome continuamente a alejarme del conformismo y a luchar por ser cada día mejor médico y mejor persona. Gracias por existir.

A todos vosotros... Gracias.

Dedico esta Tesis Doctoral, fruto de tanto trabajo, a mis padres, a mi hermana, a mis sobrinos, capaces de sacarme la mayor de las sonrisas en los momentos de mayor pesar, y sobre todo a Carlos, eje de mi vida sin el cual todo este esfuerzo no tendría ningún sentido.



## ÍNDICE

I. Introducción.	16
1. Reseña histórica del síndrome de Sjögren.	17
2. Epidemiología del síndrome de Sjögren.	17
3. Fisiopatología del síndrome de Sjögren.	19
3.1. Factores genéticos y epigenéticos.	19
3.2. Factores ambientales.	20
3.3. Patogenia.	21
4. Manifestaciones clínicas y pruebas diagnósticas del síndrome de Sjögren.	21
4.1. Afectación glandular.	21
4.2. Afectación extraglandular.	24
4.3. Trastornos inmunológicos.	30
5. Criterios de clasificación del síndrome de Sjögren.	32
6. Índices de actividad y cronicidad del síndrome de Sjögren.	33
6.1. Índices de actividad en el síndrome de Sjögren.	34
6.2. Índices de cronicidad en el síndrome de Sjögren.	34
7. Tratamiento del síndrome de Sjögren.	35
8. Pronóstico del síndrome de Sjögren.	35
8.1. Causas de mortalidad en el síndrome de Sjögren.	36
9. Riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome de Sjögren.	39
9.1. Aterosclerosis en enfermedades inflamatorias sistémicas.	39
9.2. Factores de riesgo cardiovascular tradicionales o clásicos.	40
9.3. Factores de riesgo cardiovascular no tradicionales o emergentes.	42
9.4. Enfermedad cardiovascular subclínica.	47
II. Justificación del estudio.	54
III. Hipótesis y Objetivos.	57
IV. Pacientes y métodos:	59
1. Pacientes.	59
2. Controles.	60
3. Métodos.	60
3.1. Documentos empleados.	60
3.2. Variables analizadas.	61

3.3. Tipo de estudio y duración.	73
3.4. Recogida de datos.	74
3.5. Análisis de datos.	75
V. Resultados:	78
1. Descripción de las características de las pacientes con síndrome de Sjögren primario.	78
1.1. Características demográficas.	78
1.2. Comorbilidad y tratamientos habituales.	78
1.3. Características antropométricas y exploratorias.	80
1.4. Otras características cardiometabólicas.	80
1.5. Características clínicas y analíticas relacionadas con el síndrome de Sjögren primario.	81
2. Descripción de las características de los controles.	85
2.1. Características demográficas.	85
2.2. Comorbilidad y tratamientos habituales.	85
2.3. Características antropométricas y exploratorias.	85
2.4. Otras características cardiometabólicas.	85
3. Resultados del estudio comparativo entre los pacientes con síndrome de Sjögren primario y el grupo control.	87
3.1. Características demográficas.	87
3.2. Comorbilidad y tratamientos habituales.	87
3.3. Características antropométricas y exploratorias.	88
3.4. Otras características cardiometabólicas.	90
4. Resultados del estudio comparativo entre pacientes con síndrome de Sjögren primario con velocidad de onda de pulso normal y aumentada.	94
4.1. Características demográficas.	94
4.2. Comorbilidad y tratamientos habituales.	95
4.3. Características antropométricas y exploratorias.	96
4.4. Otras características cardiometabólicas.	97
4.5. Características clínicas y analíticas relacionadas con el síndrome de Sjögren primario.	100
5. Análisis multivariante entre los pacientes con síndrome de Sjögren primario con velocidad de onda de pulso normal y aumentada.	104

VI. Discusión:	106
1. Descripción de nuestra cohorte de pacientes con síndrome de Sjögren primario.	106
2. Análisis de las diferencias entre pacientes con síndrome de Sjögren primario y controles.	111
3. Análisis de las diferencias entre pacientes con síndrome de Sjögren primario con velocidad de onda de pulso normal y aumentada.	116
VII. Limitaciones del estudio.	122
VIII. Resumen.	125
IX. Conclusiones.	127
X. Glosario de abreviaturas.	129
XI. Bibliografía.	132
XII. Anexos:	159
1. Hoja de Información al Paciente.	159
2. Consentimiento Informado.	161
3. Índice de actividad ESSDAI.	162
4. Índice de cronicidad SSDI.	164
5. Cuaderno de recogida de datos.	165
6. Aprobación del estudio por el Comité Ético Hospitalario.	169
XII. Copia íntegra del trabajo publicado.	171





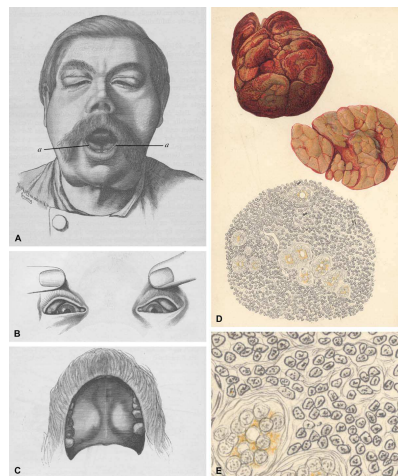
## I.- INTRODUCCIÓN

El **síndrome de Sjögren (SS)** es una enfermedad autoinmune sistémica de curso crónico y lentamente progresivo, caracterizada por la infiltración linfocítica de glándulas exocrinas, principalmente lacrimales y salivares, cuya sintomatología característica es la aparición de xerostomía y xeroftalmia, asociada a una hiperactividad de células B, con producción de autoanticuerpos<sup>1</sup>.

Puede presentarse de forma aislada (**SS primario**, SSp), o bien, con más frecuencia, asociado a otras enfermedades (**SS secundario o asociado**, SSa): enfermedades autoinmunes sistémicas (fundamentalmente lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide o esclerosis sistémica), enfermedades autoinmunes organoespecíficas (fundamentalmente tiroiditis autoinmune, cirrosis biliar primaria, o hepatitis autoinmune), o infecciones virales crónicas (fundamentalmente VHC).

### 1. RESEÑA HISTÓRICA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

En 1882 el doctor Leber presentó en un congreso en Heidelberg (Alemania) tres casos de pacientes con queratitis y sequedad bucal. Una década después, en 1892, el doctor Mikulicz-Radecki, cirujano, publicó el caso de un agricultor de 42 años con inflamación lagrimal y parotídea bilateral, definiéndose desde entonces esta entidad como *enfermedad de Mikulicz* (Figura 1)<sup>2,3</sup>.



*Figura 1. Paciente con enfermedad de Mikulicz. [Imagen tomada de Ihrler et al<sup>3</sup>]*

En 1933 el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren publicó su tesis doctoral titulada “*El conocimiento de la queratoconjuntivitis*”<sup>4</sup>, donde describió un síndrome que afectaba a 19 mujeres postmenopáusicas caracterizado por sequedad ocular y bucal, 13 de las cuales presentaban datos compatibles con artritis reumatoide. Ya en esta publicación, el doctor Sjögren concluye que este síndrome podía ser consecuencia de una patología sistémica.

## **2. EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN**

El SS tiene una distribución universal, aunque se describen algunas diferencias genéticas entre distintos grupos étnicos<sup>5</sup> (*Ver apartado 3. Etiopatogenia*). Al igual que ocurre con la mayoría de las enfermedades autoinmunes, el SS afecta fundamentalmente a mujeres, con una proporción mujer:hombre que oscila entre 9:1 y 20:1, según las series<sup>6,7</sup>, habiéndose descrito en España en una proporción de 13:1 en una serie de 1010 pacientes<sup>8</sup>. Suele debutar en torno a la quinta década de la vida, con una edad media en torno a los 55 años<sup>6</sup>.

En la actualidad se piensa que el SS es probablemente la enfermedad autoinmune más frecuente, aunque como consecuencia de su expresión habitualmente paucisintomática y heterogénea se encuentra muy infradiagnosticada en la población, lo que ha justificado que durante años fuese considerada como una enfermedad muy poco prevalente<sup>1,6</sup>.

La incidencia y la prevalencia del SSp varían dependiendo de las series, incluso dentro de una misma área geográfica<sup>6,7</sup>. Este hecho podría explicarse en parte por la existencia de diferentes criterios clasificatorios propuestos por las distintas Sociedades científicas, lo que dificulta la homogeneización de las poblaciones analizadas (Tabla 1)<sup>7</sup>. Como se explicará más adelante (ver apartado 5. Criterios de clasificación del síndrome de Sjögren), los criterios más empleados en la actualidad son los Criterios de Clasificación del Consenso Americano-Europeo de 2002<sup>9</sup>; en base a los cuales, se han realizado varios estudios epidemiológicos en los que se observa cómo la **prevalencia** en la población general del SSp oscila entre un 0.09% según la serie de Alamanos *et al*<sup>6</sup> y un 0.72% según Kasabakal *et al*<sup>10</sup>. La prevalencia del SSp en la población de edad avanzada es de 5 a 8 veces superior a la de la población general, con datos variables en

función del límite de edad empleado para definir dicha población; de este modo, Haugen *et al* describieron en 2008 una prevalencia de hasta el 1.5-4.4% en pacientes de más de 70 años<sup>11</sup>. En la Tabla 1 se resumen los principales estudios de prevalencia de SSp publicados de acuerdo con los distintos criterios diagnósticos empleados.

**Tabla 1. Resumen de los estudios de prevalencia realizados en SSp de acuerdo con los criterios diagnósticos empleados.** [Tabla adaptada de Patel *et al*<sup>7</sup>]

Autor, año	País	Tamaño muestral (N)	Criterios diagnósticos	Prevalencia % (IC 95%)
Zhang et al, 1995	China	2.066	Copenhague San Diego	0.77 0.34 (0.44-1.25)
Birlik et al, 2009	Turquía	2.835	Europeos AECG	0.35 (0.10-0.45) 0.21 (0.03-0.29)
Kabasakal et al, 2006	Turquía	831	Europeos AECG	0.56 (0.92-2.66) 0.72 (0.33-1.57)
Miyasaka, 1995	Japón	-	-	0.03
Bowman et al, 2004	Reino Unido	548	AECG	0.4 (0.04-1.32)
Thomas et al, 1998	Reino Unido	616	Europeos	2.1 (1.13-2.58)
Haugen et al, 2008	Noruega	13.182 2.864	Europeos	0.22 (0.15-0.32) 1.4 (1.02-1.92)
Dafni et al, 1997	Grecia	837	Europeos	0.6 (0.19-1.39)
Trontzas y Andrianakos, 2005	Grecia	10.647	AECG	0.15 (0.09-0.21)
Alamanos et al, 2006	Grecia	488.435	AECG	0.09 (0.08-0.1)
Anagnostopoulos et al, 2010	Grecia	3.528	AECG	0.23 (0.22-0.75)
Bjerrum, 1997	Dinamarca	499	Europeos Copenhague	0.6 a 2.1 0.2 a 0.8
Jacobsson et al, 1989	Suecia	705	Copenhague	2.7 (1-4.5)

AECG, Grupo de Consenso Americano-Europeo; CI, intervalo de confianza.

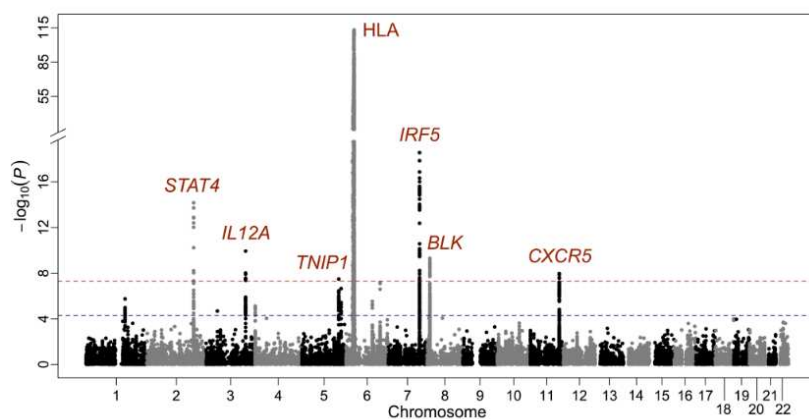
La mayor serie en la que se ha analizado la **incidencia** del SSp usando los Criterios de Clasificación del Consenso Americano-Europeo de 2002 es la de Alamanos *et al* de 2006 donde se describen 5.3 casos nuevos de SSp por cada 100.000 habitantes y año, en una población de 488.435 personas<sup>6</sup>. En otro estudio eslovaco publicado en 2004 en el que se incluyeron 599.895 caucásicos, se encontró una incidencia del 3.9 por cada 100.000 habitantes y año, empleando los Criterios de Clasificación Europeos, previos a los vigentes en la actualidad<sup>12,13</sup>.

### 3. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

#### 3.1. FACTORES GENÉTICOS Y EPIGENÉTICA

Al igual que ocurre con otras enfermedades autoinmunes, existe un mayor riesgo de desarrollar trastornos autoinmunes en familiares de pacientes con SS que en la población general<sup>14</sup>. Pese a ello, existen pocas series publicadas de varios casos de SS en la misma familia<sup>15</sup>, siendo aún más infrecuente entre gemelos homocigotos<sup>16,17</sup>. En una serie publicada por Foster *et al* en 1992 se observó una prevalencia de SS del 4.4% en familiares de primer grado<sup>18</sup>. En cambio, en el estudio de Arnet *et al* de 1989 se objetivó cómo los familiares de un paciente con SS tenían mayor presencia de autoanticuerpos pero no una mayor prevalencia de la enfermedad<sup>19</sup>, hecho que podría orientar sobre la importancia de la epigenética en el desarrollo del SS<sup>20,21</sup>.

Diversos genes se han relacionado con el desarrollo de SS, entre los que destacan (Figura 2)<sup>22</sup>:



**Figura 2. Principales genes asociados al síndrome de Sjögren** [Imagen tomada de Lessard *et al*<sup>22</sup>]

**-Genes del complejo mayor de histocompatibilidad:** son los genes más fuertemente implicados en la patogenia del SS, siendo los alelos más relacionados con su desarrollo HLA-DR y HLA-DQ (fundamentalmente DQA1 y DQB1)<sup>22</sup>, con diferencias entre distintas áreas geográficas y grupos étnicos<sup>5</sup>. En España predomina DRB1\*15, estudiado en pacientes con artritis reumatoide y SSa<sup>23</sup>.

**-Genes no relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad:** existen otros loci no relacionados con el sistema HLA implicados de forma significativa en la patogenia del SS, destacando: IRF5 y TNIP1, ambos relacionados con la inmunidad innata; y BLK, STAT4, IL12A y CXCR5, implicados en la inmunidad adaptativa<sup>22</sup>.

Los **factores epigenéticos**, entre los que destaca la metilación del ADN, la modificación de histonas, y la transcripción de ARN no codificante, juegan un papel esencial en la modulación de la expresión génica. A diferencia del genoma, el epigenoma se altera por factores endógenos (hormonas, etc.) y factores medioambientales (dieta, ejercicio, etc.); igualmente, se ha comprobado cómo con la edad se desarrolla un estado proinflamatorio que puede aumentar el riesgo de desarrollar distintas enfermedades, entre ellas reumáticas<sup>24,25</sup>. En los últimos años existe un interés creciente sobre el papel de la epigenética en el SS, orientado al mejor conocimiento de su patogenia y, como consecuencia, el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas<sup>20,21,26</sup>.

### 3.2. **FACTORES AMBIENTALES**

Se ha propugnado la posible implicación de infecciones virales activas o pasadas en el desarrollo del SS, no tanto por su acción local, sino por su potencial capacidad de alterar la tolerancia inmune. Los virus que con mayor frecuencia se han relacionado con el SS, aunque en ningún caso de forma concluyente<sup>25</sup>, son:

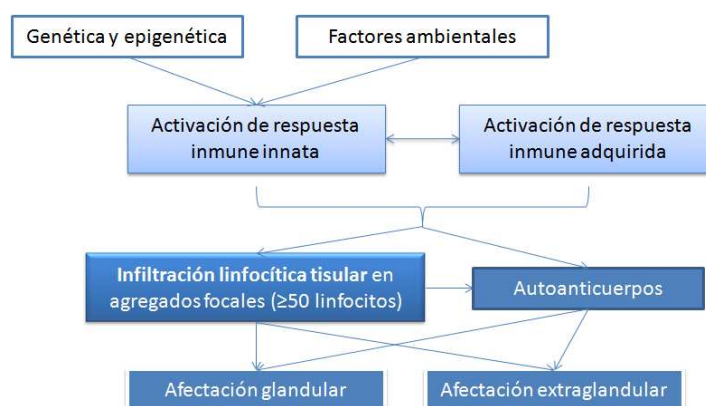
**-Virus de Ebstein-Barr:** como consecuencia de su ciclo vital, tras la primoinfección el virus queda latente en las glándulas salivales, ocasionando reactivaciones periódicas. Este acantonamiento puede inducir una activación crónica y larvada tanto de linfocitos T como de linfocitos B, con producción de autoanticuerpos. Pese a esta hipótesis, y ante la alta prevalencia de la infección por virus de Ebstein-Barr en la población general, los resultados sobre su implicación en el desarrollo del SS han sido contradictorios<sup>27,28</sup>.

**-Virus Coxsackie:** en un estudio publicado en 2004 se identificó ARN de Coxsackie en las biopsias salivales de 7 de 8 pacientes con SSp, sin detectarlo en ninguna de las biopsias de pacientes con SSa ni de controles<sup>29</sup>. Sin embargo, estos resultados no pudieron confirmarse en un estudio posterior<sup>30</sup>.

-*Virus capaces de generar cuadros similares a SS*: el VHC y algunos retrovirus (HTLV-I, VIH) pueden ocasionar un síndrome seco similar al descrito en pacientes con SS, consecuencia de su capacidad de alterar el sistema inmunitario a distintos niveles<sup>31</sup>. Sin embargo, no hay evidencia de su implicación como agentes causales de esta enfermedad.

### 3.3. PATOGENIA

En personas genéticamente predispuestas y con un contexto ambiental favorable, se produce la activación recíproca de los sistemas inmunes innato y adquirido que conlleva una infiltración linfocítica crónica de los tejidos glandulares y extraglandulares. Esta hiperactivación inmunitaria da lugar a la secreción de citocinas (interferón gamma, interleucina-17, interleucina-12, factor de activación de células B, etc.) y a la producción de autoanticuerpos, conllevando todo ello la perpetuación de la lesión y disfunción glandular (Figura 3)<sup>31,32,33</sup>.



*Figura 3. Patogénesis del SS*

## 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

### 4.1. AFECTACIÓN GLANDULAR

Más del 95% de los pacientes con SS presentan sintomatología relacionada con la afectación glandular, siendo las glándulas salivales y lacrimales las más frecuentemente afectadas, aunque también pueden afectarse las glándulas exocrinas de

otras localizaciones: piel dando lugar a xerosis, vía aérea superior provocando tos irritativa, o vagina provocando dispareunia<sup>34</sup>.

#### 4.1.1. AFECTACIÓN OCULAR

La *queratoconjuntivitis seca o xeroftalmía* está causada por la reducción del componente acuoso de la lágrima, y puede manifestarse como sensación de arenilla o cuerpo extraño, irritación ocular, ojo rojo, acúmulo de secreción filamentosas blanquecinas, sensación de fatiga visual, fotofobia, intolerancia a las lentes de contacto, o desarrollo de complicaciones como úlceras corneales o infecciones locales. Las *causas no autoinmunes más frecuentes de sequedad ocular* son: edad avanzada, enfermedades psicósomáticas, menopausia, fármacos, blefaritis crónica, conjuntivitis crónica, uso de lentes de contacto, hipovitaminosis A, síndrome de Steven-Johnson, penfigoide, etc<sup>35</sup>.

De igual modo se puede observar un *engrosamiento de las glándulas lacrimales* en algún momento de la evolución del SS (Imagen 1, tomada de Ihrler *et al*<sup>3</sup>).

Para la objetivación de la xeroftalmía pueden emplearse distintas pruebas diagnósticas, alteradas en hasta el 94% de los pacientes<sup>8</sup>, entre las que destacan:

-*Test de Schirmer*<sup>36</sup>: se coloca una tira de papel de fieltro tipo Whatman nº41 de 5x30mm en el fondo de saco conjuntival inferior, cercano a la comisura palpebral externa, y se mantienen los ojos abiertos durante 5 minutos, tras los cuales se procede a la lectura: se considera normal una humidificación >10 mm y patológica <5 mm. Se distinguen 2 tipos de test de Schirmer en función de si la técnica se realiza sin anestésico (tipo I, de elección) o con él (tipo II).

-*Test de tinción corneal y conjuntival con Rosa de Bengala o fluoresceína*<sup>36</sup>: tras instilar en cada ojo una gota de Rosa de Bengala al 1% o fluoresceína, se cuantifica el grado de queratoconjuntivitis punteada mediante distintas escalas, siendo la más empleada la de Bijsterveld. En ella, se divide la superficie ocular expuesta en tres regiones (conjuntiva nasal, temporal y córnea), y se gradúa la tinción de cada región en función de su densidad de 0 a 3, considerándose como patológica una puntuación  $\geq 4$ .

#### 4.1.2. AFECTACIÓN ORAL

La *xerostomía* es consecuencia de la hipofunción salival crónica. Este problema puede manifestarse directamente como sequedad oral, o aquejarse como disgeusia, disfagia, intolerancia a las prótesis dentales, dificultad para hablar continuamente durante periodos largos, etc. Las complicaciones relacionadas con la xerostomía crónica son fundamentalmente infecciosas: caries (presente en el 65% de los pacientes)<sup>37</sup>, candidiasis oral (presente, en alguna de sus formas de manifestación, en >80% de los pacientes)<sup>38</sup> o infecciones bacterianas de la cavidad oral<sup>39</sup>. Existen múltiples *causas no autoinmunes de sequedad oral*, que debemos de descartar antes del diagnóstico de SS ante la presencia de estos síntomas: fármacos, enfermedades psicósomáticas, enfermedades granulomatosas, enfermedades por depósito, enfermedad de injerto contra huésped, diabetes mellitus, irradiación o cirugía de cabeza o cuello, etc<sup>35</sup>.

De igual modo se puede evidenciar en hasta el 44% de los pacientes con SS una *tumefacción de las glándulas salivales*, crónica o episódica<sup>3,6,40</sup> (Imagen 1, tomada de Ihrler *et al*<sup>3</sup>).

Las pruebas diagnósticas disponibles para objetivar la afectación de las glándulas salivales están alteradas en el 76% de los pacientes con SS<sup>8</sup>, destacando:

**-Gammagrafía parotídea:** estando el paciente en la gammacámara se administra tecnecio 99m (<sup>99m</sup>Tc) intravenoso. Cuando ha transcurrido la mitad del procedimiento, se administran unas gotas de una sustancia ácida (habitualmente jugo de limón) para estimular la secreción salival, lo que permite obtener imágenes sobre la funcionalidad glandular. Para su interpretación se emplean los criterios de Schall de 1971<sup>41</sup>, considerándose una función glandular patológica cuando existe un retraso marcado en la incorporación y/o mala concentración del <sup>99m</sup>Tc tras el estímulo (grado 2 o superior de la clasificación).

**-Sialografía parotídea:** se considera patológica cuando se observan sialectasias sin signos de obstrucción de los ductus.

**-Flujo salival no estimulado:** alterado cuando es inferior a 1.5mL tras 15 minutos.

-Pruebas de imagen: *ecografía de glándulas salivares*, o *RMN parotídea*.



**-Biopsia de glándula salival menor:** no existe un consenso internacional sobre cuándo realizar una biopsia salival para el diagnóstico del SS, reservándose habitualmente para pacientes con alta sospecha clínica y seronegatividad, o para aquellos en los que se sospecha la existencia de otra enfermedad que simule SS. Según un estudio realizado por Caporali *et al*<sup>42</sup>, la realización de la biopsia de glándula salival fue patológica en 24.5% de los casos analizados, siendo este dato esencial para el cumplimiento de los Criterios de Clasificación del SS en el 41% de los pacientes diagnosticados; estos datos difieren sustancialmente de los aportados por Ramos-Casals *et al*<sup>8</sup>, que describe biopsias alteradas en hasta el 79% de los pacientes, variabilidad que puede justificarse por la influencia de la experiencia del patólogo en la interpretación de la biopsia.

La biopsia se realiza tomando una muestra macroscópicamente normal del labio inferior, siendo necesario que contenga al menos 4 lóbulos de tejido glandular. Aplicando la clasificación de Chisholm-Mason, el hallazgo característico del SS es la existencia de agregados o focos linfocitarios (definidos como la existencia de  $\geq 50$  linfocitos por cada  $4\text{mm}^2$ ) que se extienden desde alrededor de los conductos al resto del lóbulo, sin alterar la arquitectura glandular normal<sup>43</sup>. La atrofia del parénquima y la fibrosis son datos muy frecuentes en pacientes sanos, fundamentalmente en relación con la edad, motivo por el que no se emplean en el diagnóstico del SS.

## 4.2. AFECTACIÓN EXTRAGLANDULAR

### 4.2.1. AFECTACIÓN GENERAL

En los pacientes con SS se describen manifestaciones sistémicas muy diversas, que engloban *fiebre, fatiga, insomnio y cefalea*<sup>44</sup>. La fiebre, presente hasta en el 40% de los pacientes con SS, suele ser intermitente, muy bien tolerada y no asocia ninguna otra sintomatología ni alteraciones analíticas<sup>45</sup>.

### 4.2.2. AFECTACIÓN CUTÁNEA

La afectación cutánea es la afectación extraglandular más característica del SSp, existente en el 16% de los pacientes<sup>46</sup>. La manifestación más frecuente es la *vasculitis cutánea* (10%), que suele ser de pequeño vaso, leucocitoclástica, y relacionarse con

crioglobulinemia o más infrecuentemente con urticaria-vasculitis, manifestándose como púrpura palpable habitualmente en miembros inferiores<sup>46</sup>. La aparición de vasculitis cutánea en el SSp se relaciona con mayor riesgo de desarrollar linfoma y mayor mortalidad<sup>40</sup>.

Entre los fenómenos cutáneos no vasculíticos que pueden observarse en los pacientes con SSp destacan por orden de frecuencia: *xerosis*, como consecuencia de la afectación de las glándulas exocrinas cutáneas; *eritema anular*, que son lesiones policíclicas y geográficas, fotosensibles, similares a las del lupus eritematoso cutáneo subagudo, asociadas a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA; *eritema nodoso*; y *lívedo reticularis*, entre otras más infrecuentes<sup>46</sup>.

#### 4.2.3. AFECTACIÓN VASCULAR

El *fenómeno de Raynaud*, relacionado habitualmente con la presencia de anticuerpos anti-centrómero, constituye la afectación vascular más frecuente y de curso habitualmente benigno en los pacientes con SSp (13%), siendo ocasionalmente una de las primeras manifestaciones de la enfermedad<sup>47</sup>.

#### 4.2.4. AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

La afectación articular más frecuente es la poliartritis simétrica no erosiva en hasta el 54% de los pacientes con SSp, manifestada como artralgiás y/o artritis (tan solo el 15% de los casos), asociándose con mayor frecuencia a la positividad del factor reumatoide (FR) o anticuerpos anti-péptido C citrulinado (anti-CCP)<sup>8,48</sup>.

Por otra parte, la prevalencia en el SSp de afectación muscular en forma de miositis varía según la serie analizada (del 0 al 9%), fundamentalmente por la escasa correlación existente entre los hallazgos de la biopsia y la clínica<sup>49</sup>.

#### 4.2.5. AFECTACIÓN PULMONAR

Pese que durante años se ha considerado la afectación intersticial la lesión más frecuente en el SS, actualmente se sabe que en estos pacientes predomina la afectación bronquial y bronquiololalveolar (>50% de los pacientes), ocasionando con ello una **neumopatía obstructiva** evidenciada con frecuencia mediante tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) en forma de bronquiectasias, dado su carácter paucisintomático<sup>50</sup>.

La segunda forma pulmonar en frecuencia de los pacientes con SSp es la **enfermedad pulmonar intersticial** o neumonitis intersticial linfocítica (20% de los pacientes), también de curso benigno, y detectada mediante TACAR en forma de opacidades en vidrio deslustrado de bases pulmonares y regiones subpleurales. Reseñar que en las pruebas funcionales respiratorias se detecta en estos pacientes una alteración de la DLCO<sup>50</sup>.

#### 4.2.6. AFECTACIÓN CARDIACA

La afectación cardíaca en el SS es infrecuente, aunque pueden detectarse alteraciones completamente asintomáticas con la ecocardiografía, tales como engrosamiento pericárdico sugerente de **pericarditis** o **disfunción ventricular izquierda**<sup>51,52</sup>. La afectación valvular o la miocarditis son aún más infrecuentes<sup>53</sup>.

Por otra parte, la presencia de anticuerpos anti-Ro, y en menor medida anti-La, en una gestante se asocia a un mayor riesgo de que el feto desarrolle un **bloqueo cardíaco congénito**, como consecuencia de que estos anticuerpos inducen inflamación, calcificación y fibrosis del tejido de conducción cardíaco fetal entre las semanas 16 y 25 de la gestación, siendo el bloqueo auriculoventricular completo la forma más frecuente de presentación y detectando una frecuencia cardíaca fetal ventricular de 50 a 70 latidos por minuto<sup>54,55</sup>.

Finalmente, estudios recientes sugieren que el corazón adulto, clásicamente considerado invulnerable al efecto de los anticuerpos anti-Ro, puede también verse afectado por la presencia de estos autoanticuerpos, siendo la prolongación del intervalo QTc la anomalía más frecuentemente observada en estos pacientes, junto con el

aumento del riesgo de arritmias ventriculares<sup>56,57</sup>. En esta línea, en 2015 Yue comprobó en un modelo animal cómo los anticuerpos anti-Ro inhiben el canal HERG-K (+) condicionando la prolongación del intervalo QTc<sup>58</sup>.

#### 4.2.7. AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL

La *disfagia* es la manifestación gastrointestinal más frecuente en el SSp, fundamentalmente como consecuencia de la xerostomía grave, aunque en algunos pacientes también se asocia a una disfunción motora esofágica similar a la de la esclerosis sistémica<sup>44</sup>. Por otra parte, puede existir una *gastritis crónica atrófica* con anemia megaloblástica asociada, que puede ser perniciosa si se detectan anticuerpos anti-células parietales<sup>44</sup>. Ante la tendencia a asociación existente entre las enfermedades autoinmunes, hay un riesgo 10 veces mayor de enfermedad celiaca en los pacientes con SS que en la población general<sup>59</sup>. Finalmente, como consecuencia de la infiltración inflamatoria de la pared intestinal, pueden aparecer fenómenos de *malabsorción*.

#### 4.2.8. AFECTACIÓN HEPÁTICA Y PANCREÁTICA

Las alteraciones hepáticas más frecuentemente relacionadas con el SSp son: *alteración asintomática del perfil hepático* (7%), detección de anticuerpos antimitocondriales (AMA, 13%) que aumentan el riesgo de desarrollar *cirrosis biliar primaria*, y detección de anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón (anti-LKM) que aumentan el riesgo de desarrollar *hepatitis autoinmune*<sup>60,61</sup>. En todos los pacientes con alteración del perfil hepático y síndrome seco se debe descartar la infección por VHC, dada su capacidad de generar un cuadro clínico similar al del SS<sup>31,44</sup>.

La *alteración asintomática de las pruebas funcionales pancreáticas* es también frecuente en los pacientes con SS (50%), siendo excepcional que aparezcan episodios de pancreatitis aguda o crónica, ante los que debemos descartar la existencia de un síndrome de Mickulicz o de hiper-IgG4<sup>44</sup>.

#### 4.2.9. AFECTACIÓN RENAL

La afectación renal en el SSp se produce en el 5% de los pacientes<sup>8</sup>. En las distintas series publicadas sobre los resultados de biopsias renales realizadas en los pacientes con afectación renal se describe una afectación tubulointersticial en el 59% de las muestras, y afectación glomerular en el 44%, existiendo datos de ambas en algunos pacientes. La *nefritis tubulointersticial* en el SSp engloba el hallazgo de acidosis tubular renal, diabetes insípida nefrogénica, o hipopotasemia sin acidosis tubular renal. Por otra parte, la *glomerulonefritis* en el SSp es, por orden de frecuencia, membranoproliferativa, mensangial o membranosa<sup>34</sup>.

#### 4.2.10. AFECTACIÓN UROLÓGICA

La afectación urológica en forma de *cistitis intersticial* es 20 veces más frecuente en pacientes con SS (4%) que en la población general (0.2%)<sup>62</sup>.

#### 4.2.11. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La afectación del sistema nervioso central en pacientes con SSp es infrecuente (2%). Sus manifestaciones son muy variadas, destacando las *lesiones asintomáticas en sustancia blanca* detectadas mediante TAC o RMN, la *mielopatía*, y la *meningitis aséptica*<sup>8</sup>.

La *afectación de pares craneales* más frecuente en el SS es la neuralgia del trigémino, detectada en hasta el 17% de los casos, siendo bastante menos común la neuropatía craneal múltiple<sup>63</sup>.

#### 4.2.12. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

La neuropatía periférica se detecta en el 11% de los pacientes con SSp. Su presentación clínica suele ser insidiosa y se diagnostica gracias a los hallazgos electromiográficos, siendo las formas de presentación más frecuentes la *polineuropatía mixta* de predominio sensitivo, simétrica, distal y afectando predominantemente los

miembros inferiores; la *ganglionopatía o neuronopatía sensitiva atáxica* secundaria a la afectación de cordones posteriores; y la *mononeuritis múltiple* de predominio motor y ocasional naturaleza vasculítica<sup>8</sup>.

#### 4.2.13. AFECTACIÓN TIROIDEA

Se ha descrito que hasta un tercio de los pacientes con SSp presentan disfunción tiroidea, bien *hipertiroidismo* o bien *hipotiroidismo*, sin que ello suponga una prevalencia significativamente superior a la de la población general<sup>64</sup>. Por otra parte, como ya hemos comentado, existe un mayor riesgo de desarrollar otros trastornos de base autoinmune en pacientes con alguna enfermedad autoinmune y en sus familiares que en la población general<sup>14</sup>.

#### 4.2.14. AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA

Los trastornos hematológicos más comunes en el SSp son las *citopenias* (44%, fundamentalmente anemia normocítica y leucopenia), el *aumento de la velocidad de sedimentación globular* (VSG, 22-75%) y la *hipergammaglobulinemia*<sup>65,66</sup>.

Una de las complicaciones más relevantes del SS es el desarrollo de *linfoma*, que acontece en un 5% de los pacientes, lo que supone un riesgo 16 veces mayor que el de la población general<sup>67</sup>, aunque en series más antiguas se describe un riesgo 44 veces mayor<sup>68</sup>. Habitualmente se trata de linfomas B de grado bajo-intermedio, con localización extranodal (79%, fundamentalmente glándulas salivares (55%), tracto gastrointestinal o tiroides)<sup>34,44</sup>. En distintos estudios se han analizado los factores predictores del desarrollo de linfoma en los pacientes con SSp<sup>44,67</sup>, entre los que destacan: parotidomegalia persistente, adenopatías y esplenomegalia, vasculitis cutánea, detección de inmunoglobulinas monoclonales, crioglobulinemia, e hipocomplementemia.

#### 4.3. TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

Junto a la infiltración linfocítica crónica de tejidos glandulares y extraglandulares, los *autoanticuerpos* desempeñan una función esencial en la patogenia del SS, pudiendo detectarse hasta 17 años antes del desarrollo de la enfermedad clínica<sup>69</sup>, y se asocian más frecuentemente con un debut más precoz de la enfermedad. Se detectan en suero mediante distintas técnicas (fundamentalmente inmunofluorescencia o ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*)), pudiendo sintetizarse a cualquier nivel donde existan infiltrados de linfocitos relacionados con el SS<sup>70</sup>. Existe una gran variedad de autoanticuerpos detectados en pacientes con SS, destacando:

**-Anti-Ro/SSA y anti-La/SSB:** anticuerpos, predominantemente de la subclase IgG1, dirigidos contra antígenos de ribonucleoproteínas, que se sintetizan en el interior nuclear y pasan rápidamente al citoplasma<sup>61</sup>. Con importantes cambios según la serie analizada fundamentalmente en función de la técnica de detección empleada, el anti-Ro/SSA está presente en hasta el 90% de los pacientes con SSp, mientras que anti-La/SSB se detecta hasta en el 50% de los pacientes con SSp<sup>71</sup>. La presencia de anti-Ro y/o anti-La suele asociarse a un debut más precoz de la enfermedad, alteración más marcada de las pruebas objetivas de afectación glandular, y mayor prevalencia de afectación extraglandular<sup>61</sup>. Finalmente, como ya hemos comentado, los anticuerpos anti-Ro y anti-La se relacionan con mayor riesgo de lupus cutáneo neonatal y bloqueo cardíaco congénito<sup>54,55</sup>.

**-Anticuerpos antinucleares (ANAs):** presentes, según las series, en hasta el 94% de los pacientes con SSp<sup>6</sup>. El patrón moteado es el patrón de fluorescencia más típico observado en SS. La detección de un título elevado de ANAs se asocia también a un debut más temprano de la enfermedad así como a un mayor riesgo de afectación extraglandular<sup>61</sup>.

**-FR:** anticuerpos, generalmente IgM, directamente dirigidos contra la fracción constante de la IgG. Su prevalencia, según las distintas series, oscila entre el 48% y el 74% de los pacientes con SSp<sup>8,61</sup>.

**-Crioglobulinas:** inmunoglobulinas caracterizadas por precipitar a temperaturas inferiores a 37°C, fenómeno reversible al aumentar la temperatura. Las manifestaciones

propias del síndrome crioglobulinémico aparecen en sólo la mitad de los pacientes en cuyo suero se detectan crioglobulinas. Las formas más frecuentes en el SSp, al igual que en el resto de trastornos autoinmunes, son la crioglobulinemia mixta tipo III o II. Su prevalencia en pacientes con SSp asciende hasta el 28%<sup>6</sup>. Su presencia suele correlacionarse con un mayor riesgo de desarrollo de linfoma<sup>61</sup> y una mayor mortalidad<sup>72</sup>.

-Otros autoanticuerpos detectados en pacientes con SSp<sup>61</sup>: ***anti-CCP*** presente en hasta el 10% de los pacientes, y relacionado con mayor afectación articular; ***AMA*** detectados en hasta el 13% de los pacientes con SSp, frecuentemente en asociación a cirrosis biliar primaria; ***anticuerpos antimúsculo liso*** (ASMA) presentes en hasta el 62% de los pacientes con SSp, y ***anti-LKM***, ambos relacionados con mayor riesgo de desarrollar hepatitis autoinmune; ***anticuerpos anticentrómero*** (ACA) en hasta el 27% de los pacientes con SSp, con mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud y telangiectasias; ***anticuerpos anti-Smith*** (anti-Sm); ***anticuerpos anti-ribonucleoproteína*** (anti-RNP); ***anticuerpos anti-células parietales***; ***anticuerpos frente a los receptores muscarínicos de acetilcolina de las glándulas salivales***; ***anticuerpos anti-células parietales***; entre otros menos prevalentes y de significado clínico incierto.

De acuerdo a la etiopatogenia del SSp, existe una hiperactivación de linfocitos B que conduce a la frecuente aparición tanto de ***hipergammaglobulinemia***, que oscila entre el 11% y el 22% de los pacientes<sup>65,73</sup>, como al ***aumento de beta-2-microglobulina***, considerado un potencial marcador de afectación extraglandular así como un predictor de mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos<sup>74</sup>.

Por otra parte, mientras que en LES la ***hipocomplementemia*** (entendida como descenso de C3, C4, CH50) se relaciona estrechamente con la actividad de la enfermedad, en el SSp la hipocomplementemia, detectada hasta en el 24% de los pacientes, se relaciona con mayor riesgo de afectación extraglandular y desarrollo de linfoma, así como con mayor mortalidad<sup>75</sup>.



## 5. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

A lo largo de las últimas décadas se han sucedido distintos criterios de clasificación del SS, ideados para su empleo en investigación y no tanto en la práctica clínica diaria. En la actualidad los más extendidos y aceptados son los *Criterios de Clasificación del Consenso Americano-Europeo* publicados en 2002<sup>9</sup>, recogidos en la Tabla 2.

*Tabla 2. Criterios de clasificación americano-europeos del síndrome de Sjögren (2002)<sup>9</sup>*

<b>DIAGNÓSTICO</b>	$\geq 4$ criterios, siendo necesario que al menos uno sea el 5 o el 6. o $\geq 3$ criterios objetivos (3,4,5,6).
1. Síntomas oculares	-¿Ha tenido de forma diaria, persistente, molestia de sequedad ocular en los últimos 3 meses? -¿Tiene sensación de arenilla en los ojos? -¿Utiliza lágrimas artificiales más de 3 veces al día?
2. Síntomas orales	-¿Tiene sensación de sequedad oral en los últimos 3 meses? -¿Ha tenido hinchadas las glándulas salivales de forma recurrente o persistente? -¿Tiene que beber líquidos frecuentemente para poder tragar alimentos secos?
3. Signos oculares	-Test de Schirmer, sin anestesia, <5mm en 5 minutos. -Tinción de Rosa de Bengala positiva.
4. Signos orales	-Sialometría: flujo sin estimulación $\leq 1.5$ mL en 15 minutos. -Sialografía parotídea: sialectasias difusas. -Gammagrafía parotídea: captación retrasada, concentración reducida, o excreción retrasada del marcador.
5. Biopsia de una glándula salival menor	Sialoadenitis linfocítica con focus score $\geq 1$ (un foco de linfocitos es un acúmulo de >50 linfocitos) por 4mm <sup>3</sup> de tejido glandular.
6. Autoanticuerpos	-Anti-Ro/SS-A. -Anti-La/SS-B.

*Criterios de exclusión:* antecedente de radiación de cabeza o cuello; infección por VHC o VIH; linfoma preexistente; sarcoidosis; enfermedad de injerto contra huésped; fármacos anticolinérgicos.

En 2012 el *Colegio Americano de Reumatología* (*American College of Rheumatology*, ACR) propuso unos nuevos criterios de clasificación para el SS (ver Tabla 3)<sup>76</sup>, aún en proceso de validación por la comunidad científica.

**Tabla 3. Criterios de clasificación de la ACR del síndrome de Sjögren (2012)<sup>76</sup>**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>≥2 criterios.</b>
1. Autoanticuerpos	-ANA positivo ≥1:320 con FR positivo, o -Anti-Ro/SS-A positivo, y/o -Anti-La/SS-B positivo.
2. Signos oculares	Queratoconjuntivitis seca con una puntuación de tinción ocular ≥3 (entendiéndose como la suma de 0-6 para la tinción corneal con fluoresceína y de 0-3 para la tinción conjuntival con verde lisamina)
3. Biopsia de una glándula salival menor	Sialoadenitis linfocítica con focus score ≥1/4mm <sup>3</sup> de tejido glandular.

Aunque el esquema de los Criterios Americano-Europeos de 2002 y el de los de la ACR de 2012 difiere sustancialmente, al compararlos muestran un alto grado de acuerdo estadístico<sup>77</sup>, pese al cual no permiten obtener poblaciones de estudio comparables<sup>78</sup>. De este modo, aunque los Criterios de la ACR facilitan el diagnóstico del SS en fase preclínica, incluyen un número significativo de falsos positivos, siendo los Criterios Americano-Europeos más específicos<sup>9,77,78</sup>. En cualquier caso, en los distintos foros de expertos se insiste en la necesidad de establecer definitivamente unos criterios internacionales válidos para el diagnóstico del SS.

## **6. ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y CRONICIDAD DEL SÍNDROME DE SJÖGREN**

Al igual que ocurre con el resto de enfermedades autoinmunes, desde la descripción del SSp surgió la necesidad de diseñar escalas que permitiesen estratificar el grado de afectación directamente relacionado con la enfermedad. Para ello resulta fundamental distinguir entre el daño crónico establecido por la enfermedad y potencialmente irreversible; y aquel que se deriva de la actividad de la enfermedad en el momento de la valoración, potencialmente reversible con el tratamiento<sup>79</sup>. De este modo estas escalas nos permiten establecer una comparativa entre distintos enfermos, así como valorar objetivamente la evolución de un mismo paciente a lo largo de la historia natural de la enfermedad.

## 6.1. ÍNDICES DE ACTIVIDAD DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Existen distintas escalas de actividad del SSp válidas y vigentes, entre las que destacan ESSDAI (*EULAR Sjögren's syndrome disease activity index*), SSDAI (*Sjögren's syndrome disease activity index*), y SCAI (*Sjögren's syndrome clinical activity index*)<sup>79</sup>.

No existen estudios específicamente diseñados para comparar la superioridad de uno de estos índices, aunque hay datos en que abalan que la escala ESSDAI presenta una mayor sensibilidad ante cambios en la actividad de la enfermedad, aportando una correlación más precisa entre la situación global del paciente y los cambios de actividad de la enfermedad que los otros índices<sup>80</sup>. La *escala de actividad del SSp ESSDAI* fue publicada en 2010 por la EULAR (*European League Against Rheumatism*)<sup>81</sup>. Valora de forma ponderal el grado de afectación de 12 órganos en los diez días previos a la consulta: constitucional, adenopatías, glándulas salivares, articulaciones, piel, pulmón, riñón, músculo, sistema nervioso periférico, sistema nervioso central, hematología y actividad inmunológica humoral. El puntaje puede oscilar entre 0 y 123. Los detalles del índice de actividad ESSDAI se recogen en el Anexo 3.

## 6.2. ÍNDICES DE CRONICIDAD DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Entre los índices de cronicidad del SSp empleados destacan SSDDI (*Sjögren's syndrome disease damage index*) y SSDI (*Sjögren's syndrome damage index*), no habiendo estudios que comparen ambos índices aunque el SSDI es más completo por lo que su uso está más estandarizado<sup>79</sup>.

La *escala de cronicidad SSDI*<sup>82</sup> fue publicada en 2008 y analiza el daño establecido durante más de 6 meses (irreversible) como consecuencia del SSp, valorando distintos ítems en cuanto a afectación ocular, afectación oral y afectación sistémica (neurológico, renal, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, musculoesquelético, endocrinológico y neoplásico), obteniendo un puntaje que oscila entre 0 y 27. Los detalles del índice de cronicidad SSDI se recogen en el Anexo 4.

## **7. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN**

El tratamiento de la *xeroftalmia* se centra en las *medidas higienicodietéticas* y en el empleo de *colirios* y *geles humectantes* en todos los pacientes, reservándose para los casos con afectación ocular grave o refractarios a la terapia humectante los *colirios antiinflamatorios e inmunomoduladores*, los *colirios preparados a base de suero autólogo*, y la *cirugía de oclusión de los conductos lacrimales*<sup>83,84</sup>.

La *xerostomía* puede manejarse con *medidas higienicodietéticas* asociadas o no al empleo de *sustitutos de la saliva*, preparados a base de carboximetilcelulosa o mucina; o *estimulantes de la secreción de saliva*, entre los que destacan los fármacos parasimpáticomiméticos (pilocarpina), N-acetil-cisteína, y bromhexina<sup>83,84</sup>.

El curso del SSp es habitualmente benigno, por lo que habitualmente no suele ser necesario un *tratamiento sistémico* intensivo. En estos casos pueden emplearse, de forma escalonada: *antiinflamatorios no esteroideos* (AINEs) y *esteroideos*; *fármacos antipalúdicos*, que mejoran la sequedad y las manifestaciones osteomusculares, y disminuyen los parámetros analíticos inflamatorios; *inmunodepresores*; o *agentes biológicos*<sup>83,84</sup>. Cabe destacar que existe poca evidencia sobre la eficacia del empleo de glucocorticoides o inmunodepresores en el tratamiento de las manifestaciones extraglandulares del SSp ya que los estudios realizados hasta ahora son escasos y engloban pocos pacientes. Por el contrario, se han publicado algunos estudios comprobando la eficacia de rituximab en el control de algunas complicaciones extraglandulares<sup>84</sup>.

## **8. PRONÓSTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN**

En un reciente meta-análisis publicado en 2016 por Singh *et al* en el que se valoraba un total de 7.888 pacientes con SSp recogidos en 10 estudios previamente publicados en los que se analizaba la mortalidad de cada grupo de sujetos, se obtuvo una tasa de mortalidad estandarizada del 1.38 (intervalo de confianza (IC) al 95%, 0.94-2.01), con una mediana de supervivencia a los 5 y 10 años tras el diagnóstico de la enfermedad del 96.4% y 90.5% respectivamente<sup>85</sup>. Así, el SSp se asocia a un aumento de la mortalidad global respecto a la población general. Por otra parte, la mortalidad de

los pacientes con SSa es superior a la de los pacientes con SSs, en relación a la enfermedad autoinmune a la que se asocia el SS<sup>86</sup>.

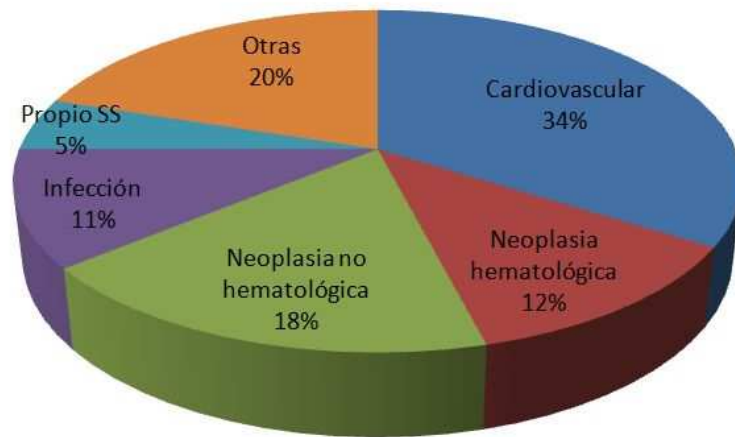
Se han descrito distintos *factores predictores de mal pronóstico* en los pacientes con SSs que condicionan un aumento del riesgo de mortalidad<sup>85</sup>. Entre los factores demográficos destacan el *género masculino* (riesgo relativo (RR) 2.18 (IC al 95%, 1.45-3.27)) y la *edad* (RR 1.09 (IC al 95%, 1.07-1.12)). Entre las variables clínicas se ha establecido la implicación pronóstica de la presencia de *parotidomegalia* (RR 1.81 (IC al 95%, 1.02-3.21)), la *afectación severa en la gammagrafía parotídea* (RR 2.96 (IC al 95%, 1.36-6.45))<sup>88</sup>, la *vasculitis* (RR 7.27 (IC al 95%, 2.7-19.57))<sup>40,46,87</sup>, así como la *afectación extraglandular* (RR 1.77 (IC al 95%, 1.06-2.95)). Por otra parte, el principal factor inmunológico implicado de forma independiente en el pronóstico de los pacientes con SSs es la *hipocomplementemia*<sup>40,75,87,88</sup>, fundamentalmente por descenso de C4 (RR 3.08 (IC al 95%, 2.14-4.42)), aunque también de C3 (RR 2.14 (IC al 95%, 1.38-3.32)). Otros factores inmunológicos de mal pronóstico son la presencia de *crioglobulinas* (RR 2.62 (IC al 95%, 1.77-3.9))<sup>6,87,88</sup>, y la positividad del anticuerpo *anti-La/SS-B* (RR 1.45 (IC al 95%, 1.03-2.04)).

En resumen, se sabe que la mortalidad de los pacientes con SS depende tanto de la asociación con otras enfermedades autoinmunes (SSa) como de la existencia de factores de mal pronóstico, hasta el punto de que aquellos pacientes con SSs que no presentan estas alteraciones la incidencia de afectación sistémica y daño crónico secundario es menor. Por ello, dada la implicación derivada de la presencia de estos factores de mal pronóstico, la presencia de 2 o más de ellos justifica un seguimiento mucho más estrecho del paciente durante la evolución de la enfermedad<sup>40,87,88</sup>.

## **8.1. CAUSAS DE MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN**

Existe una gran variabilidad entre las distintas series publicadas sobre las causas de mortalidad en los pacientes con SSs. Según un meta-análisis publicado en 2008 por Brito-Zerón *et al*<sup>89</sup>, las causas más frecuentes de muerte en SSs (Figura 4) son la enfermedad cardiovascular (34%), las neoplasias hematológicas (12%), las neoplasias no hematológicas (11%), las infecciones (11%) y el propio SS (5%), estando justificado

el fallecimiento hasta en un 20% de los casos por causas distintas a las expuestas (accidentes, muerte natural, etc).



**Figura 4. Principales causas de mortalidad en pacientes con SS** [datos tomados de Brito-Zeron *et al*<sup>89</sup>]

En 2016 Singh *et al* publicó una revisión actualizando los datos recogidos en el meta-análisis de Brito-Zerón *et al* de 2008 (Tabla 4); sin embargo en muchos de los estudios incluidos *de novo* no se analizan las causas de mortalidad de los pacientes, por lo que no es posible actualizar los porcentajes anteriormente detallados<sup>85</sup>.

**Tabla 4. Resumen de los estudios de mortalidad en pacientes con SSp.** [Tabla adaptada de Singh *et al*<sup>85</sup> y Brito-Zeron *et al*<sup>89</sup>]

Autor, país, año	Tamaño muestral (N)	Mortalidad						
		Global, n (%)	Cardiovascular, n (%)	Neoplasias hematológicas, n (%)	Neoplasias no hematológicas, n (%)	Infección, n (%)	Propio SS, n (%)	Otras causas, n (%)
Zufferey <i>et al</i> <sup>90</sup> , France, 1995	55	6 (11)	1 (17)	3 (50)	-	-	-	2 (33)
Kruize <i>et al</i> <sup>91</sup> , Netherlands, 1996	31	8 (26)	-	3 (38)	-	1 (13)	-	4 (50)
Davidson <i>et al</i> <sup>92</sup> , UK, 1999	100	20 (20)	8 (40)	1 (5)	5 (25)	5 (25)	-	1 (5)
Martens <i>et al</i> <sup>86</sup> , USA, 1999	50	11 (22)	5 (46)	-	2 (18)	-	2 (18)	2 (18)
Pertovaara <i>et al</i> <sup>93</sup> , Finland, 2001	110	17 (15)	9 (53)	2 (12)	2 (12)	3 (18)	-	1 (5)
Ioannidis <i>et al</i> <sup>40</sup> , Greece, 2002	723	39 (5)	10 (26)	7 (18)	10 (26)	3 (7)	-	9 (23)
Thomas <i>et al</i> <sup>94</sup> , Scotland, 2003	834	251 (30)	-	-	-	-	-	-
Theander <i>et al</i> <sup>95</sup> , Sweden, 2004	484	48 (10)	18 (38)	6 (12)	11 (23)	4 (8)	2 (4)	7 (14)
Alamanos <i>et al</i> <sup>6</sup> , Greece, 2006	422	47 (11)	23 (49)	3 (6)	6 (13)	1 (2)	-	14 (30)
Brito-Zerón <i>et al</i> <sup>88</sup> , Spain, 2007	266	25 (9)	2 (8)	2 (8)	3 (12)	8 (32)	6 (24)	4 (16)
Weng <i>et al</i> <sup>96</sup> , Taiwan, 2011	3352	64 (2)	-	-	-	-	-	-
Nannini <i>et al</i> <sup>97</sup> , USA, 2013	105	25 (24)	-	-	-	-	-	-
Horvath <i>et al</i> <sup>98</sup> , Hungary, 2014	547	51 (9)	27 (53)	-	13 (26)	-	-	-

## **9. RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN**

### **9.1. ATEROSCLEROSIS EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS**

La aterosclerosis, definida clásicamente como el depósito pasivo de grasa en las paredes arteriales, es en realidad un proceso dinámico en el que el colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) oxidado se deposita progresivamente en las arterias. El sistema inmune juega un papel etiopatogénico fundamental, lo que nos permite actualizar el concepto de aterosclerosis al de enfermedad inflamatoria crónica de las arterias<sup>99,100</sup>.

Cuando las partículas LDL llegan a una zona con disfunción endotelial, se oxidan y se acumulan, convirtiéndose en sustancias tóxicas que activan las células endoteliales locales. Ésto atrae a los monocitos que migran hasta la íntima vascular donde se transforman en macrófagos y fagocitan las partículas LDL oxidadas, convirtiéndose en células espumosas que se acumulan en la íntima y configuran la base de la placa de ateroma conocida como estría grasa. La liberación de citocinas por parte de los macrófagos y linfocitos T atrae células musculares lisas que proliferan y se transforman en células productoras de colágeno, formándose una placa de fibroateroma. Las partículas HDL (lipoproteínas de alta densidad) tienen un papel antiaterogénico: retiran el colesterol acumulado en las células espumosas gracias a la apolipoproteína A1, y protegen de la oxidación a las partículas LDL<sup>99</sup>.

En resumen, el depósito de moléculas lipídicas en el endotelio vascular desencadena una respuesta inflamatoria que conduce a la formación de la placa de ateroma. De acuerdo con esto, se ha comprobado en distintos estudios cómo los estados inflamatorios crónicos favorecen la aparición de disfunción y daño endotelial, que predisponen al desarrollo a largo plazo de placas de ateroma<sup>101</sup>. Esta situación de aterosclerosis precoz ya ha sido demostrada en distintas enfermedades inflamatorias sistémicas<sup>99</sup>, como son el LES<sup>102</sup>, la artritis reumatoide<sup>103</sup>, el SS<sup>104</sup>, la esclerosis sistémica<sup>105</sup>, el síndrome antifosfolípido<sup>106</sup>, las vasculitis<sup>107</sup>, la espondilitis anquilosante<sup>108</sup>, y la psoriasis<sup>109</sup>.



Al analizar los mecanismos por los cuales se produce una aterosclerosis acelerada en las enfermedades inflamatorias crónicas se ha demostrado que en ellas existe una mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos o tradicionales. No obstante, el control de los FRCV tradicionales no consigue frenar el proceso aterosclerótico en las enfermedades inflamatorias, lo que sugiere la implicación en el mismo de otros FRCV no tradicionales o emergentes directamente relacionados con la actividad inflamatoria<sup>99,108</sup>.

## **9.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES O CLÁSICOS**

Desde que surgió el interés en estudiar el riesgo cardiovascular en las enfermedades autoinmunes por su importante implicación pronóstica, se ha comprobado en distintos estudios la mayor prevalencia en estos grupos de pacientes de los FRCV tradicionales respecto a la población general, estando ya bien establecido desde hace años en algunas de estas enfermedades como el LES<sup>109,110</sup> o la artritis reumatoide<sup>111</sup>, entre otras.

En el caso del SSp, probablemente por su carácter paucisintomático e indolente en un alto porcentaje de pacientes, el avance en el conocimiento de distintos aspectos de la enfermedad ha sido más lento que en otras enfermedades autoinmunes. De hecho, pese a que, como se ha expuesto, la enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la principal causa de muerte en pacientes con SSp<sup>85</sup>, existen aún pocas series publicadas en las que se analicen de forma específica los distintos FRCV, habiendo discrepancias entre los resultados que se obtienen en el análisis de las mismas. Recientemente Valim *et al*<sup>112</sup> han revisado las series de pacientes con SSp publicadas en las que se analizan parámetros de interés cardiovascular, estudiando igualmente los posibles factores y mecanismos posiblemente implicados en la patogenia de la aterosclerosis en esta enfermedad.

Hay dos estudios publicados en los que se ha demostrado un aumento significativo del *colesterol total* en pacientes con SSp respecto a la población general. Por un lado el estudio de Bartolini *et al*<sup>113</sup> analiza una serie de 788 pacientes frente a

4774 controles obteniendo una frecuencia de hipercolesterolemia del 30% en SSp frente al 23% en controles ( $p < 0,001$ ). El segundo estudio es el publicado por Ramos-Casals *et al*<sup>114</sup>, en el que se analizaba una serie de 254 pacientes con SSp frente a 254 controles, obteniendo una frecuencia de hipercolesterolemia del 47% en SSp frente al 33% en controles ( $p < 0,002$ ). Existe un tercer estudio publicado en 2006 por Loddle *et al*<sup>115</sup> en el que se encontró una menor frecuencia de hipercolesterolemia en pacientes con SSp frente a controles ( $p = 0.02$ ) si bien el escaso número de sujetos incluidos (46 SSp y 12 controles) induce a valorar cautelosamente estos resultados. En el resto de estudios publicados no existen diferencias significativas en cuanto a la hipercolesterolemia total entre ambos grupos<sup>116,117,118</sup>.

En los grandes estudios publicados<sup>113,116,117</sup> no se han detectado diferencias en cuanto a los niveles de **colesterol HDL** entre los pacientes con SSp y los controles, si bien en varias series de casos publicadas entre 2005 y 2016<sup>104,115,118,119</sup>, todas ellas con tamaños muestrales inferiores a 70 pacientes, se describió que pacientes con SSp presentaban niveles más bajos de **colesterol HDL** respecto a controles. Por otra parte únicamente se han determinado diferencias significativas en los valores de **colesterol LDL** entre SSp y controles en el estudio publicado en 2016 por Augusto *et al*, en el que los pacientes con SSp tienen niveles más bajos de colesterol LDL que los controles<sup>118</sup>, no habiéndose encontrado ninguna diferencia al analizar este parámetro en ningún otro estudio.

Al analizar la **hipertrigliceridemia** en los estudios publicados, se observa una mayor frecuencia de la misma tanto en la serie de 624 pacientes con SSp de Pérez de Lis *et al* (22% vs 15%,  $p = 0.023$ )<sup>116</sup>, como en la serie de 543 pacientes con SSp de Juárez *et al* (21% vs 9.5%,  $p = 0.002$ )<sup>117</sup>, no habiendo resultados significativos en el resto de estudios.

El papel de la **diabetes mellitus tipo 2** (DM2) es más controvertido, habiendo obtenido resultados estadísticamente significativos, aunque opuestos, en tres grandes series. Según la serie de Pérez de Lis *et al* (27% vs 13%,  $p < 0.001$ )<sup>116</sup> y la de Ramos Casals *et al*<sup>114</sup>, existe un mayor riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con SSp que en controles; mientras que en la serie de Bartoloni *et al*<sup>113</sup> se recoge una menor frecuencia de DM2 en pacientes con SSp respecto a la población general (4% vs 7%,  $p = 0.001$ ).

Al analizar la frecuencia de **hipertensión arterial** (HTA) en los pacientes con SSp respecto a la población general, tanto la serie de Juárez *et al* (28-50% vs 15-25.6%,  $p<0.01$ )<sup>117</sup>, como la de Bartolini *et al* (32% vs 28%,  $p=0.021$ )<sup>113</sup>, y la de Augusto *et al* (32.4% vs 11.3%,  $p=0.004$ )<sup>118</sup> muestran una mayor frecuencia de la misma en los pacientes con SSp, mientras que la serie de Pérez de Lis *et al*<sup>116</sup> concluye resultados opuestos (30% vs 46%,  $p<0.001$ ). En el resto de series publicadas no se obtuvieron resultados significativos.

Por otra parte, en las tres grandes series de SSp publicadas en la actualidad se describe una menor frecuencia de **tabaquismo activo** entre los pacientes respecto a la población general<sup>113,116,117</sup>. Esta llamativa diferencia se ha intentado explicar tanto con el agravamiento de la xerostomía por parte del tabaco, como por la menor frecuencia de tabaquismo en mujeres respecto a varones, siendo como dijimos el SSp una enfermedad eminentemente femenina<sup>112</sup>.

La **obesidad** se ha analizado en distintas series de pacientes<sup>104,113,116,117</sup>, no obteniendo en ninguna de ellas diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de la misma entre los pacientes con SSp y los controles.

El **sedentarismo** únicamente se ha analizado en la serie publicada por Augusto *et al*<sup>118</sup>, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. De igual modo en esta serie se analiza por primera vez el **perímetro abdominal**, sin resultados concluyentes.

Ningún estudio publicado hasta 2015 analiza el papel del **síndrome metabólico** en el SSp. De este modo en 2016 Augusto *et al*<sup>118</sup> describen por primera vez la mayor frecuencia de síndrome metabólico existente en los pacientes con SSp respecto al grupo control (39.4% vs 16.9%,  $p=0.005$ ), resultados que deberán ser comprobados en estudios futuros.

### **9.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO TRADICIONALES O EMERGENTES**

En otras enfermedades autoinmunes está bien establecido el hecho de que los FRCV clásicos de forma aislada no son capaces de explicar la mayor frecuencia de

aterosclerosis precoz que aparece en estos pacientes, cobrando especial interés los FRCV emergentes<sup>112,120</sup>. Como hemos analizado en el apartado anterior, existen pocos datos acerca del RCV en pacientes con SSp, siendo aún más escasos al analizar los FRCV no tradicionales.

### 9.3.1. **FACTORES INFLAMATORIOS**

Todos los pacientes con enfermedades autoinmunes presentan una inflamación crónica de bajo grado, incluso en fases de inactividad de la enfermedad, que conlleva un aumento en los niveles plasmáticos de distintas proteínas y citocinas proinflamatorias. Esta situación de inflamación crónica y disfunción endotelial secundaria contribuyen al inicio y progresión del proceso aterosclerótico, de ahí el interés creciente en su conocimiento, descripción y control.

La **proteína C reactiva** (PCR) es un componente de la inmunidad innata que participa frente a un daño tisular, inflamación o infección. Los pacientes que presentan niveles séricos de PCR superiores a 3 mg/dL muestran más placas de ateroma en la pared arterial y mayor grado de aterosclerosis, motivo por el que se considera en la actualidad un FRCV independiente<sup>121,122</sup>. El primer estudio en el que se valoró el papel de la PCR en los pacientes con SSp fue publicado en 1983 por Moutsopoulos *et al*<sup>123</sup>, donde se observaba que el 22% de los pacientes de su serie tenían un aumento de PCR leve-moderado. En series posteriores, como la de Loddle *et al*<sup>115</sup> o la de Juárez *et al*<sup>117</sup>, se ha comprobado cómo el valor de la PCR en los pacientes con SSp es significativamente mayor que en los pacientes control. No existen publicados estudios en los que se analice la relación entre la PCR y la aterosclerosis subclínica en pacientes con SSp.

La **velocidad de sedimentación globular** (VSG) es otro reactante de fase aguda inespecífico, útil para diferenciar entre procesos inflamatorios y no inflamatorios, y que ejerce un papel independiente y bien conocido en la génesis de la aterosclerosis<sup>124,125,126,127</sup>. En 1997 Yazawa *et al* describieron cómo la VSG se encuentra elevada en el 75% de los pacientes con SSp<sup>66</sup>. En distintos estudios se ha comprobado cómo los valores de VSG son superiores en pacientes con SSp respecto a controles, con

una diferencia estadísticamente significativa<sup>104</sup>. Tampoco existen publicados estudios en los que se analice la relación entre la VSG y la aterosclerosis subclínica en pacientes con SSp.

El **fibrinógeno** es una proteína que, además de su implicación en la coagulación, actúa como mediador en numerosos fenómenos inflamatorios, constituyendo un biomarcador independiente de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico<sup>122</sup>. Su papel en el SSp está poco estudiado, habiéndose publicado en 2011 una pequeña serie de 22 pacientes con SSp frente a 22 controles sanos en las que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de fibrinógeno detectados, aunque sí se observó la implicación de esta proteína en el aumento de la viscosidad plasmática y, con ello, aumento de la VSG<sup>128</sup>.

La **homocisteína** es un aminoácido capaz de ejercer un daño endotelial tanto directa como indirectamente por distintos mecanismos: ejerce una acción protrombótica, promueve la proliferación del músculo liso de la pared vascular, favorece la oxidación del colesterol LDL, aumenta la producción de colágeno, y disminuye la disponibilidad de óxido nítrico<sup>129,130</sup>. En varios estudios realizados en población general se ha observado la correlación directa que existe entre los valores de homocisteína y la rigidez arterial<sup>131</sup>. En un metaanálisis publicado en 2008 se concluyó que cada aumento de homocisteína de 5 micromol/L justifica un aumento del 20% del riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de los FRCV clásicos<sup>132</sup>. En la serie de Vaudo *et al* no se encontraron diferencias significativas al analizar los niveles de homocisteína entre pacientes con SSp y controles, si bien hay que considerar el limitado tamaño muestral de cada grupo (37 vs 35, respectivamente)<sup>104</sup>.

El **dímero D** es un producto de degradación de la fibrina también relacionado con el desarrollo de aterosclerosis en la población general<sup>133</sup>. Revisando la bibliografía existente en la actualidad, no hay ninguna serie publicada donde se analicen los niveles de dímero D en los pacientes con SSp.

Finalmente, existen numerosos **factores proinflamatorios y proaterogénicos** aún poco estudiados en los pacientes con SSp. La serie de Augusto *et al* es la primera publicada en la que se analizan algunos de ellos, detectándose niveles más elevados de

adiponectina, resistina, interleucina-1 $\beta$ , interleucina-6 y factor activador de células B (BAFF) en pacientes con SSp respecto a los controles<sup>118</sup>.

### 9.3.2. FACTORES INMUNOLÓGICOS

El **FR** es un autoanticuerpo IgM dirigido frente la fracción constante de la inmunoglobulina G. Se ha establecido en distintos estudios como un FRCV independiente<sup>134,135</sup>. En pacientes con SSp la positividad del FR se ha relacionado con un riesgo aumentado de presentar manifestaciones extraglandulares, linfoma o muerte<sup>61</sup>, no habiéndose establecido aún su implicación cardiovascular en esta población.

Tal y como comentamos con anterioridad, según estudios recientes la presencia de **otros autoanticuerpos** relacionados con el SSp, como anti-Ro o anti-La, parece aumentar el riesgo de prolongar el intervalo QTc en adultos<sup>56,57,58</sup>, pero no se ha demostrado su implicación en un mayor riesgo de eventos cardiovasculares<sup>113</sup>. Sí que está bien establecido el mayor riesgo de bloqueo cardiaco congénito en los hijos de pacientes con anti-Ro positivo<sup>136</sup>.

Los productos derivados de la activación del **complemento** se han relacionado en distintos estudios con la progresión de las lesiones ateroscleróticas, la vasoconstricción de las arterias coronarias y el daño por reperfusión tras un infarto agudo de miocardio<sup>137</sup>. En concreto la fracción C3 del complemento se ha identificado como factor de riesgo para desarrollar hipertrigliceridemia, síndrome metabólico y DM2<sup>138</sup>. Existen escasos estudios publicados que analicen la implicación de la hipocomplementemia en el desarrollo de aterosclerosis, pero ninguno en SSp<sup>139</sup>.

Finalmente, en algunos estudios en población general se ha establecido cómo la existencia de **inmunocomplejos circulantes**, fundamentalmente aquellos inmunocomplejos asociados a LDL, constituye un valor predictor de ECV independientemente de los FRCV que presente el paciente<sup>140,141</sup>. En una serie serbia publicada en 2009 se detectaron inmunocomplejos circulantes en un 72.5% de los pacientes con SSp analizados<sup>142</sup>.

### 9.3.3. FACTORES METABÓLICOS

La *insuficiencia renal crónica* se ha establecido como un FRCV independiente en población general, tanto por la disminución de la tasa de filtración glomerular (CCr) por debajo de 60 mL/minuto/1,73m<sup>2</sup>; como por el aumento de la proteinuria, cuantificada mediante un cociente albúmina/creatinina en orina mayor a 10 mg/g (1,1 mg/mmol)<sup>143</sup>, datos también comprobados en algunas enfermedades autoinmunes como el LES<sup>109</sup>. Los trabajos publicados donde se valora la afectación renal en el SSp no analizan el CCr ni la proteinuria, sino que se centran en la descripción de las nefropatías que aparecen con mayor frecuencia en estos pacientes, fundamentalmente acidosis tubular renal o nefritis intersticial<sup>144</sup>. De este modo, no hay datos publicados sobre la implicación de la insuficiencia renal en pacientes SSp.

El *ácido úrico*, producto de degradación de las purinas en el organismo, se ha establecido en las últimas décadas como un FRCV por un doble mecanismo: por un lado aumenta el riesgo de desarrollar HTA, DM2, cardiopatía isquémica, etc; mientras que por otro actúa como un FRCV independiente en poblaciones sanas, siendo su implicación mucho mayor en mujeres que en varones<sup>145</sup>. La implicación del ácido úrico como FRCV se ha establecido ya en distintas enfermedades autoinmunes, como LES, artritis psoriásica o artritis reumatoide<sup>146,147</sup>. Revisando los estudios actualmente disponibles, sólo existe una serie en la que se detectó una mayor frecuencia de hiperuricemia en los pacientes con SSp respecto al grupo control, aunque en dicho estudio no se analizó la repercusión cardiovascular de este hallazgo<sup>114</sup>.

La *resistencia insulínica* se define como la disminución de la respuesta biológica a la acción de la hormona. En los últimos años se ha comprobado el importante papel de la insulinresistencia en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, tanto por aumento de la prevalencia de FRCV clásicos como por su acción proaterogénica independiente<sup>148,149</sup>. Se ha descrito mayor frecuencia de resistencia insulínica en distintas enfermedades autoinmunes<sup>150,151</sup>. En el SSp únicamente se ha analizado la insulinemia y la tasa de resistencia insulínica (HOMA-IR) en la serie de Augusto *et al*, no detectando en ninguno de los dos parámetros diferencias respecto al grupo control<sup>118</sup>.

Finalmente, la *hipovitaminosis D* se ha establecido como un FRCV independiente en población general, además implicado en la existencia y progresión de cambios estructurales cardiacos fundamentalmente del tipo disfunción sistólica y diastólica<sup>152</sup>, datos también comprobados en pacientes con enfermedades autoinmunes<sup>150</sup>. Existen pequeñas series publicadas donde analizan la frecuencia de hipovitaminosis D en relación con población general, con resultados contradictorios<sup>153,154</sup>, no habiéndose analizado en ningún estudio su implicación cardiovascular en pacientes con SSp.

#### 9.3.4. FACTORES GENÉTICOS

No existen estudios publicados en los que se describan alteraciones alélicas que predispongan al desarrollo de aterosclerosis precoz en pacientes con SSp.

#### 9.3.5. FACTORES FARMACOLÓGICOS

Como hemos referido con anterioridad, el curso del SSp es habitualmente benigno, por lo que habitualmente no suele ser necesario un tratamiento sistémico intensivo. Sin embargo no debemos obviar el importante papel cardiovascular que juegan determinados fármacos empleados para el control de las manifestaciones sistémicas. De este modo, al igual que ya se había establecido con anterioridad tanto en la población general como en otras enfermedades sistémicas, la terapia con *glucocorticoides* en pacientes con SSp se ha asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (OR=1.97, IC al 95%, 1.083-3.582, p=0.026)<sup>113</sup>. Por el contrario, el empleo de *hidroxicloroquina* para el control sintomático de las enfermedades autoinmunes sistémicas, incluyendo SSp, se asocia a un efecto beneficioso tanto sobre el perfil lipídico como en la resistencia insulínica periférica<sup>155,156,157</sup>.

#### 9.4. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA

La prevalencia real de la ECV en los pacientes con SSp es desconocida dado el alto porcentaje de los mismos que se encuentran en fases asintomáticas, estimándose



una prevalencia de aterosclerosis subclínica en torno al 50% de los casos<sup>99</sup>. Como ya hemos comentado, la principal causa de muerte en pacientes con SSp son las enfermedades cardiovasculares (Tabla 4 y Figura 4), lo que explica la importancia de la detección precoz de los pacientes con aterosclerosis subclínica de cara a iniciar de la forma más precoz posible las medidas de prevención secundaria indicadas. Para el diagnóstico de la ECV subclínica se han diseñado distintas técnicas no invasivas que valoran distintos aspectos: corazón y arterias coronarias, vasculatura periférica, o disfunción endotelial.

#### 9.4.1. **VALORACIÓN DEL CORAZÓN Y LAS ARTERIAS CORONARIAS**

La *ecocardiografía* nos permite valorar el grado de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), relacionado con una mayor morbimortalidad cardiovascular independientemente de otros FRCV<sup>158</sup>. Se han publicado varios estudios ecocardiográficos realizados en pacientes con SSp en los que se describe una mayor frecuencia de HVI respecto a la población general<sup>53,159</sup>.

La *TAC cardiaca* permite detectar la existencia de depósitos de calcio a nivel de las arterias coronarias, considerándose un marcador sensible y específico de aterosclerosis, así como predictor de cardiopatía isquémica<sup>158</sup>. Hasta ahora no hay estudios realizados en pacientes con SSp.

La *resonancia magnética nuclear cardiaca* permite visualizar la anatomía y función cardiacas, así como valorar el árbol vascular coronario de forma precisa, identificando lesiones existentes en segmentos proximales y medios<sup>160</sup>. Su precio y su limitada accesibilidad limitan su empleo a pacientes en fase clínica, no planteándose su uso estandarizado para la detección de aterosclerosis subclínica. Hasta ahora no hay estudios realizados en pacientes con SSp.

Los *estudios de perfusión miocárdica* realizados mediante tomografía computerizada por emisión de fotones con talio o tecnecio-sestamibi permiten valorar el grado de aterosclerosis coronaria y, con ello, el riesgo de eventos isquémicos cardiacos. Hasta ahora no hay estudios realizados en pacientes con SSp.

La valoración cardiaca y del árbol coronario puede también realizarse mediante *técnicas invasivas*, como son la ecocardiografía intravascular, la tomografía de coherencia óptica, la angioscopia coronaria, o la resonancia magnética nuclear invasiva. Ninguna de estas técnicas tiene aplicabilidad en la práctica clínica habitual en la detección de aterosclerosis subclínica.

#### 9.4.2. **VALORACIÓN DE LA VASCULATURA PERIFÉRICA**

La *ecografía carotídea* permite medir el grosor íntima-media (GIM), es decir, la distancia existente entre la interfase luz arterial-íntima e íntima-adventicia, permitiendo detectar placas de ateroma carotídeas con un GIM superior a 1 mm. El aumento del GIM carotídeo, directamente relacionado con la asociación de FRCV clásicos y emergentes, se considera uno de los marcadores de aterosclerosis subclínica generalizada más sensible, con una correlación bien establecida con el grado de aterosclerosis coronaria y periférica. Además, se ha demostrado la existencia de una relación directamente proporcional entre el aumento del GIM carotídeo y el riesgo de aparición de ECV<sup>112,161</sup>. Finalmente, se ha comprobado cómo el control de FRCV se asocia a una reducción progresiva del GIM carotídeo<sup>158</sup>. Hasta ahora hay publicadas 5 series de pacientes con SSp, de menos de 65 sujetos en cada grupo de estudio, en las que se valora el GIM carotídeo respecto a la población general, con resultados contradictorios, tal y como se recoge en la Tabla 5<sup>104,162,163,164,165</sup>.

*Tabla 5. Ecografía carotídea en SSp*

Autor, año, país	Grupo de estudio	Tamaño (n); mujeres (%)	Edad (años)	GIM carotídeo medio (mm)	P	Placas carotídeas (n (%))	P
<b>Vaudo et al, 2005<sup>104</sup>, Italia</b>	SSp	37; 100	48 ± 14	0.82 ± 0.24	≤0.001	9 (24)	0.44
	Control	35; 100	51 ± 16	0.63 ± 0.2		7 (20)	
<b>Akyel et al, 2012<sup>162</sup>, Turquía</b>	SSp	35; 88.6	47.6 ± 8	0.53 ± 0.08	0.345	-	-
	Control	20; 85	48.1 ± 7.8	0.5 ± 0.1		-	
<b>Zardi et al, 2014<sup>163</sup>, Italia</b>	SSp	18; 100	65 ± 5.93	0.7 (0.6-0.95)	0.85	10 (56)	0.74
	Control	18; 100	66 ± 5.94	0.7 (0.6-1.1)		8 (44)	
<b>Atzeni et al, 2014<sup>164</sup>, Italia</b>	SSp	22; 72.7	60.14 ± 7.81	0.6 (0.55 – 0.7)	NS	-	-
	Control	22; 72.7	59.25 ± 2.08	0.57 (0.5-0.6)		-	
<b>Gravani et al, 2015<sup>165</sup>, Grecia</b>	SSp	64; 93.7	57.2 ± 12.4	1 ± 0.3	<0.05	44 (68.8)	NS
	Control	60; 92.8	56.4 ± 7.8	0.9 ± 0.2		34 (56.9)	

GIM: grosor íntima-media; NS: no significativo.

Otras técnicas no invasivas que pueden emplearse para la valoración de la afectación vascular periférica secundaria a aterosclerosis son el **TACAR vascular**, o la **resonancia magnética nuclear vascular**.

#### 9.4.3. VALORACIÓN DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial, expresada en forma de rigidez arterial, precede en meses o años a la formación de la placa de ateroma, motivo por el que se han diseñado distintos métodos funcionales para conseguir su cuantificación. La rigidez arterial es

la respuesta natural al envejecimiento vascular, manifestado en forma de inflamación, fibrosis, necrosis de células musculares lisas, calcificaciones, etc. De este modo, existe una relación directa entre la rigidez arterial y la edad, jugando todos los demás FRCV clásicos un papel fundamental en la aceleración de este proceso<sup>166</sup>. La rigidez arterial es a su vez un predictor de riesgo cardiovascular independiente, condicionando mayor riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y nefropatía<sup>167</sup>.

La *velocidad de onda de pulso* (VOP), definida como la velocidad del trayecto del pulso a lo largo de un segmento arterial, es el método no invasivo más utilizado y considerado *gold standard* para la estimación de la rigidez arterial y, con ello, la detección del grado de aterosclerosis precoz<sup>168</sup>, correlacionándose bien con la aterosclerosis existente a otros niveles del árbol vascular<sup>169</sup>. En población general se ha estimado que un aumento de la VOP en 1m/s se asocia a un aumento de ECV totales, mortalidad cardiovascular y mortalidad del 14%, 15% y 15%, respectivamente, tras ajustar por edad, género y otros FRCV<sup>170</sup>.

El grado de rigidez arterial depende de 3 factores: la distensibilidad, el espesor de la pared y el diámetro de la luz del vaso. El árbol vascular humano se considera como un segmento tubular elástico cuya forma de transmisión del flujo, de acuerdo con el modelo Windkessel, puede orientarnos sobre sus características funcionales. La resistencia a una onda de presión en un sistema de movimiento oscilatorio se llama impedancia. En el modelo humano, la impedancia da lugar a una onda de reflexión, resultante de la reacción de la onda de presión al reflejarse durante su avance por el lecho vascular. Estas pequeñas ondas reflejadas, sumadas, originan una segunda onda menor que la originaria onda de presión y de dirección contraria, que vuela a la aorta al final de la sístole. Esta onda protege a la microcirculación de la exposición a una presión pulsátil excesiva, de modo que sólo cuando aumenta la rigidez arterial las ondas de reflexión vuelven de forma prematura durante la sístole, aumentando la carga pulsátil del corazón y empeorando la perfusión cardiaca. Por ello, cuanto más elásticas sean las arterias, más lenta será la VOP en su transmisión y más lenta será su onda de reflexión.

Mientras que en otras enfermedades autoinmunes está ya bien establecida el mayor grado de rigidez arterial respecto a la población general, Atzeni *et al* publicaron

en 2014 el primer estudio en el que se muestra cómo los pacientes con SSp tienen una VOP mayor que la población general<sup>164</sup>.

Por otra parte, la *vasodilatación mediada por flujo*, endotelio-dependiente o *la mediada por óxido nítrico*, endotelio-independiente, consiste en la medición de la dilatación de la arteria braquial en respuesta al reinicio de la circulación interrumpida por un manguito de presión o a la infusión de fármacos. Se ha comprobado cómo este parámetro se correlaciona estrechamente con el riesgo cardiovascular en población general<sup>171</sup>, estando alterado con mayor frecuencia en los pacientes con SSp. En el estudio publicado por Pirildar *et al* en 2005 demostró la existencia de una vasodilatación mediada por flujo alterada en pacientes con SSp en relación a controles, sin detectar trastornos en la vasodilatación mediada por óxido nítrico<sup>172</sup>, resultados confirmados posteriormente en 2012 por Akyel *et al*<sup>162</sup>. Por el contrario en el estudio de Gerli *et al* de 2010 se detectó una alteración en la vasodilatación mediada por óxido nítrico pero no en la mediada por flujo<sup>173</sup>, justificándose estas diferencias por una posible hiperproducción de óxido nítrico endotelial, consecuencia de la hiperactivación de la óxido nítrico sintetasa por parte de anticuerpos contra receptores de acetilcolina muscarínicos que aparecen en pacientes con SSp<sup>174</sup>.



## II.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1.- Se estima que el SSp es la enfermedad autoinmune sistémica más prevalente, aunque, dado su carácter paucisintomático en un alto porcentaje de los pacientes, se considera muy infradiagnosticada.

2.- Según apuntan distintos estudios epidemiológicos, la ECV podría constituir la principal causa de muerte en pacientes con SSp, consecuencia de un proceso acelerado de aterosclerosis.

3.- A diferencia de lo que sucede en otras enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas, se dispone de poca información sobre qué factores intervienen en este proceso, obteniéndose en algunos casos resultados contradictorios.

4.- Aún así, se ha sugerido que esta situación de aterosclerosis acelerada es consecuencia de la interacción compleja entre factores de riesgo cardiovascular tradicionales, factores metabólicos emergentes (síndrome metabólico y resistencia a la insulina, hiperhomocisteinemia, hipovitaminosis D, etc), factores inmunológicos (como ciertos autoanticuerpos, el FR o la hipocomplementemia), así como la inflamación sistémica crónica y de bajo grado asociada a la propia enfermedad.

5.- En la actualidad, el manejo de la ECV incluye la detección de la aterosclerosis en fases preclínicas. De este modo, la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con SSp puede ofrecer la oportunidad de iniciar medidas de prevención primaria cuando el daño vascular es aún potencialmente reversible.

6.- Para la detección de la aterosclerosis en fase subclínica se dispone de diversos métodos, como la determinación de marcadores bioquímicos o el uso de técnicas de imagen no invasivas. Éstas últimas permiten valorar la presencia de datos indirectos de aterosclerosis, como el engrosamiento o el depósito de calcio en la pared de las arterias y el estado funcional del endotelio, en distintos puntos del lecho vascular.

7.- La VOP constituye un método no invasivo, sencillo, reproducible y barato para determinar de forma precoz la presencia de aterosclerosis subclínica. Este método pone de manifiesto la existencia de disfunción endotelial y se considera el *gold standard*

para determinar el grado de rigidez de las paredes del lecho arterial. El aumento de la VOP se ha asociado en la población general a una mayor morbi-mortalidad cardiovascular y se considera un predictor de eventos cardiovasculares.

8.- Se dispone de cierta evidencia, aunque escasa, de la presencia de aterosclerosis precoz en pacientes con SSp, habiendo sido valorada fundamentalmente mediante la ecografía carotídea. Sin embargo, la utilización de la VOP como método de estudio de aterosclerosis subclínica en los pacientes con SSp es prácticamente inexistente en las series publicadas.





### **III.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **1. HIPÓTESIS**

Los pacientes con SSp tienen mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica generalizada que la población general.

#### **2. OBJETIVOS**

##### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Establecer la prevalencia de aterosclerosis subclínica determinada mediante la VOP en mujeres con SSp, en comparación con un grupo control de mujeres sanas con características similares.

##### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

-Comparar la presencia de FRCV tradicionales y no tradicionales en los pacientes con SSp respecto al grupo control.

-Determinar qué factores (clínicos, analíticos o terapéuticos) se asocian de forma independiente con la presencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes con SSp.



## IV.- PACIENTES Y MÉTODOS

### 1. PACIENTES

Se identificaron 62 mujeres con diagnóstico de SSp en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Tras analizarlas individualmente, 54 cumplieron los Criterios de Clasificación de SSp recogidos en el Consenso Americano-Europeo de 2002<sup>9</sup>. Se contactó telefónicamente con cada una de ellas y, tras informarles detalladamente de las características del estudio, 44 pacientes aceptaron participar (Figura 5).



*Figura 5. Recogida de pacientes con SSp*

Los *criterios de inclusión y exclusión* empleados en la selección de los pacientes con SSp para su participación en el estudio se recogen en la Tabla 6.

*Tabla 6 – Criterios de inclusión y exclusión en el estudio*

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>a- Pacientes diagnosticados de SSp según los Criterios Clasificatorios americano-europeos de 2002 en seguimiento durante al menos 1 año en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.</li><li>b- Pacientes de 18 a 65 años en el momento de la inclusión.</li><li>c- Mujeres.</li></ul>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>a- Pacientes con SSa.</li><li>b- Pacientes diagnosticados de SSp pero con menos de 1 año de seguimiento en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.</li><li>c- Pacientes de menos de 18 años o más de 65 años en el momento de la inclusión.</li><li>d- Varones.</li></ul>

- e-* Mujeres gestantes.
- f-* Pacientes con IMC mayor a 40.
- g-* Pacientes con datos clínicos o analíticos de infección activa.
- h-* Pacientes con ECV ateroesclerótica clínicamente establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y/o enfermedad arterial periférica).
- i-* Pacientes que no firmaran el Consentimiento Informado.
- j-* Pacientes sin plena posesión de sus facultades mentales.

## 2. **CONTROLES**

Se calculó que sería necesario un tamaño muestral de 71 sujetos en cada grupo para conseguir una potencia estadística del 80% y un nivel de significación del 5%. Dado que sólo se disponía de 44 pacientes con SSp, se decidió incluir un grupo control de 78 mujeres sin enfermedad autoinmune con objeto de aumentar la potencia estadística del estudio. De este modo, con estos tamaños muestrales, se consigue una potencia estadística del 74% y un nivel de significación del 5%.

Los controles sanos, ajustados por edad y género, se eligieron entre conocidos no consanguíneos de las pacientes, personal no médico del Hospital como parte de su chequeo médico anual y, en menor medida, conocidos de los investigadores.

## 3. **MÉTODOS**

### 3.1. **DOCUMENTOS EMPLEADOS**

Todos los participantes del estudio, tanto pacientes como controles, firmaron el Consentimiento Informado tras leer la Hoja de Información, como requisito fundamental para su inclusión. Ambos documentos fueron sometidos, junto al resto del estudio, a la valoración del Comité Ético del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Anexo 6).

a) **Hoja de Información** (ver Anexo 1): en este documento se recogen de forma resumida los objetivos perseguidos por nuestro estudio, detallándose las distintas exploraciones a las que será sometida cada participante y el modo en que éstas serán realizadas. Igualmente, se recoge el compromiso de confidencialidad y de protección de datos de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de datos de carácter personal 15/1999

publicada en el BOE del 14 de diciembre de 1999, y se especifica que el empleo de los mismos tendrá un fin meramente científico.

b) **Consentimiento Informado** (ver Anexo 2): documento por medio del cual el participante, considerándose bien informado, tanto verbalmente por parte de los investigadores como por escrito según lo recogido en la Hoja de Información anteriormente comentada, y libre para decidir participar de forma voluntaria, acepta formalmente ser incluido en el estudio.

c) **Cuaderno de Recogida de Datos** (ver Anexo 5).

### 3.2. **VARIABLES ANALIZADAS**

#### 3.2.1. **DATOS DEMOGRÁFICOS:**

-**Nombre y apellidos.**

-**Raza.**

-Año de nacimiento y ***edad en el momento de inclusión*** en el estudio.

-**Nivel educacional**, distinguiendo tres grupos:

-Sin estudios, en aquellos pacientes que no sabían leer ni escribir.

-Estudios Primarios y Secundarios, incluyendo todos los estudios preuniversitarios y los módulos de Formación Profesional.

-Estudios Universitarios.

#### 3.2.2. **ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES:**

-**DM2:** englobando pacientes ya diagnosticados y en tratamiento específico, o con glucemia plasmática en ayunas (al menos 8 horas después de la última ingesta oral)  $\geq 126\text{mg/dL}$ <sup>175</sup>.

**-Dislipemia:** incluyendo pacientes ya diagnosticados y en tratamiento hipolipemiante, o detección de colesterol total >200mg/dL, colesterol HDL <40mg/dL, colesterol LDL >160mg/dL o triglicéridos >150mg/dL<sup>176</sup>.

**-HTA:** considerando pacientes ya diagnosticados y en tratamiento con fármacos antihipertensivos, o tensión arterial  $\geq$ 140/90 en el momento de la valoración<sup>177</sup>.

**-Tabaquismo activo:** paciente con hábito tabáquico activo en algún momento de los últimos 12 meses.

**-Sedentarismo:** se consideraría una actividad física recomendable el realizar ejercicio físico aeróbico moderado-intenso al menos 3 días cada semana durante más de 45 minutos diarios, quedando definido el sedentarismo como el no cumplir estos criterios.

**-Menopausia:** entendiéndose como última menstruación hace más de 1 año.

**-ERC:** definida como aclaramiento de creatinina inferior a 60mL/minuto/1.73m<sup>2</sup><sup>178</sup>, y calculada automáticamente usando la ecuación de Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal 7 (MDRD-7) [<http://www.semergencantabria.org/calc/cacalc.htm>].

**-Otras enfermedades personales médicamente relevantes desde un punto cardiovascular:** hipotiroidismo, hiperuricemia, osteoporosis u osteopenia.

**-Antecedentes familiares de ECV prematura:** diagnóstico prematuro (en varones con menos de 55 años y en mujeres con menos de 65 años) en familiares de primer grado de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica.

### 3.2.3. ANTECEDENTES Y CARACTERÍSTICAS DEL SSp:

**-Criterios Clasificatorios de SSp Americano-Europeos de 2002<sup>9</sup>** (ver Tabla 2).

**-Año de diagnóstico de SSp y *edad de la paciente al diagnóstico*.**

**-Años de evolución** del SSp hasta el momento de inclusión.

-Detalle de los *síntomas y signos* relacionados con la afectación glandular o extraglandular del SSp en algún momento de la evolución de la paciente.

-Escala de actividad del SSp, valorada a través del *índice ESSDAI* (ver Anexo 3)<sup>81</sup>.

-Escala de cronicidad o daño corporal acumulado del SSp, valorado a través del *índice SSDI* (ver Anexo 4)<sup>82</sup>.

-*Tratamientos empleados* hasta el momento de inclusión, destacando por su relevancia en el estudio:

-*Relacionados con la actividad del SSp*: lágrimas artificiales; pilocarpina; AINEs; hidroxiclороquina; corticoides, recogiendo la dosis actual (mg/d) y la dosis acumulada en el último año (g); inmunosupresores clásicos; o agentes biológicos.

-*Relacionados con FRCV*: antidiabéticos orales y/o insulina; hipolipemiantes; antihipertensivos; hipouricemiantes; calcio, vitamina D, bifosfonatos, etc.

#### 3.2.4. DATOS ANTROPOMÉTRICOS:

-*Peso* (kg) y *altura* (m) de la paciente, calculando a partir de ambos su *Índice de Masa Corporal* (IMC, kg/m<sup>2</sup>) mediante la división del peso (kg) entre el cuadrado de su talla (m<sup>2</sup>). Se trata de un indicador simple del estado nutricional de un paciente de acuerdo con los valores propuestos por la OMS (Tabla 7), que varía según el género y la edad, estando también influenciado por otros factores como la proporción de tejido muscular y adiposo. Por tanto, nos permite identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos, habiéndose demostrado la relación de ambas entidades con un mayor riesgo de desarrollar ECV, DM2 y cáncer<sup>179</sup>.



*Tabla 7 – Clasificación del IMC según la OMS*

	CLASIFICACIÓN	IMC
<b>Infrapeso</b>	Delgadez severa	<16
	Delgadez moderada	16 – 16.99
	Delgadez aceptable	17 – 18.49
<b>Normopeso</b>		18.5 – 24.99
<b>Sobrepeso</b>	Sobrepeso grado I	25 – 26.99
	Sobrepeso grado II (preobesidad)	27 – 29.99
<b>Obesidad</b>	Obesidad grado I (leve)	30 – 34.99
	Obesidad grado II (moderada)	35 – 39.99
	Obesidad grado III (mórbida)	40 – 49.99
	Obesidad grado IV (extrema)	≥50

**-Perímetro abdominal** (cm), medido con la paciente de pie y tras haber expulsado el aire, colocando la cinta métrica en el punto medio situado entre la cresta iliaca y la última costilla. Según distintos estudios, un perímetro abdominal mayor de 88cm en mujeres y 102cm en varones conlleva un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, de tal modo que dicho riesgo aumenta un 2% por cada incremento de 1cm de perímetro abdominal<sup>180</sup>.

### 3.2.5. DATOS EXPLORATORIOS:

**-Presión arterial** (PA, mm Hg), medida con el paciente sentado tras 5 minutos de reposo, empleando un esfigmomanómetro automático validado OMROM modelo M3 HEM-7051T (Omron Health Care, Kyoto, Japan). En cada paciente se midió la TA en dos ocasiones separadas por un intervalo de 5 minutos, siendo la cifra de TA empleada la resultante de la media aritmética de ambas determinaciones. A partir de los valores de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se calcularon:

**-Presión de pulso** (PP, mm Hg), definida como la diferencia entre la PAS y la PAD, es un indicador de la distensibilidad arterial. Su interpretación debe considerarse siempre en el contexto de los valores absolutos de PAS y PAD ya que, por ejemplo, el riesgo cardiovascular de un paciente con una PA de 120/80 mmHg no es equivalente al existente con 160/120 mmHg, pese a tener una PP igual<sup>181</sup>.

A partir de distintos estudios observacionales, como el de Framingham, se sabe que, como consecuencia del endurecimiento vascular asociado a la aterosclerosis, la PP aumenta en ambos géneros con la edad (principalmente a partir de los 60 años) de forma paralela al aumento de la PAS, siendo en este grupo de pacientes en el que el empleo de la PP ha demostrado utilidad. Aunque no hay un acuerdo en la actualidad sobre la PP normal, se sabe que un valor de PP superior a 60-65 mmHg se asocia a mayor riesgo de enfermedad coronaria<sup>182,183</sup> y mayor morbimortalidad cardiovascular<sup>184</sup>, tanto en población normotensa como hipertensa<sup>185</sup>. Por otra parte se ha observado que un aumento de la PP se asocia a un mayor riesgo de desarrollar DM2, por mecanismos aún no bien aclarados<sup>186</sup>.

**-Presión arterial media** (PAM, mm Hg), calculada a partir de la PAS y PAD mediante la siguiente fórmula (Tabla 8):

**Tabla 8. Cálculo de la PAM**

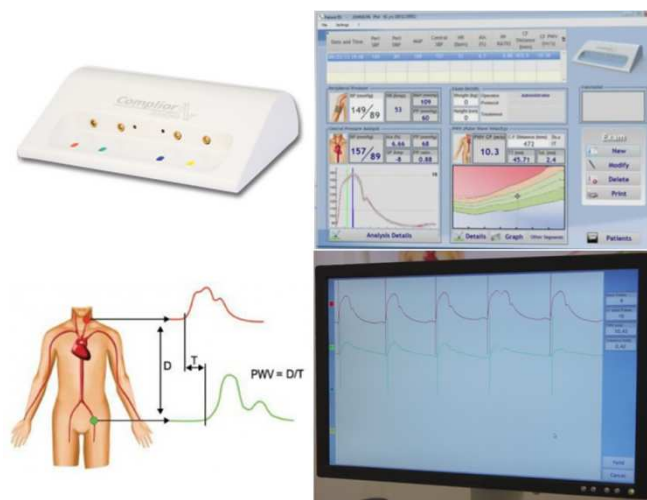
$$PAM = \frac{PAS + 2PAD}{3}$$

Según distintos estudios, se sabe que el valor de PAM permite predecir el riesgo de ECV de un paciente independientemente de su edad<sup>187</sup>.

**-Frecuencia cardiaca** (FC, lpm). La FC en reposo, la FC máxima durante el ejercicio, así como la diferencia entre ambas (variabilidad de la FC), son FRCV clásicos que se asocian a mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular<sup>188,189,190</sup>.

**-VOP** (m/s) es el método más empleado para la estimación de la rigidez arterial y, con ello, la detección del grado de aterosclerosis precoz<sup>168</sup>. El sistema Complior® Analyse (ALAM-MEDICAL, Vincennes, France) es el que reúne mayores criterios de estandarización, considerándose el *gold standard* en la valoración de la distensibilidad arterial<sup>191,192</sup>. El sistema Complior® posee coeficientes de reproducción tanto intra- como interobservador  $\geq 0.9$  y una fiabilidad en la determinación de la rigidez arterial debidamente contrastada en

el estudio Complior<sup>191</sup>. El sistema Complior® está compuesto por un software en el que se introducen, previamente a la medición de la VOP, los valores de PA, FC, talla, peso y la distancia (mm) entre el punto de registro del pulso carotídeo y el del pulso femoral. Con el paciente en decúbito supino y una vez localizados los pulsos a través de ambos sensores, la VOP se calcula dividiendo la distancia entre los dos mecanotransductores y el tiempo de tránsito de la onda pulsátil entre ambos puntos. Se realiza la grabación de al menos 10 ondas de pulso de modo que el valor de VOP final resulta del valor medio de esas 10 determinaciones registradas (Figura 6)<sup>191</sup>.



**Figura 6. Medición de VOP mediante el Sistema Complior®**

Aunque se han propuesto distintos métodos para establecer la normalidad y los valores de referencia de la VOP en la población general para la correcta interpretación de su incremento<sup>193</sup>, éstos aún no están bien estandarizados en las distintas poblaciones. Por este motivo, dada la ausencia de valores de referencia de la VOP en nuestra población, una vez recogidos todos los valores de VOP tanto de las pacientes con SSp como de los controles, se definió en nuestro estudio una VOP patológica o incrementada aquella cuyo valor fuese superior al del percentil 90 de nuestra población de referencia o control ( $>9.5\text{m/s}$ )<sup>191,192</sup>.

### 3.2.6. DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS:

A todos los pacientes, pacientes con SSp y controles, incluidos en el estudio se les realizó un electrocardiograma (ECG) para valorar, fundamentalmente:

**-Datos de HVI:** aunque la ecocardiografía es el método de elección para el diagnóstico de la HVI, el ECG se sigue empleando en la práctica clínica diaria dado su precio, disponibilidad y rapidez de obtención, pese a su sensibilidad y especificidad moderadas, determinadas tanto por las limitaciones intrínsecas del ECG como por factores extracardiacos (complexión, edad, broncopatía, etc)<sup>194</sup>. Los hallazgos más destacables que podemos encontrar en el ECG de un paciente con HVI son: aumento del voltaje QRS, aumento de la duración QRS, desviación del eje hacia la izquierda, cambios en la repolarización (segmento ST-T) y alteraciones a nivel de la aurícula izquierda. Existen distintos criterios diagnósticos de HVI, siendo los índices de Sokolow-Lyon (suma de onda S en V1 y R en V5-6 mayor de 35 mm) y Cornell (suma de onda R en aVL y onda S en V3 mayor de 20 mm en mujeres o 28 mm en varones) los más utilizados<sup>195</sup>.

La detección mediante ECG o ecocardiografía de HVI tiene gran implicación clínica, ya que se asocia a un claro aumento de la morbimortalidad cardiovascular<sup>196,197</sup>: insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares, muerte tras infarto agudo de miocardio, disminución de la fracción de eyección del VI, muerte súbita cardiaca, dilatación de la raíz aórtica, accidente cerebrovascular, etc.

-El intervalo QT es el tiempo (s) transcurrido entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T en el ECG. Su valor depende inversamente de la FC, motivo por el que su cálculo debe ajustarse a la misma mediante el empleo de la fórmula de Bazett (Tabla 9), obteniendo así el valor del **intervalo QT corregido** (QTc), oscilando su valor normal en adultos entre 0.35s y 0.44s (0.45s en mujeres)<sup>198</sup>.

**Tabla 9. Cálculo del intervalo QT corregido**

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Tanto la prolongación como el acortamiento del intervalo QTc se asocia a un mayor riesgo de arritmias ventriculares<sup>198</sup>. Las causas adquiridas relacionadas con mayor frecuencia con la prolongación del intervalo QTc<sup>199,200</sup> son el empleo de determinados fármacos (antiarrítmicos III y Ia; psicotrópicos, como haloperidol, risperidona, antidepresivos tricíclicos; antimicrobianos, como eritromicina, trimetoprim-sulfometoxazol; etc) y algunos trastornos hidroelectrolíticos (hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia).

### 3.2.7. DATOS ANALÍTICOS:

**-Hemograma:** *hematíes* ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ), *hemoglobina* (Hb, g/dL), *volumen corpuscular medio* (VCM, fL), *leucocitos* totales (células/ $\mu\text{L}$ ), *neutrófilos* totales (células/ $\mu\text{L}$ ), *linfocitos* totales (células/ $\mu\text{L}$ ), *plaquetas* (células/ $\mu\text{L}$ ), y *VSG* en la primera hora (VSG 1<sup>ª</sup>h, mm). La determinación de todos estos valores se efectuó por medio de autoanalizador Hitachi 917 con reactivos suministrados por Roche Diagnostic® de acuerdo a los procedimientos rutinarios del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

**-Bioquímica:** *glucosa* (mg/dL), *urea* (mg/dL), *creatinina* (mg/dL), *ácido úrico* (mg/dL), *colesterol total* (mg/dL), *colesterol HDL* (mg/dL), *colesterol LDL* (mg/dL), *TGs* (mg/dL), *bilirrubina total* (BT, mg/dL), *GOT* (U/L), *GPT* (U/L), *GGT* (U/L), *fosfatasa alcalina* (FAI, U/L), *hierro* ( $\mu\text{g/dL}$ ), *ferritina* (ng/mL), *calcio* (mg/dL), *fósforo* (mg/dL), *proteínas totales* (g/dL), *albúmina* (g/dL), *CPK* (U/L), *LDH* (U/L), *BNP* (pg/mL), *PCR* (mg/dL), *FR* (U/mL), *complemento* (componentes C3 y C4, mg/dL), *beta-2-microglobulina* ( $\mu\text{g/mL}$ ), e *inmunoglobulina G* (IgG, mg/dL).

**-Fibrinógeno** (mg/dL; von Clauss assay), *dímero D* ( $\mu\text{g/mL}$ ; ELISA, Dimertest, Agen Biomedical LTD, Brisbane, Australia) y *homocisteína* ( $\mu\text{mol/L}$ ; AxSYM Homocysteine; Abbot Laboratories, Abbott Park, IL).

**-Insulina** ( $\mu\text{U/mL}$ , plasma insulina, BioRad, France). La resistencia a la insulina se refiere a un estado en el que una concentración de insulina se asocia a una respuesta bioquímica de la glucosa inferior a la esperada, es decir, la existencia

de una respuesta biológica baja ante concentraciones normales de insulina<sup>201</sup>. La resistencia insulínica es un importante FR para el desarrollo de DM2 y ECV.

Ante la evidencia de que la glucemia basal y la prueba de tolerancia oral a la glucosa se alteran cuando hay una importante destrucción de las células  $\beta$ -pancreáticas, se han diseñado distintos índices para la estimación de la resistencia insulínica, entre los que destaca el índice HOMA-IR. El *índice HOMA-IR* (*Homeostatic model assessment insulin resistance*) permite la valoración de los estados de resistencia insulínica a través de una sola toma de sangre en ayunas lo que, junto a su simplicidad y bajo coste, los ha convertido en la técnica de elección en la práctica clínica. Para su cálculo se emplea la siguiente fórmula (Tabla 10):

*Tabla 10. Cálculo del índice HOMA-IR*

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina (\mu U/L)}}{405}$$

405

Su capacidad para detectar alteraciones de la sensibilidad de la insulina en pacientes con DM2 o síndrome metabólico ha sido demostrada en diversos estudios, describiéndose una relación directa entre el grado de resistencia insulínica y el valor del índice HOMA-IR<sup>202,203</sup>.

Su valor es muy variable en función de la población analizada, por lo que se suele establecer el punto de corte para considerarlo patológico en el percentil 90 del grupo control del estudio. De este modo se obtiene un valor de referencia representativo de la propia población examinada.

-**Vitamina D** (ng/mL) y **PTH** (pg/mL). En los últimos años distintos estudios han demostrado cómo el déficit de vitamina D y el aumento de PTH son FRCV modificables. De este modo, en población general se ha comprobado cómo la insuficiencia de vitamina D (entendida como <30 ng/mL) y, fundamentalmente, su deficiencia (< 10 ng/mL) se asocia a un aumento del riesgo de HTA y de mortalidad de causa CV<sup>204</sup>; mientras que en pacientes con LES la hipovitaminosis D se relaciona con el desarrollo de aterosclerosis

subclínica<sup>205,206</sup>. Paralelamente se ha comprobado cómo el aumento de PTH se relaciona con aumento del riesgo de HVI y fallo cardíaco<sup>207</sup>. Ninguna de estas alteraciones hormonales ha sido aún estudiada en pacientes con SSp.

-Valores de *hormona estimulante del tiroides* (TSH,  $\mu$ U/mL).

-*Serología de VHB y VHC*, para valorar la posibilidad de que se trate de un SS asociado a una infección vírica crónica.

### 3.2.8. VALORACIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO Y ESCALAS DE ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR:

El *síndrome metabólico*, o síndrome X definido en 1923 por Kylin, se define como la coexistencia de distintos factores de riesgo metabólicos tanto para el desarrollo de DM2 como ECV. Ante el interés creciente del síndrome metabólico en los últimos años, se han propuesto numerosos criterios diagnósticos (Tabla 11), entre los que destaca el acuerdo de 2005 de la “*American Heart Association*” (AHA) y la “*National Heart, Lung and Blood Institute*” (NHLBI) (Tabla 12)<sup>208</sup>.

**Tabla 11. Comparativa de los criterios clínicos anteriormente propuestos para el diagnóstico del síndrome metabólico.** [Tabla adaptada de Grundy *et al*<sup>208</sup>]

	<b>OMS (1998)</b>	<b>EGIR</b>	<b>ATP III (2001)</b>	<b>AACE (2003)</b>	<b>IDF (2005)</b>
<b>Resistencia insulínica</b>	GBA, IG, DM2 o ↓sensibilidad a insulina.	Insulinemia <p <sup>75</sup> .	No.	GBA o IG.	No.
	<b>y 2 de los siguientes:</b>	<b>y 2 de los siguientes:</b>	<b>Al menos 3 de los siguientes:</b>	<b>y alguno de los siguientes:</b>	
<b>Peso</b>	-Índice cintura cadera: -♂ >0.9. -♀ >0.85. y/o -IMC >30 kg/m <sup>2</sup> .	Perímetro de cintura: -♂ ≥94 cm. -♀ ≥80 cm.	Perímetro de cintura: -♂ ≥102 cm. -♀ ≥88 cm.	IMC >25 kg/m <sup>2</sup> .	↑perímetro de cintura respecto a la población de referencia.
					<b>y 2 de los siguientes:</b>
<b>Lípidos</b>	-TGs ≥150 mg/dL. y/o -HDLc: -♂ <35mg/dL. -♀ <39mg/dL.	-TGs ≥150 mg/dL. y/o -HDLc <39mg/dL.	-TGs ≥150 mg/dL. y/o -HDLc: -♂ <40mg/dL. -♀ <50mg/dL.	-TGs ≥150 mg/dL. y -HDLc: -♂ <40mg/dL. -♀ <50mg/dL.	-TGs ≥150 mg/dL o en tratamiento. y/o -HDLc: -♂ <40mg/dL. -♀ <50mg/dL. o en tratamiento.
<b>Presión arterial</b>	≥140/90 mm Hg.	≥140/90 mm Hg, o en tratamiento.	≥130/85 mm Hg.	≥130/85 mm Hg.	≥130/85 mm Hg, o en tratamiento.
<b>Glucemia</b>	GBA, IG o DM2.	GBA o IG (no DM2).	>110 mg/dL.	GBA o IG (no DM2).	>100 mg/dL.
<b>Otros</b>	Microalbuminuria			Otros datos de resistencia insulínica*	

GBA: glucosa basal alterada; IG: intolerancia a la glucosa; TGs: triglicéridos.

\*Otros datos de resistencia insulínica: antecedentes familiares de DM2, síndrome de ovario poliquístico, sedentarismo, edad avanzada, y etnias con mayor sensibilidad al desarrollo de DM2.



**Tabla 12. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico de 2005 de la “American Heart Association” (AHA) y la “National Heart, Lung and Blood Institute” (NHLBI).**

[Tabla adaptada de Grundy *et al*<sup>208</sup>]

<b>Diagnóstico <math>\geq 3</math> criterios</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>
<b>Perímetro abdominal</b>	$\geq 88$ cm.	$\geq 102$ cm.
<b>Triglicéridos</b>	$\geq 150$ mg/dL, o -Tratamiento para la hipertrigliceridemia.	
<b>Colesterol HDL</b>	$< 50$ mg/dL, o -Tratamiento para la hipercolesterolemia.	$< 40$ mg/dL, o -Tratamiento para la hipercolesterolemia.
<b>Presión arterial</b>	$\geq 130$ mm Hg, o $\geq 85$ mm Hg, o -Tratamiento antihipertensivo.	
<b>Glucosa basal</b>	$\geq 100$ mg/dL, o -Tratamiento para la hiperglucemia.	

En 2009 se publicó un acuerdo entre las distintas sociedades internacionales implicadas (*International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity*), donde se aceptaron los criterios diagnósticos de 2005 anteriormente expuestos salvo los límites de referencia del perímetro abdominal, adoptándose los valores de referencia obtenidos en estudios poblacionales previos realizados en distintas áreas geográficas; de este modo, al emplear límites de referencia más representativos de cada población, se pretende aumentar la validez externa de los criterios diagnósticos del síndrome metabólico<sup>209</sup>. De acuerdo con todo lo expuesto, en nuestro estudio el síndrome metabólico fue definido utilizando los criterios acordados por las diferentes sociedades internacionales en 2009.

Dada la alta incidencia actual de problemas cardiovasculares en la población general y la previsión de su incremento en las próximas décadas, el manejo cardiovascular de cualquier paciente, incluso los aparentemente sanos y asintomáticos, debe tener una orientación eminentemente preventiva. De este modo, la capacidad de estimación de la probabilidad individual de desarrollar una complicación cardiovascular en función de los FRCV que presente cada sujeto constituye una gran herramienta

clínica y epidemiológica. Con este objetivo se han desarrollado distintas *escalas de valoración del riesgo cardiovascular* internacionales estandarizadas, que analizan múltiples variables simultáneamente y estiman el riesgo individual de eventos cardiovasculares en un periodo de 10 años. Entre las escalas más usadas destacan:

-*Framingham*<sup>210</sup>: estima el riesgo coronario de un paciente a los 10 años en comparación con el riesgo promedio de la población, analizando tanto la edad media de la misma como la prevalencia de los FRCV considerados: género, colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), PAS (mm Hg), DM2 (sí/no) y tabaquismo (sí/no). Sin embargo hay que considerar que la distribución de los FRCV no es homogénea ni tiene el mismo peso en cada población, motivo por el que se ha comprobado cómo la escala Framingham malestima el riesgo coronario en varias poblaciones, entre ellas en España donde se sobreestima, motivo por el que es necesaria su calibración con datos locales para aumentar la validez de su empleo<sup>211</sup>.

-*SCORE cardiovascular*<sup>212</sup>: dada la escasa aplicabilidad del índice Framingham en algunos países, entre ellos los europeos, se han propuesto distintas escalas orientadas fundamentalmente al cálculo del riesgo cardiovascular en estas poblaciones, entre las que destaca el SCORE cardiovascular propuesto en 2003 para Europa, donde se consideran los siguientes parámetros: edad, género, colesterol total (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), PAS (mm Hg), tabaquismo (sí/no) y región europea (alto o bajo riesgo). A diferencia del índice de Framingham, el SCORE informa tanto del riesgo de muerte cardiovascular coronaria como no-coronaria a los 10 años, así como el riesgo de muerte cardiovascular global del paciente en ese periodo.

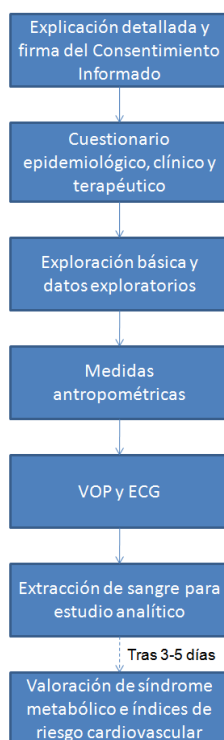
### 3.3. **TIPO DE ESTUDIO Y DURACIÓN**

Se llevó a cabo un estudio analítico observacional de casos y controles, con recogida de datos durante un periodo de 5 meses.

### 3.4. RECOGIDA DE DATOS

Como hemos detallado anteriormente en los apartados “1. Pacientes” y “2. Controles”, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión del estudio (Tabla 6), se incluyeron un total de 44 mujeres con SSp y 78 mujeres sanas en el grupo control.

En cada sujeto de ambos grupos (Figura 7), tras la firma del *Consentimiento Informado* (Anexo 2), se completó el *Cuaderno de Recogida de Datos* (Anexo 5) con los datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos comentados, completado y contrastado con los recogidos en su Historia Clínica. Seguidamente se realizó una exploración física básica, incluyendo la medición de los *datos antropométricos y exploratorios* detallados, así como la realización de la *VOP carotídeo-femoral* y un *ECG*. Una vez completado todo este reconocimiento, se extraía la sangre en ayunas para el *estudio analítico* comentado (muestras extraídas por el personal de Enfermería del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y procesadas según los métodos de rutina de dicho Hospital), obteniendo los resultados básicos (hemograma, bioquímica general, FR, coagulación, BNP) en menos de un día y el resto de determinaciones más específicas (vitamina D y PTH, insulina, homocisteína, complemento, beta-2-microglobulina, IgG, serologías virales) en 3-5 días. Una vez recogidos todos los datos se valoraba la existencia o no de *síndrome metabólico*, así como los *índices de riesgo cardiovascular* mediante la escala Framingham a los 10 años y el SCORE coronario y cardiovascular global a los 10 años.



*Figura 7. Algoritmo de recogida de datos de cada paciente del estudio*

### 3.5. ANÁLISIS DE DATOS

En un primer paso se realizó un análisis descriptivo mediante el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión (mediana y rango intercuartílico, respectivamente) para las variables cuantitativas, y las frecuencias absolutas y relativas (número absoluto y porcentaje, respectivamente) para las variables cualitativas o categóricas.

Seguidamente se realizó un análisis bivalente comparando los distintos datos estudiados en los pacientes con SSp frente a las del grupo control. En el caso de las variables continuas se empleó el test de Shapiro-Wilk para valorar la normalidad del conjunto de datos. Para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se aplicó el test t-Student para muestras independientes, y se expresaron los resultados en mediana y rango intercuartílico; en caso de no normalidad se empleó el test de Mann-Whitney, y se mostraron los resultados con la mediana y rango intercuartílico. Para las variables cualitativas se empleó el test de la chi al cuadrado de Pearson, y en

caso de que no cumplieren los criterios se aplicó el test de Fisher; también se calcularon las odds ratios y los IC al 95% de estas variables cualitativas.

En un tercer paso se definió en el estudio una VOP patológica o incrementada aquella cuyo valor fuese superior al del percentil 90 de la población de referencia o control ( $>9.5\text{m/s}$ ), distinguiéndose en el grupo SSp, por tanto, dos subgrupos en función de si tenían o no VOP aumentada. Se realizó un análisis bivalente comparando los resultados de las distintas variables estudiadas entre ambos subgrupos, empleando la prueba t de Student, prueba de Mann-Whitney, y el test de la chi al cuadrado de Pearson, tal y como se ha descrito.

Finalmente se realizó un análisis multivariante de regresión lineal múltiple para determinar qué variables se asociaron de forma independiente en el grupo SSp con el incremento de la rigidez arterial, medida mediante VOP, siendo los valores de significación de p para la inclusión y la exclusión de las variables 0.05 y 0.10, respectivamente.

En todos los análisis se consideró un nivel de significación estadística bilateral del 5% y se realizaron empleando el software estadístico SPSS, versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU).

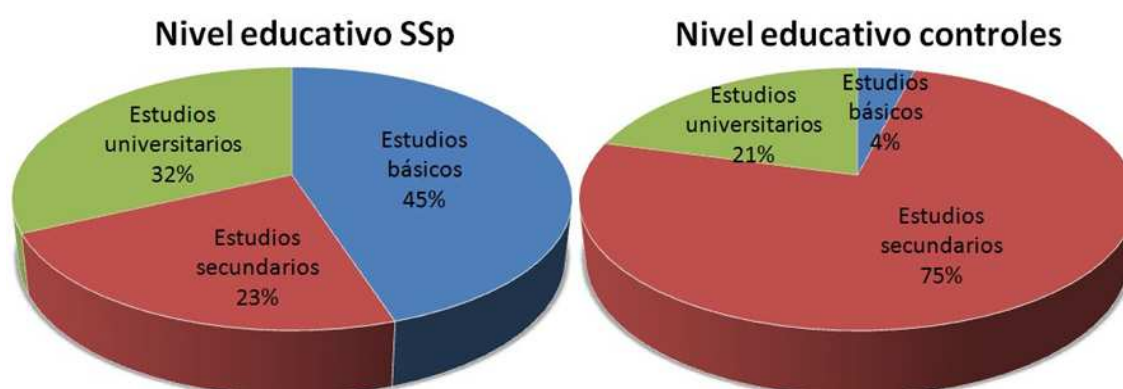


## V.- RESULTADOS

### 1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

#### 1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

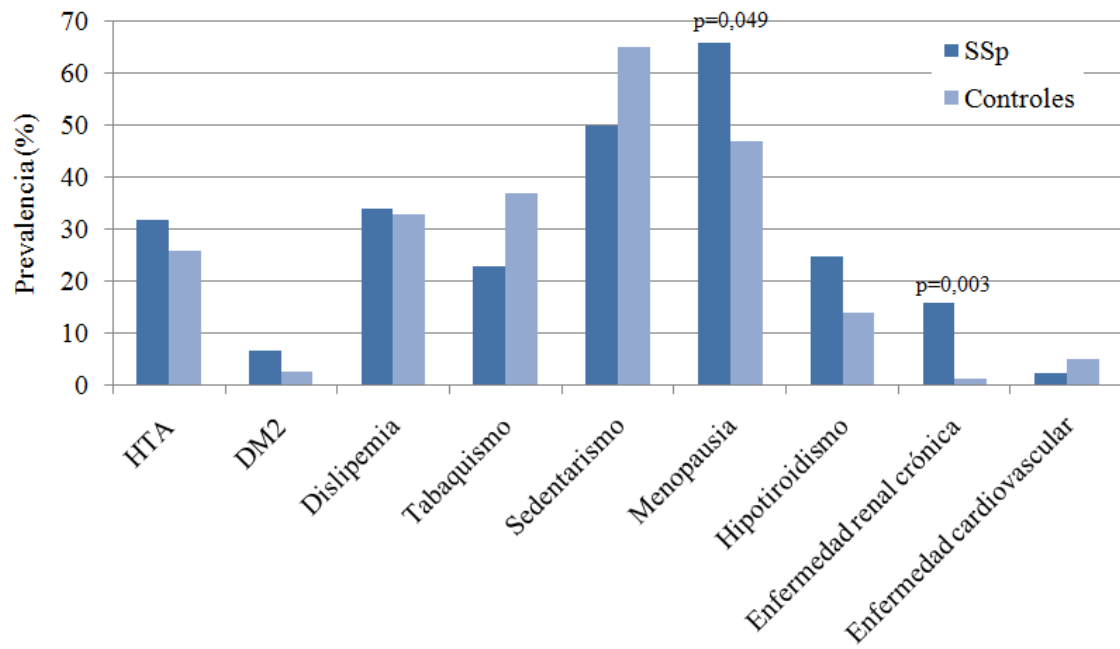
Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión detallados en el apartado “IV. Pacientes y Métodos” (Tabla 6) y firma del Consentimiento Informado (Anexo 2), se incluyeron 44 mujeres diagnosticadas de SSp y en seguimiento en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Su *edad mediana* en el momento de inclusión era 52 (44-56) años, siendo 95.5% de las pacientes de *raza* caucásica y el 4.5% restante de etnia gitana. Respecto al *nivel educativo*, 45% habían completado estudios básicos, 23% estudios secundarios, y 32% estudios universitarios (Figura 8).



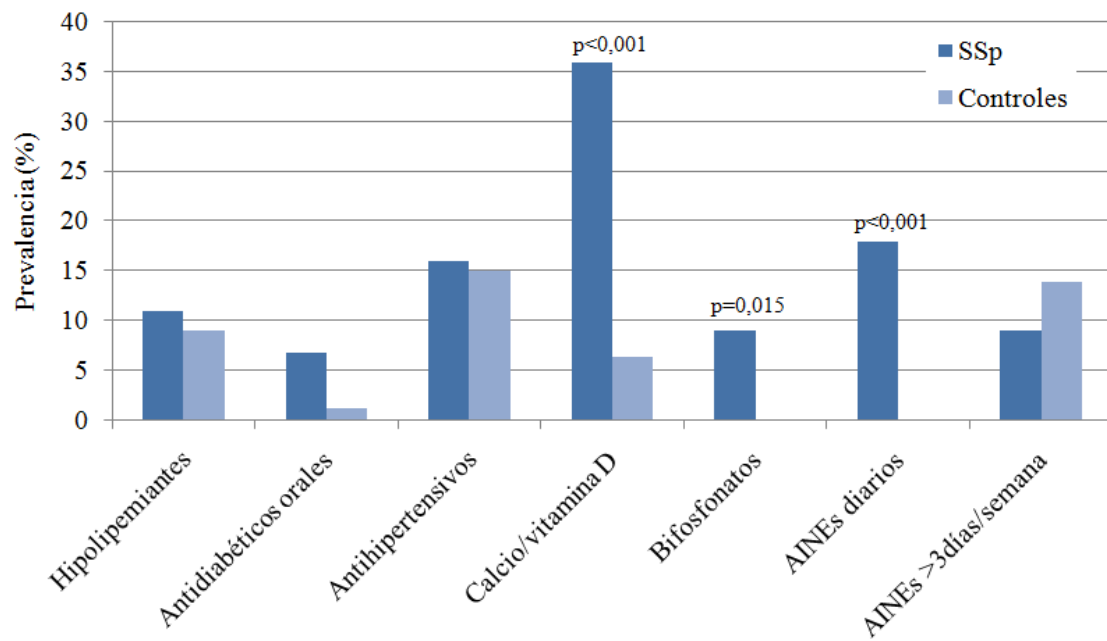
*Figura 8. Nivel educativo de los pacientes con SSp en comparación con controles*

#### 1.2. COMORBILIDAD Y TRATAMIENTOS HABITUALES

Entre los *antecedentes personales* del grupo de pacientes con SSp destacaban (Figura 9): menopausia (66%), sedentarismo (50%), dislipemia (34%), HTA (32%), hipotiroidismo (25%), y ERC (16%). Los *fármacos* consumidos con mayor frecuencia eran (Figura 10): suplementos de calcio y vitamina D (36%), AINEs diariamente (18%), antihipertensivos (16%) fundamentalmente IECAs (11%), e hipolipemiantes (11%). El resto de datos clínicos, antropométricos, exploratorios y resultados de pruebas complementarias se recogen en las Tablas 17 y 18.



*Figura 9. Antecedentes personales de pacientes con SSp respecto a controles*



*Figura 10. Tratamientos habituales de pacientes con SSp respecto a controles*



### **1.3. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y EXPLORATORIAS**

El IMC mediano de las pacientes con SSp fue de 25 (23-27) Kg/m<sup>2</sup> y, de acuerdo con este, el 43% de ellas presentaban sobrepeso y el 6.8% obesidad. El perímetro abdominal mediano de las pacientes fue de 88 (82-92) cm. La PAM obtenida en las pacientes con SSp fue 92 (85-100) mm Hg, con una PAS mediana de 121 (112-134) mm Hg y una PAD mediana de 76 (71-85) mm Hg. Finalmente, la VOP mediana fue de 8.2 (7.1-9.5) m/s (Figura 11), presentado un valor patológico el 25% de las pacientes analizadas. El resto de parámetros antropométricos y exploratorios se recogen en la Tabla 18.

### **1.4. OTRAS CARACTERÍSTICAS CARDIOMETABÓLICAS**

En el resto de variables analizadas de interés cardiovascular aún no expuestas cabe destacar cómo, en el ECG realizado a las pacientes durante el estudio, ninguna presentó signos de HVI ni de prolongación del intervalo QTc.

Analíticamente, la mediana de colesterol total era de 187 (169-225) mg/dL, con HDLc de 69 (51-83) mg/dL y LDLc de 101 (87-128) mg/dL, mientras que la mediana de TGs era de 83 (59-120) mg/dL. Las frecuencias de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipemia mixta fueron de 9.1%, 13.6% y 34%, respectivamente. La mediana de glucosa fue de 82 (74-91) mg/dL, con una insulinemia de 7.2 (5.8-11.1) uU/mL y un índice HOMA-IR de 1.5 (1.1-2.3). El valor mediano de la homocisteína fue de 10 (8.3-13) umol/L, presentando hiperhomocisteinemia el 32% de los pacientes. El resto de valores analíticos se recogen en las Tablas 20 y 21.

Finalmente, el 20.5% de las pacientes con SSp cumplían criterios de síndrome metabólico y, analizando las escalas de estimación del riesgo cardiovascular, la mediana del índice de Framingham fue del 1.9 (0.75-2.7)% a los 10 años, la del SCORE cardiovascular global fatal fue de 0.47 (0.08-0.56)% a los 10 años, y la del SCORE cardiovascular coronario fatal de 0.23 (0.04-0.56)% a los 10 años.

## **1.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS RELACIONADAS CON EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

La *edad* mediana *en el momento del diagnóstico* de la enfermedad fue de 43 (33-51) años, con una mediana de *evolución de la enfermedad* hasta el momento de inclusión de 6 (2-9) años. Respecto a las *variables clínicas*, el 64% de las pacientes tenían afectación extraglandular, destacando la aparición de sintomatología general inespecífica (96%), fundamentalmente artromialgias, fiebre, cefalea *sine materia*; afectación cutánea (39%), fundamentalmente de tipo vasculítico; fenómeno de Raynaud (36%); artritis (32%); y disfunción tiroidea (30%), tanto hipotiroidismo (84.6%) como hipertiroidismo (15.4%). El índice de actividad de la enfermedad *ESSDAI* mediano fue de 4 (2-6.8), mientras que el índice de cronicidad de la enfermedad *SSDI* mediano fue de 2 (1-3). El resto de variables clínicas se detallan en la Tabla 13.

**Tabla 13. Variables clínicas e índices de actividad y cronicidad de los pacientes con SSp**

<b><u>Criterios diagnósticos</u>, n (%)</b>	
Xerostomía	44 (100)
Xeroftalmia	43 (98)
Test Schirmer patológico	32 (73)
Gammagrafía salivar patológica	33 (75)
Biopsia salivar patológica	5 (11.4) [n=9]
Ro/SS-A positivo (>10 U/L)	44 (100)
La/SS-B positivo (>10 U/L)	20 (46)
<b><u>Manifestaciones clínicas propias del SSp</u>, n (%)</b>	
Afectación parotídea	25 (57)
Adenopatías	12 (27)
Esplenomegalia	2 (4.5)
Afectación hematológica	32 (73)
Afectación general	42 (96)
Fenómeno de Raynaud	16 (36)
Artritis	14 (32)
Afectación cutánea	17 (39)
Afectación extraglandular	28 (64)
Pulmonar	5 (11)
Cardiaca	3 (7)
Gastrointestinal	6 (14)
Hepática	9 (21)
Pancreática	1 (2.3)
Renal	4 (9.1)
Urológica	5 (11)
Sistema nervioso central	8 (18)
Sistema nervioso periférico	4 (9.1)
Tiroidea	13 (30)
Neoplasias hematológicas	0
Neoplasias no hematológicas	5 (11)
<b><u>Índice de actividad ESSDAI</u>, mediana (p25-p75)</b>	<b>4 (2-6.8)</b>
<b><u>Índice de cronicidad</u> Global</b>	<b>2 (1-3)</b>
<b><u>SSDI</u>, mediana (p25-p75)</b>	<b>Ocular // Oral</b> <b>Sistémico (no ocular ni oral)</b>
	0 (0-0) // 1 (0-2) 0 (0-1)

En el *estudio analítico*, el 39% de las pacientes con SSp de nuestra serie presentaban citopenias, siendo la leucopenia la serie más frecuentemente afectada (25%), seguida en frecuencia de anemia (13.6%) y trombopenia (6.8%). Respecto a los reactantes de fase aguda analizados, la VSG mediana fue de 23 (12-43) mm en la primera hora, mientras que la PCR mediana fue de 0.1 (0.1-0.2) mg/dL. El resto de los parámetros analíticos se recogen en las Tablas 20 y 21.

Desde un punto de vista *inmunológico* (Tabla 14), todas las pacientes tenían ANAs y anticuerpos anti-Ro positivos, mientras que tan solo un 46% tenía anti-La

positivo y un 63.6% elevación del FR. El 34% de las pacientes presentaban alteraciones en los niveles de IgG, fundamentalmente hipergammaglobulinemia (93.3%). Finalmente, la frecuencia de hipocomplementemia C3 fue del 2.3% y 15.9%, en función de rango de normalidad considerado (82 o 90 mg/dL, respectivamente). De igual modo, la hipocomplementemia C4 fue del 2.3% y 25%, según el límite de normalidad establecido (11 o 16 mg/dL).

**Tabla 14. Variables inmunológicas de los pacientes con SSp**

<u>Parámetros inmunológicos</u>	
<b>Beta-2-microglobulina, mg/L</b>	2.4 (1.9-3.3)
<b>IgG total, mg/dL</b>	1355 (1024-1758)
<b>IgG alterada, n (%)</b>	15 (34)
<b>Hipergammaglobulinemia</b>	14 (93.3)
<b>Hipogammaglobulinemia</b>	1 (6.7)
<b>ANAs positivos, n (%)</b>	44 (100)
<b>FR, U/mL</b>	20 (12-63)
<b>FR alto (&gt;14U/mL)</b>	28 (63.6)
<b>Complemento</b>	
<b>C3, mg/dL</b>	105 (94-130)
<b>Hipocomplementemia C3</b>	
<b>C3 &lt;82 mg/dL</b>	1 (2.3)
<b>C3 82-90 mg/dL</b>	7 (15.9)
<b>C3 &gt;90mg/dL</b>	36 (81.8)
<b>C4, mg/dL</b>	21 (16-27)
<b>Hipocomplementemia C4</b>	
<b>C4 &lt;11 mg/dL</b>	1 (2.3)
<b>C4 11-16 mg/dL</b>	11 (25)
<b>C4 &gt;16 mg/dL</b>	34 (72.7)

Finalmente, en cuanto a los tratamientos empleados en relación al propio SSp en el momento de inclusión en el estudio, 84% SSp utilizaba rutinariamente lágrimas artificiales, usando pilocarpina únicamente el 16% de las pacientes. Respecto a los tratamientos sistémicos, el 40% de las pacientes tomaban hidroxiclороquina, 23% inmunosupresores clásicos (50% azatioprina, 30% metotrexato y 20% micofenolato), y 21% corticoides orales. El resto de datos terapéuticos del SSp se recogen en la Tabla 15.

**Tabla 15. Tratamientos específicos de los pacientes con SSp**

<b><u>Tratamientos específicos,</u></b> n (%)	<b>Lágrimas artificiales</b>	37 (84)
	<b>Pilocarpina</b>	7 (16)
	<b>Prednisona</b>	9 (21)
	<b>Hidroxicloroquina</b>	17 (40)
	<b>Inmunosupresores clásicos</b>	10 (23)
	<b>Azatioprina</b>	5 (50)
	<b>Metotrexato</b>	3 (30)
	<b>Micofenolato</b>	2 (20)
	<b>Agentes biológicos</b>	1 (2.3)

## **2. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS CONTROLES**

### **2.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

Por otra parte, se reclutaron 78 controles sanos para la realización del estudio, todas ellas mujeres, con una *edad mediana* de 49 (43-54) años, y todas de *raza* caucásica. Respecto al *nivel educativo*, 3.8% habían cursado estudios básicos, 59.76% estudios secundarios, y 21% estudios universitarios (Figura 8).

### **2.2. COMORBILIDAD Y TRATAMIENTOS HABITUALES**

Entre los *antecedentes personales* de las pacientes del grupo control (Figura 9) destacaban: sedentarismo (65%), menopausia (47%), tabaquismo (37%), dislipemia (33%), e HTA (26%). Entre sus *tratamientos habituales* destacaban (Figura 10): antihipertensivos (15%) fundamentalmente ARA-II (9%) y diuréticos (9%), hipolipemiantes (9%), AINEs más de tres días por semana (14%). El resto de datos de este apartado se recogen en la Tabla 17.

### **2.3. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y EXPLORATORIAS**

El *IMC* mediano del grupo control fue de 25 (23-27) Kg/m<sup>2</sup>, con un 41% de mujeres con sobrepeso y un 13% con obesidad de acuerdo con los estándares de la OMS. El *perímetro abdominal* mediano del grupo control fue de 85 (79-92) cm. La *PAM* obtenida fue 89 (83-98) mm Hg, con una *PAS* mediana de 118 (110-131) mm Hg y una *PAD* mediana de 75 (67-81) mm Hg. Finalmente, la *VOP* mediana en el grupo control fue de 7.7 (7-8.5) m/s (Figura 11), presentado un valor patológico el 7.7% de las mujeres analizadas. El resto de parámetros antropométricos y exploratorios se recogen en la Tabla 18.

### **2.4. OTRAS CARACTERÍSTICAS CARDIOMETABÓLICAS**

En el grupo control tan solo se encontró a una mujer (1.3%) con datos compatibles con HVI en el *EKG*, y ninguna con prolongación del intervalo QTc.

Analíticamente, la mediana de colesterol total era de 205 (186-227) mg/dL, con HDLc de 67 (52-79) mg/dL y LDLc de 123 (105-144) mg/dL, mientras que la mediana de TGs era de 71 (57-106) mg/dL. Las frecuencias de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y dislipemia mixta fueron de 15.6%, 10.4% y 34%, respectivamente. La glucosa mediana fue de 83 (78-89) mg/dL, con una insulinemia de 6.6 (4.8-9.7) uU/mL y un índice HOMA-IR de 1.4 (1-2). El valor mediano de la homocisteína fue de 8 (6-10) umol/L, presentando hiperhomocisteinemia el 12% de las controles. El resto de valores analíticos se recogen en las Tablas 20 y 21.

Finalmente, el 13% de las mujeres del grupo control cumplían criterios de síndrome metabólico y, analizando las escalas de estimación del riesgo cardiovascular, la mediana del índice de Framingham fue del 1.6% a los 10 años, la del SCORE cardiovascular global fatal fue de 0.29% a los 10 años, y la del SCORE cardiovascular coronario fatal de 0.15% a los 10 años.

### **3. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO Y EL GRUPO CONTROL**

#### **3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

Al analizar las características demográficas de los dos grupos (Tabla 16), no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad ni raza. Sin embargo sí se observan diferencias al analizar el *nivel educativo* (p 0.027), encontrando en el grupo SSp una mayor frecuencia de estudios básicos (45% vs 3.8%; [OR = 20.8, IC 95% (5.7-76.2), p<0.001]) y menor frecuencia de estudios secundarios (23% vs 76%; [OR = 0.1, IC 95% (0.04-0.23), p<0.001]) que en el grupo control, sin existir diferencias significativas en cuanto a los estudios universitarios entre ambos grupos (Figura 8).

*Tabla 16. Características demográficas de los pacientes con SSp y los controles*

	SS PRIMARIO (n=44)	CONTROLES (n=78)	P
<b>Edad</b> , mediana de años (p25-p75)	52 (44-56)	49 (43-54)	0.212
<b>Raza</b> , n (%)	<b>Caucásica</b>	42 (95.5)	78 (100)
	<b>Gitana</b>	2 (4.5)	0
<b>Nivel educativo</b> , n (%)	<b>Estudios básicos</b>	20 (45)	3 (3.8)
	<b>Estudios secundarios</b>	10 (23)	59 (76)
	<b>Estudios universitarios</b>	14 (32)	16 (21)
			<0.001
			<0.001
			0.164

#### **3.2. COMORBILIDAD Y TRATAMIENTOS HABITUALES**

Respecto a los *antecedentes personales* (Tabla 17, Figura 9), se observó una mayor frecuencia de menopausia (66% vs 47%; [OR = 2.14, IC 95% (1-4.6), p=0.049]) y de ERC (16% vs 1.3%; [OR = 14.57, IC 95% (1.7-122.8), p=0.003]) en los pacientes con SSp respecto a los controles.

Por otra parte, al analizar los *tratamientos* empleados por ambos grupos (Tabla 17, Figura 10), había mayor consumo entre los pacientes con SSp de AINEs diariamente (18% vs 0%; p<0.001), IECAs (11% vs 1.3%; [OR = 9.9, IC 95% (1.1-87.4), p=0.023]), suplementos de calcio y vitamina D (36% vs 6.4%; [OR = 8.3, IC 95% (2.8-24.9), p<0.001]), y bifosfonatos (9.1% vs 0%; p=0.015).



*Tabla 17. Antecedentes personales y tratamientos habituales de los pacientes con SSp en comparación con los controles*

		SS PRIMARIO (n=44)	CONTROLES (n=78)	P
<i><u>Antecedentes personales</u></i> , n (%)	HTA	14 (32)	20 (26)	0.465
	DM2	3 (6.8)	2 (2.6)	0.35
	Dislipemia	15 (34)	25 (33)	0.855
	Hipercolesterolemia	4 (9.1)	12 (16)	0.31
	Hipertrigliceridemia	6 (14)	8 (10)	0.591
	Tabaquismo	10 (23)	29 (37)	0.1
	Sedentarismo	22 (50)	51 (65)	0.096
	Menopausia	29 (66)	37 (47)	<b>0.049</b>
	Hipotiroidismo	11 (25)	11 (14)	0.133
	ERC	7 (16)	1 (1.3)	<b>0.003</b>
	ECV	1 (2.3)	4 (5.1)	0.653
	<i><u>Tratamiento habitual</u></i> , n (%)	AINEs diarios	8 (18)	0
AINEs >3días/semana		4 (9)	11 (14)	0.418
Hipolipemiantes		5 (11)	7 (9)	0.755
Antidiabético oral		3 (6.8)	1 (1.3)	0.133
Antihipertensivo		7 (16)	12 (15)	0.939
IECA		5 (11)	1 (1.3)	<b>0.023</b>
ARA-II		2 (4.5)	7 (9)	0.486
Beta-bloqueante		1 (2.3)	3 (3.8)	1
Diurético		3 (6.8)	7 (9)	1
Calcio/vitamina D		16 (36)	5 (6.4)	<b>&lt;0.001</b>
Bifosfonato		4 (9.1)	0	<b>0.015</b>

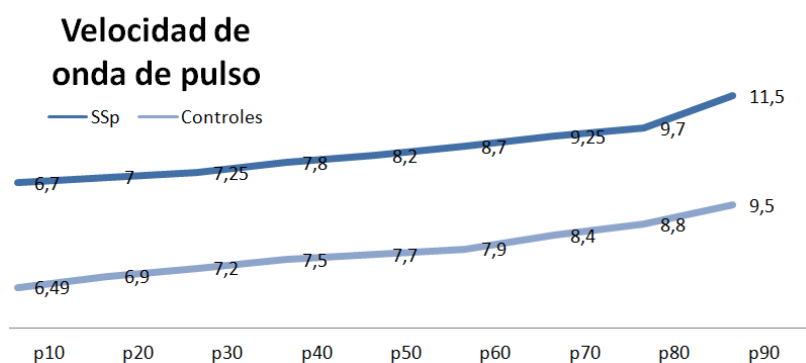
### **3.3. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y EXPLORATORIAS**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los datos antropométricos (Tabla 18), tales como IMC y perímetro abdominal. Por otra parte, en la exploración (Tabla 18) únicamente se detectó una mayor *FC* en el grupo de pacientes con SSp respecto al grupo control: 76 lpm (70-80) vs 72 (64-78), p=0.04.

**Tabla 18. Datos antropométricos y exploratorios de los pacientes con SSp en comparación con los controles**

	SS PRIMARIO (n=44)	CONTROLES (n=78)	P
<b>Datos antropométricos,</b>			
IMC, kg/m2, mediana (p25-p75)	25 (23-27)	25 (23-27)	0.93
Sobrepeso, n (%)	19 (43)	32 (41)	0.817
Obesidad, n (%)	3 (6.8)	10 (13)	0.373
Perímetro abdominal, cm, mediana (p25-p75)	88 (82-92)	85 (79-92)	0.313
<b>Datos exploratorios, mediana (p25-p75)</b>			
PAS, mm Hg	121 (112-134)	118 (110-131)	0.282
PAD, mm Hg	76 (71-85)	75 (67-81)	0.121
PAM, mm Hg	92 (85-100)	89 (83-98)	0.187
PP, mm Hg	45 (39-52)	44 (40-50)	0.681
FC, lpm	76 (70-80)	72 (64-78)	<b>0.04</b>
VOP, m/s	8.2 (7.1-9.5)	7.7 (7-8.5)	<b>0.03</b>
VOP aumentada (>9.5 m/s), n (%)	11 (25)	6 (7.7)	<b>0.008</b>

Al analizar la rigidez arterial medida indirectamente con la VOP se observó en los pacientes SSp una mayor VOP que en el grupo control: 8.2 m/s (7.1-9.5) vs 7.7 m/s (7-8.5), p=0.03. Como comentamos en el apartado “Datos exploratorios” en “Pacientes y Métodos”, ante la ausencia de estándares de referencia de VOP en nuestra población, se estableció como límite de normalidad el valor correspondiente al percentil 90 del grupo control (Figura 11): 9.5 m/s, entendiéndose una VOP aumentada cuando se encuentra por encima de dicha cifra. De acuerdo con este punto de corte, se encontró una mayor frecuencia de VOP aumentada en los pacientes SSp que en los controles: (25% vs 7.7%; [OR = 4, IC 95% (1.4-11.7), p=0.008]).



**Figura 11. Velocidad de onda de pulso. Percentiles en los pacientes SSp en comparación con los controles**

### 3.4. OTRAS CARACTERÍSTICAS CARDIOMETABÓLICAS

Al analizar el ECG (Tabla 19) realizado a los pacientes SSp y controles, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la existencia de signos de HVI. Sin embargo, el *intervalo QTc* fue más prolongado, aun manteniendo valores dentro de la normalidad, en el grupo control que en el grupo con SSp: 0.38 (0.37-0.39) vs 0.39 (0.38-0.41), p=0.015.

*Tabla 19. Datos electrocardiográficos de los pacientes con SSp en comparación con los controles*

<u>PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS</u>	<u>SS PRIMARIO (n=44)</u>	<u>CONTROLES (n=78)</u>	<u>P</u>
Índice de Sokolow-Lyon, mediana (p25-p75)	18 (15-23)	18 (15-21)	0.81
HVI, n (%)	0	1 (1.3)	1
Intervalo QT corregido, mediana (p25-p75)	0.38 (0.37-0.39)	0.39 (0.38-0.41)	<b>0.015</b>
QTc largo, n (%)	0	0	
QTc corto, n (%)	4 (9.1)	3 (4)	0.421

Existían diferencias estadísticamente significativas en los valores del *hemograma* (Tabla 20), con cifras inferiores de todas las series en el grupo de pacientes SSp respecto al grupo control: leucocitos 4750/uL (3850-5800) vs 6000/uL (4875-7525), p<0.001; neutrófilos 2865/uL (2295-3600) vs 3600/uL (2783-4560), p=0.002; linfocitos 1200/uL (998-1635) vs 1700/uL (1448-2153), p<0.001; hemoglobina 13.2 g/dL (12.4-14.4) vs 13.7 g/dL (13.3-14.3), p=0.002; y plaquetas 220000/uL (190000-255000) vs 252500/uL (212000-294750), p=0.005. De acuerdo con esto, se detectó una mayor frecuencia de *citopenias* [entendiendo neutrófilos <1500/uL, linfocitos <1000/uL, Hb <12 g/dL, o plaquetas <150000/uL] (39% vs 5.1%; [OR = 11.7, IC 95% (3.6-37.7), p<0.001]), fundamentalmente leucopenia (25% vs 5.1%; [OR = 6.2, IC 95% (1.8-20.8), p=0.001]) en los pacientes SSp que en los controles.

**Tabla 20. Hemograma de los pacientes con SSp en comparación con los controles**

<b>HEMOGRAMA</b> , mediana (p25-p75)	<b>SS PRIMARIO (n=44)</b>	<b>CONTROLES (n=78)</b>	<b>p</b>
<b>Leucocitos</b> , células/uL	4750 (3850-5800)	6000 (4875-7525)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Neutrófilos</b> , células/uL	2865 (2295-3600)	3600 (2783-4560)	<b>0.002</b>
<b>Linfocitos</b> , células/uL	1200 (998-1635)	1700 (1448-2153)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Hemoglobina</b> , g/dL	13.2 (12.4-14.4)	13.7 (13.3-14.3)	<b>0.002</b>
<b>VCM</b> , fL	91 (86-92)	90 (87-93)	0.965
<b>Plaquetas</b> , células/uL	220000 (190000-255000)	252500 (212000-294750)	<b>0.005</b>
<b>Citopenias</b> , n (%)	17 (39)	4 (5.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Leucopenia</b> , n (%)	11 (25)	4 (5.1)	<b>0.001</b>
<b>Anemia</b> , n (%)	6 (13.6)	3 (3.8)	0.07
<b>Trombopenia</b> , n (%)	3 (6.8)	0	<b>0.045</b>

En la bioquímica (Tabla 21), los pacientes con SSp tenían peor *perfil renal* que los controles con cifras más elevadas de creatinina (0.76 mg/dL (0.7-0.88) vs 0.69 mg/dL (0.59-0.77), p<0.001), y peor aclaramiento de creatinina (77 mL/min (65-87) vs 85 mL/min (75-100), p<0.001). Igualmente en el *perfil hepático* existían mayores valores de GOT que en el grupo control: 19 U/L (16-26) vs 17 (15-20), p=0.022, sin diferencias en el análisis del resto de transaminasas.

**Tabla 21. Bioquímica de los pacientes con SSp en comparación con los controles**

<u>PARÁMETROS BIOQUÍMICOS,</u> mediana (p25-p75)	SS PRIMARIO (n=44)	CONTROLES (n=78)	p
<u>Perfil glucémico</u>			
Glucosa, mg/dL	82 (74-91)	83 (78-89)	0.495
Insulinemia, uU/mL	7.2 (5.8-11.1)	6.6 (4.8-9.7)	0.112
HOMA-IR	1.5 (1.1-2.3)	1.4 (1-2)	0.190
<u>Perfil lipídico</u>			
Colesterol total, mg/dL	187 (169-225)	205 (186-227)	<b>0.041</b>
Hipercolesterolemia, n (%)	4 (9.1)	12 (15.6)	0.31
HDLc, mg/dL	69 (51-83)	67 (52-79)	0.724
LDLc, mg/dL	101 (87-128)	123 (105-144)	<b>0.003</b>
Triglicéridos, mg/dL	83 (59-120)	71 (57-106)	0.324
Hipertrigliceridemia, n (%)	6 (13.6)	8 (10.4)	0.591
Dislipemia, n (%)	15 (34)	26 (34)	0.971
<u>Perfil renal</u>			
Urea, mg/dL	31 (24-37)	32 (27-38)	0.396
Creatinina, mg/dL	0.76 (0.7-0.88)	0.69 (0.59-0.77)	<b>&lt;0.001</b>
CCr (MDRD7), mL/min	77 (65-87)	85 (75-100)	<b>&lt;0.001</b>
<u>Perfil hepático</u>			
GOT, U/L	19 (16-26)	17 (15-20)	<b>0.022</b>
GPT, U/L	17 (12-22)	15 (12-19)	0.198
GGT, U/L	14 (9-21)	15 (12-23)	0.509
<u>Metabolismo fosfocálcico</u>			
Calcio corregido, mg/dL	9 (8.6-9.2)	9 (8.7-9.3)	0.522
Vitamina D, ng/mL	23 (17-29)	21 (16-25)	0.264
Hipovitaminosis D <30, n (%)	35 (79.5)	63 (80.8)	0.87
Hipovitaminosis D <10, n (%)	3 (6.8)	1 (1.3)	0.133
PTH, pg/mL	37 (30-50)	35 (29-44)	0.31
<u>Homocisteína</u> , umol/L	10 (8.3-13)	8 (6-10)	<b>0.001</b>
Hiperhomocisteinemia >12, n (%)	14 (32)	9 (12)	<b>0.006</b>
<u>Reactantes de fase aguda</u>			
VSG 1ª hora, mm	23 (12-43)	12 (8-20)	<b>&lt;0.001</b>
PCR, mg/dL	0.1 (0.1-0.2)	0.1 (0.1-0.2)	0.578
Fibrinógeno, mg/dL	327 (272-389)	310 (262-353)	0.107
<u>Otros parámetros analíticos</u>			
Ácido úrico, mg/dL	4.1 (3.4-4.8)	4.1 (3.6-4.6)	0.769
Hierro, ug/dL	82 (62-98)	89 (61-113)	0.537
Ferritina, ng/mL	54 (23-204)	45 (21-82)	0.371
Albumina, g/dL	4.4 (4.2-4.5)	4.5 (4.3-4.6)	0.06

Por el contrario, el perfil lipídico fue peor en el grupo control que en los pacientes SSp, con mayores niveles de colesterol total (187 mg/dL (169-225) vs 205 mg/dL (186-227), p=0.041) y colesterol LDL (101 mg/dL (87-128) vs 123 mg/dL (105-144), p=0.003), sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos en colesterol HDL ni en triglicéridos, así como tampoco en la frecuencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipemia. Se detectó una tendencia a la significación estadística

(p=0.06) en los niveles de *albúmina*, siendo menores en los pacientes SSp respecto a controles.

Entre los *reactantes de fase aguda* analizados, la VSG en la primera hora fue mayor en los pacientes SSp respecto a controles (23 mm (12-43) vs 12 mm (8-20), p<0.001), no encontrándose diferencias entre los valores de PCR y fibrinógeno. Igualmente, la homocisteína fue mayor en los pacientes SSp que en los controles: 10 umol/L (8.3-13) vs 8 umol/L (6-10), p=0.001; detectándose en SSp mayor frecuencia de hiperhomocisteinemia (>12 umol/L): 32% vs 12%; [OR = 3.6, IC 95% (1.4-9.2), p=0.006]).

No se encontraron diferencias significativas al analizar el resto de valores bioquímicos analizados (Tabla 21): perfil glucémico (glucemia basal, insulinemia basal e índice HOMA-IR), metabolismo fosfocálcico (calcio corregido por albúmina, vitamina D y PTH), ácido úrico, y perfil férrico (hierro y ferritina).

Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al diagnóstico de *síndrome metabólico* ni en las *escalas de estimación del riesgo cardiovascular* analizadas (Framingham y SCORE cardiovascular) (Tabla 22). Reseñar que sí se observó una tendencia a la significación en la ausencia de criterios de síndrome metabólico en el grupo de pacientes SSp (p=0.068).

**Tabla 22. Síndrome metabólico y escalas de estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes con SSp en comparación con los controles**

	SS PRIMARIO (n=44)	CONTROLES (n=78)	p
<b>Síndrome metabólico, n (%)</b>	9 (20.5)	10 (13)	0.277
<b>Nº criterios</b>	1 (0.25-2)	1 (0-2)	0.123
<b>No criterios</b>	10 (22.7)	30 (39)	0.068
<b>Framingham (% , 10 años)</b>	1.9 (0.75-2.7)	1.6 (0.85-2.7)	0.544
<b>SCORE CV (% , 10 años)</b>			
<b>Global fatal</b>	0.47 (0.08-0.56)	0.29 (0.07-0.74)	0.301
<b>Coronario fatal</b>	0.23 (0.04-0.56)	0.15 (0.04-0.39)	0.337

#### **4. RESULTADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO CON VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO NORMAL Y AUMENTADA**

Como ya hemos expuesto en el apartado anterior, se estableció como límite de normalidad en nuestra población el percentil 90 del grupo control (9.5 m/s), entendiéndose una VOP aumentada cuando se encuentra por encima de dicha cifra.

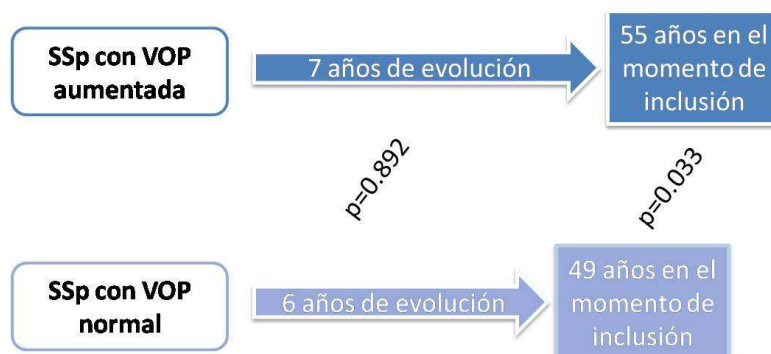
##### **4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

En cuanto a las características demográficas de los dos subgrupos de pacientes con SSp (Tabla 23), aquellos que tenían una VOP aumentada tenían mayor *edad en el momento de inclusión* que los de VOP normal (55 años (51-61) vs 49 años (42-55),  $p=0.033$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la edad de diagnóstico del SSp, los años de evolución de la enfermedad, la raza, ni el nivel educativo entre ambos subgrupos (Tabla 23, Figura 12).

*Tabla 23 - Características demográficas de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada*

		<b>SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)</b>	<b>SSp CON VOP NORMAL (n=33)</b>	<b>p</b>
<b>Edad de diagnóstico</b> , mediana (p25-p75)		51 (41-53)	41 (32-51)	0.111
<b>Edad de inclusión</b> , mediana (p25-p75)		55 (51-61)	49 (42-55)	<b>0.033</b>
<b>Años de evolución</b> , mediana (p25-p75)		7 (3-9)	6 (2-9.5)	0.892
<b>Raza</b> , n (%)	Caucásica	11 (100)	31 (94)	1
	Gitana	0	2 (6)	1
<b>Nivel educativo</b> , n (%)	Estudios básicos	5 (46)	15 (46)	1
	Estudios secundarios	3 (27)	7 (21)	0.692
	Estudios universitarios	3 (27)	11 (33)	1

*Figura 12. Comparativa entre el tiempo de evolución y la edad en el momento de inclusión de los pacientes SSp con VOP aumentada y aquellos con VOP normal*



#### **4.2. COMORBILIDAD Y TRATAMIENTOS HABITUALES**

Entre los *antecedentes personales* analizados, los pacientes con SSp y VOP aumentada tenían mayor frecuencia de HTA (73% vs 18%; [OR = 12, IC 95% (2.4-59.1),  $p=0.002$ ]) y DM2 (3% vs 0%;  $p=0.012$ ) que el subgrupo con VOP normal. Igualmente se detectó una tendencia a la significación estadística entre las pacientes postmenopáusicas con VOP aumentada ( $p=0.067$ ). No se encontraron diferencias significativas al analizar el resto de antecedentes personales (Tabla 24).

Entre los *tratamientos habituales* empleados (Tabla 24), los pacientes con VOP aumentada tomaban con mayor frecuencia antidiabéticos orales, fundamentalmente metformina (27% vs 0%;  $p=0.012$ ); antihipertensivos (36% vs 9.1%; [OR = 5.7, IC 95% (1.04-31.5),  $p=0.054$ ]), fundamentalmente IECAs ( $p=0.091$ ); y bifosfonatos (27% vs 3%; [OR = 12, IC 95% (1.1-131),  $p=0.043$ ]), respecto a aquellos pacientes con VOP normal.



**Tabla 24 - Antecedentes personales y tratamientos habituales de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada**

		SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)	SSp CON VOP NORMAL (n=33)	p
<b><i>Antecedentes personales, n (%)</i></b>	HTA	8 (73)	6 (18)	<b>0.002</b>
	DM2	3 (27)	0	<b>0.012</b>
	Dislipemia	4 (36)	11 (33)	1
	Tabaquismo	2 (18)	8 (24)	1
	Sedentarismo	7 (64)	15 (46)	0.296
	Menopausia	10 (91)	19 (58)	0.067
	Hipotiroidismo	4 (36)	7 (21)	0.425
	ERC	2 (18)	5 (15)	1
	ECV	1 (9.1)	0	0.25
	Hipolipemiantes	1 (9.1)	4 (12)	1
<b><i>Tratamiento habitual, n (%)</i></b>	Antidiabético oral	3 (27)	0	<b>0.012</b>
	Antihipertensivo	4 (36)	3 (9.1)	<b>0.054</b>
	IECA	3 (27)	2 (6.1)	0.091
	ARA-II	1 (9.1)	1 (3)	0.442
	Beta-bloqueante	1 (9.1)	0	0.25
	Diurético	2 (18)	1 (3)	0.15
	Calcio/vitamina D	6 (55)	10 (30)	0.169
	Bifosfonato	3 (27)	1 (3)	<b>0.043</b>

#### **4.3. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y EXPLORATORIAS**

En la exploración física, los pacientes con SSp y VOP aumentada presentaban mayores valores de PAS (134 mm Hg (121-146) vs 117 mm Hg (112-130), p=0.004); PAD (82 mm Hg (74-93) vs 75 mm Hg (71-81), p=0.018); PAM (99 mm Hg (94-105) vs 90 mm Hg (85-95), p=0.005); y FC (84 lpm (77-95) vs 73 lpm (67-77), p<0.001) que el grupo con VOP normal. No se detectaron diferencias significativas al analizar las medidas antropométricas (Tabla 25).

**Tabla 25 - Datos antropométricos y exploratorios de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada**

	<b>SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)</b>	<b>SSp CON VOP NORMAL (n=33)</b>	<b>p</b>
<b><u>Datos antropométricos,</u></b>			
<b>IMC, kg/m2, mediana (p25-p75)</b>	26 (24-27)	25 (23-27)	0.755
<b>Sobrepeso, n (%)</b>	6 (55)	13 (39)	0.489
<b>Obesidad, n (%)</b>	0	3 (9.1)	0.561
<b>Perímetro abdominal, cm, mediana (p25-p75)</b>	92 (86-93)	86 (82-92)	0.238
<b><u>Datos exploratorios, mediana (p25-p75)</u></b>			
<b>PAS, mm Hg</b>	134 (121-146)	117 (112-130)	<b>0.004</b>
<b>PAD, mm Hg</b>	82 (74-93)	75 (71-81)	<b>0.018</b>
<b>PAM, mm Hg</b>	99 (94-105)	90 (85-95)	<b>0.005</b>
<b>PP, mm Hg</b>	50 (40-62)	45 (39-51)	0.129
<b>FC, lpm</b>	84 (77-95)	73 (67-77)	<b>&lt;0.001</b>

#### **4.4. OTRAS CARACTERÍSTICAS CARDIOMETABÓLICAS**

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar los *parámetros electrocardiográficos*, tales como índice de Sokolow-Lyon o intervalo QT corregido (Tabla 26).

**Tabla 26 - Datos electrocardiográficos de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada**

<b><u>PARÁMETROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS</u></b>	<b>SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)</b>	<b>SSp CON VOP NORMAL (n=33)</b>	<b>p</b>
<b>Índice de Sokolow-Lyon, mediana (p25-p75)</b>	17 (13-26)	18 (16-23)	0.935
<b>Intervalo QT corregido, mediana (p25-p75)</b>	0.384 (0.367-0.4)	0.375 (0.367-0.389)	0.24
<b>QTc corto, n (%)</b>	0	4 (12)	0.558

No se registró ninguna diferencia clínica ni estadísticamente significativa al analizar los distintos parámetros del *hemograma* de los pacientes de ambos grupos (Tabla 27).

**Tabla 27. Hemograma de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada**

<b>HEMOGRAMA</b> , mediana (p25-p75)	<b>SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)</b>	<b>SSp CON VOP NORMAL (n=33)</b>	<b>P</b>
<b>Leucocitos</b> , células/uL	5900 (4400-7100)	4400 (3700-5150)	0.078
<b>Leucopenia</b> , n (%)	1 (9.1)	10 (30)	0.241
<b>Neutrófilos</b> , células/uL	3360 (2650-3820)	2820 (2110-3225)	0.132
<b>Linfocitos</b> , células/uL	1460 (781-2020)	1160 (1005-1580)	0.481
<b>Hemoglobina</b> , g/dL	13.3 (11.7-13.6)	13.1 (12.4-14.4)	0.521
<b>Plaquetas</b> , células/uL	244000 (190000-284000)	218000 (190000-250000)	0.607
<b>Citopenias</b> , n (%)	5 (46)	12 (36)	0.724

En cuanto a los *valores bioquímicos* determinados en ambos subgrupos de pacientes con SSp (Tabla 28), aquellos con VOP aumentada presentaban mayores valores de GGT (21 U/L (14-32) vs 13 U/L (9-19), p=0.016), y fosfatasa alcalina (74 U/L (54-104) vs 53 U/L (49-69), p=0.022) que los pacientes con VOP normal. Igualmente el subgrupo de pacientes con SSp y VOP aumentada presentaba menores valores de vitamina D que el grupo con VOP normal (16 ng/mL (8-27) vs 24 ng/mL (20-30), p=0.046), con mayor frecuencia de insuficiencia de vitamina D (27% vs 0%, p=0.012). En el resto de parámetros analíticos estudiados no se encontraron diferencias significativas, aunque sí destaca una tendencia a la significación en la insulinemia (p=0.078), entre los pacientes SSp respecto a controles.

Tabla 28. Parámetros analíticos de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada

<u>BIOQUÍMICA</u> , mediana (p25-p75)	SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)	SSp CON VOP NORMAL (n=33)	P
<u>Perfil glucémico</u>			
Glucosa, mg/dL	81 (71-103)	82 (74-88.5)	0.807
Insulinemia, uU/mL	9.5 (6.7-14)	6.7 (5.3-11)	0.078
HOMA-IR	2 (1.7-3.1)	1.3 (1-2)	0.104
<u>Perfil lipídico</u>			
Colesterol total, mg/dL	201 (172-240)	181 (165-214)	0.198
Hipercolesterolemia, n (%)	2 (18)	2 (6.1)	0.256
HDLc, mg/dL	77 (52-91)	64 (50-80)	0.178
LDLc, mg/dL	110 (92-140)	100 (86-121)	0.626
Triglicéridos, mg/dL	84 (55-140)	82 (60-113)	0.935
Hipertrigliceridemia, n (%)	2 (18)	4 (12)	0.63
Dislipemia, n (%)	4 (36)	11 (33)	1
<u>Perfil renal</u>			
Urea, mg/dL	33 (22-37)	30 (24.5-36)	0.957
Creatinina, mg/dL	0.79 (0.68-0.87)	0.76 (0.71-0.89)	0.946
CCr (MDRD7), mL/min	78 (63-87)	76 (65-88)	0.776
<u>Perfil hepático</u>			
Bilirrubina total, mg/dL	0.48 (0.35-0.6)	0.38 (0.3-0.52)	0.216
GOT, U/L	22 (18-26)	19 (15-27)	0.176
GPT, U/L	19 (15-21)	16 (12-24)	0.243
GGT, U/L	21 (14-32)	13 (9-19)	<b>0.016</b>
Fosfatasa alcalina, U/L	74 (54-104)	53 (49-69)	<b>0.022</b>
<u>Metabolismo fosfocálcico</u>			
Calcio corregido, mg/dL	8.9 (8.5-9.2)	9 (8.7-9.2)	0.663
Vitamina D, ng/mL	16 (8-27)	24 (20-30)	<b>0.046</b>
Hipovitaminosis D <30, n (%)	10 (91)	25 (76)	0.411
Hipovitaminosis D <10, n (%)	3 (27)	0	<b>0.012</b>
PTH, pg/mL	37 (32-51)	37 (29-50)	0.786
<u>Homocisteína, umol/L</u>			
Hiperhomocisteinemia >12, n (%)	4 (36)	10 (33)	0.722
<u>Reactantes de fase aguda</u>			
VSG 1ª hora, mm	19 (9-52)	25 (13-43)	0.588
PCR, mg/dL	0.2 (0.1-0.3)	0.1 (0.1-0.2)	0.111
Fibrinógeno, mg/dL	354 (253-407)	324 (278-388)	0.978
<u>Otros parámetros analíticos</u>			
Ácido úrico, mg/dL	4.5 (3.4-5)	4 (3.5-4.7)	0.378
Hierro, ug/dL	87 (53-114)	80 (62-94)	0.350
Ferritina, ng/mL	90 (25-198)	51 (17-93)	0.322
Albúmina, g/dL	4.5 (4.3-4.6)	4.3 (4.2-4.5)	0.113
LDH, U/L	185 (158-201)	172 (155-203)	0.578
Dímero D, mg/L	0.36 (0.31-0.95)	0.38 (0.26-0.59)	0.407
BNP, pg/mL	24 (16-52)	22 (17-37)	0.578

Finalmente, no se encontraron diferencias significativas entre ambos subgrupos en la frecuencia de *síndrome metabólico*, aunque sí una mayor frecuencia de ausencia

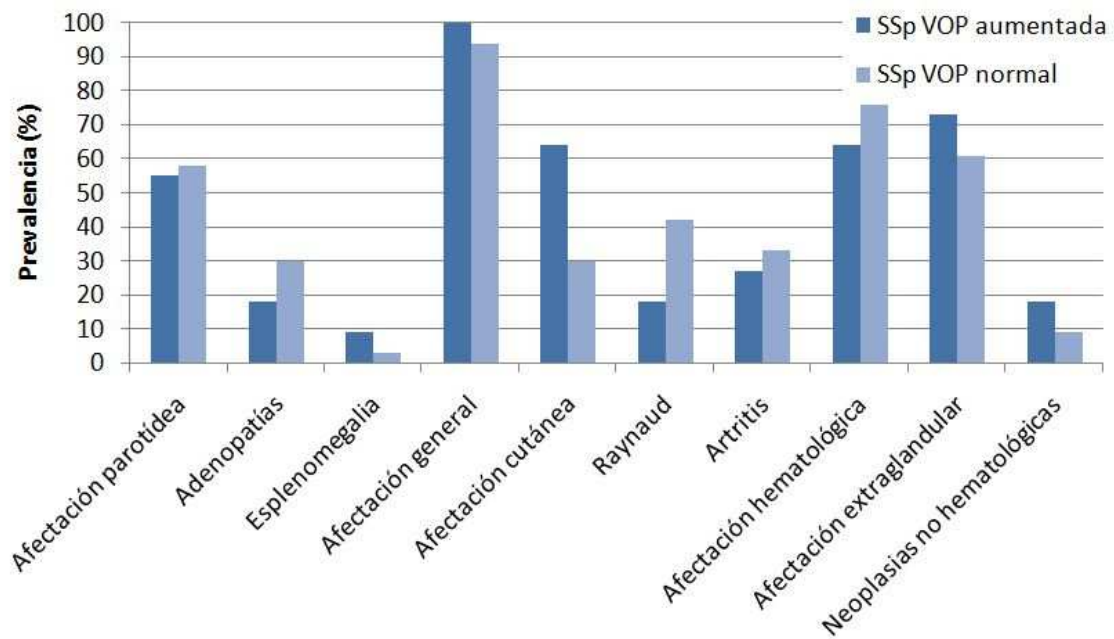
de criterios del mismo en los pacientes con SSp y VOP aumentada (0% vs 30%, p=0.046). Al analizar las *escalas de estimación del riesgo cardiovascular* se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas ellas, existiendo mayor riesgo en el subgrupo de pacientes SSp con VOP aumentada: Framingham a los 10 años (2.8% (2.3-5.7) vs 1.7% (0.6-2.5), p=0.001); SCORE cardiovascular global fatal a los 10 años (1.04% (0.35-1.91) vs 0.32% (0.06-0.74), p=0.019); y SCORE cardiovascular coronario fatal a los 10 años (0.58% (0.19-0.99) vs 0.15% (0.03-0.45), p=0.02). Resto de datos recogidos en la Tabla 29.

**Tabla 29. Síndrome metabólico y escalas de estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada**

	SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)	SSp CON VOP NORMAL (n=33)	p
<b>Síndrome metabólico, n (%)</b>	4 (36)	5 (15)	0.195
No criterios	0	10 (30)	<b>0.046</b>
<b>Framingham (% , 10 años)</b>	2.8 (2.3-5.7)	1.7 (0.6-2.5)	<b>0.001</b>
<b>SCORE cardiovascular (% , 10 años)</b>			
<b>Global fatal</b>	1.04 (0.35-1.91)	0.32 (0.06-0.74)	<b>0.019</b>
<b>Coronario fatal</b>	0.58 (0.19-0.99)	0.15 (0.03-0.45)	<b>0.02</b>

#### **4.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS RELACIONADAS CON EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

En cuanto a las *manifestaciones clínicas propias del SSp*, en los pacientes con VOP aumentada predominaba la afectación general inespecífica, manifestaciones cutáneas, afectación hematológica no neoplásica, y la afectación parotídea; mientras que en los pacientes con VOP normal destacaba la afectación general inespecífica, hematológica no neoplásica, y parotídea. Al comparar ambos subgrupos, únicamente se observó una tendencia a la significación estadística entre las manifestaciones cutáneas (0.075), siendo más frecuentes en los pacientes con VOP aumentada (Figura 13, Tabla 30).



**Figura 13. Manifestaciones clínicas propias del SSp. Distribución según VOP normal o aumentada**

Entre los *criterios diagnósticos del SSp*, los pacientes con VOP normal tenían mayor frecuencia de alteraciones en la biopsia de glándulas salivares (0% vs 15.2%,  $p=0.008$ ), y anticuerpos anti-La/SS-B positivos (18% vs 55%; [OR = 0.16, IC 95% (0.03-0.87),  $p= 0.023$ ]). Respecto a los *índices del SSp*, se detectó un mayor índice de cronicidad SSDI en los pacientes con SSp y VOP aumentada (2 (2-4) vs 1 (1-3),  $p=0.038$ ), fundamentalmente a expensas de la afectación oral testada en dicho índice (2 (1-2) vs 1 (0-2),  $p=0.045$ ); no existían diferencias entre los subgrupos al analizar el índice de actividad ESSDAI. El resto de datos se recogen en la Tabla 30.

*Tabla 30 - Variables clínicas e índices de actividad y cronicidad de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada*

	SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)	SSp CON VOP NORMAL (n=33)	p
<b><i>Criterios diagnósticos del SSp, n (%)</i></b>			
Xerostomía	11 (100)	33 (100)	
Xeroftalmia	11 (100)	32 (97)	1
Test Schirmer patológico	7 (64)	25 (76)	0.43
Gammagrafía salivar patológica	10 (91)	23 (70)	0.308
Biopsia de salivar patológica [n=9]	0	5 (15.2)	<b>0.008</b>
Ro/SS-A positivo (>10 U/L)	11 (100)	33 (100)	
La/SS-B positivo (>10 U/L)	2 (18)	18 (55)	<b>0.023</b>
<b><i>Manifestaciones clínicas propias del SSp, n (%)</i></b>			
Afectación parotídea	6 (55)	19 (58)	1
Adenopatías	2 (18)	10 (30)	0.698
Esplenomegalia	1 (9.1)	1 (3)	0.442
Afectación hematológica	7 (64)	25 (76)	0.457
Afectación general	11 (100)	31 (94)	1
Fenómeno de Raynaud	2 (18)	14 (42)	0.278
Artritis	3 (27)	11 (33)	1
Afectación cutánea	7 (64)	10 (30)	0.075
Afectación extraglandular	8 (73)	20 (61)	0.719
Pulmonar	1 (9.1)	4 (12)	1
Cardiaca	1 (9.1)	2 (6.1)	1
Gastrointestinal	2 (18)	4 (12)	0.63
Hepática	4 (36)	5 (15)	0.195
Pancreática	1 (9.1)	0	0.25
Renal	0	4 (12)	0.558
Urológica	2 (18)	3 (9.1)	0.586
Sistema nervioso central	1 (9.1)	7 (21)	0.656
Sistema nervioso periférico	2 (18)	2 (6.1)	0.256
Tiroidea	4 (36)	9 (27)	0.706
Neoplasias no hematológicas	2 (18)	3 (9.1)	0.586
Índice de actividad ESSDAI, mediana (p25-p75)	5 (2-12)	4 (2-5.5)	0.235
Índice de cronicidad			
Global	2 (2-4)	2 (1-3)	0.038
Ocular	0 (0-1)	0 (0-0)	0.487
SSDI, mediana (p25-p75)			
Oral	2 (1-2)	1 (0-2)	<b>0.045</b>
Sistémico (no ocular ni oral)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.756
<b><i>Tratamientos específicos, n (%)</i></b>			
AINEs diarios	2 (18)	6 (18)	1
AINEs >3días/semana	2 (18)	2 (6.1)	0.256
Prednisona	3 (27)	6 (18)	0.669
Hidroxicloroquina	4 (40)	13 (39)	1
Inmunosupresores clásicos	5 (46)	5 (15)	0.09
Agentes biológicos	0	1 (3)	1
Lágrimas artificiales	10 (91)	27 (82)	0.659
Pilocarpina	1 (9.1)	6 (18)	0.659

Entre los *tratamientos directamente relacionados con el SSp*, los pacientes con VOP aumentada tomaban con mayor frecuencia inmunosupresores clásicos (46% vs 15%, p=0.09), no existiendo diferencias relevantes entre el resto de grupos de fármacos.

Finalmente, al analizar los distintos *parámetros inmunológicos* de ambos grupos no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa (Tabla 31).

**Tabla 31. Variables inmunológicas de los pacientes con SSp con VOP normal o aumentada**

<b><u>PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS</u></b>	<b>SSp CON VOP AUMENTADA (n=11)</b>	<b>SSp CON VOP NORMAL (n=33)</b>	<b>p</b>
<b>Beta-2-microglobulina, mg/L</b>	<b>3.1 (1.9-3.2)</b>	<b>2.4 (1.9-3.3)</b>	0.86
<b>IgG total, mg/dL</b>	<b>1263 (946-2082)</b>	<b>1431 (1059-1741)</b>	0.456
<b>IgG alterada, n (%)</b>	<b>3 (27)</b>	<b>12 (36)</b>	0.722
<b>FR, U/mL</b>	<b>16 (10-25)</b>	<b>21 (14-71)</b>	0.342
<b>Complemento</b>			
<b>C3, mg/dL</b>	<b>105 (86-135)</b>	<b>105 (95-127)</b>	1
<b>Hipocomplementemia C3 (&lt;90 mg/dL)</b>	<b>8 (73)</b>	<b>28 (85)</b>	0.391
<b>C4, mg/dL</b>	<b>21 (14-23)</b>	<b>19 (16-29)</b>	0.532
<b>Hipocomplementemia C4 (&lt;16 mg/dL)</b>	<b>8 (73)</b>	<b>24 (73)</b>	1



## **5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE ENTRE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO CON VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO NORMAL Y AUMENTADA**

Al analizar la relación existente entre la VOP y los distintos parámetros clínicos, inmunológicos, cardiovasculares y terapéuticos se demostró una correlación estadísticamente significativa con la edad, la edad al diagnóstico, el índice de cronicidad SSDI, las cifras de PA y la escala de riesgo cardiovascular de Framingham. Por el contrario, se detectó una relación inversamente proporcional entre los niveles de vitamina D y la VOP (Tabla 32). No se encontró correlación entre la VOP y el índice de actividad ESSDAI, la duración de la enfermedad, el IMC, los niveles de lípidos, la homocisteína, el HOMA-IR, los marcadores inflamatorios, el complemento, el FR, los niveles de inmunoglobulinas, ni la dosis diaria de prednisona.

*Tabla 32. Análisis multivariante*

	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	0.465	<b>0.002</b>
<b>Edad al diagnóstico</b>	0.308	<b>0.044</b>
<b>Índice de cronicidad SSDI</b>	0.401	<b>0.008</b>
<b>PAS</b>	0.614	<b>&lt;0.001</b>
<b>PAD</b>	0.492	<b>0.001</b>
<b>Escala de riesgo CV Framingham</b>	0.629	<b>&lt;0.001</b>
<b>Vitamina D</b>	-0.282	<b>0.067</b>

En el análisis de regresión logística, recogido en la Tabla 33, se observó que las únicas variables relacionadas de forma independiente con un valor patológico de VOP eran el índice de cronicidad SSDI y la escala de riesgo cardiovascular de Framingham, con un R2 ajustado para este modelo de 0,528.

*Tabla 33. Variables asociadas de forma independiente a una VOP patológica en los pacientes con SSp mediante un análisis de regresión lineal múltiple*

	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>Intervalo de confianza (95%)</b>	<b>p</b>
<b>Índice de cronicidad SSDI</b>	0.609	0.240-0.964	0.002
<b>Escala de riesgo CV Framingham</b>	0.694	0.449-0.939	<0.001

R2 ajustado a este modelo = 0.528.



## **VI.- DISCUSIÓN**

En las enfermedades inflamatorias crónicas, entre las que se encuentran las enfermedades autoinmunes, se produce una aterosclerosis acelerada como consecuencia de una interacción compleja entre los FRCV, tanto tradicionales (a menudo más prevalentes que en la población general) como emergentes, y factores asociados a la propia enfermedad<sup>99,108</sup>, lo que condiciona la aparición precoz de disfunción endotelial manifestada en forma de rigidez arterial, alteración que a su vez precede en meses o años al desarrollo de la placa de ateroma<sup>213</sup>. La importante implicación pronóstica de la ECV en los pacientes con patología autoinmune ha justificado un interés creciente en su estudio, especialmente en lupus eritematoso sistémico<sup>214,215</sup>, artritis reumatoide<sup>216</sup>, esclerosis sistémica<sup>217</sup> y síndrome antifosfolípido<sup>218</sup>. Sin embargo existen pocos estudios publicados en los que se analice de forma específica este aspecto en pacientes con SSp.

### **1. DESCRIPCIÓN DE NUESTRA COHORTE DE PACIENTES CON SSp**

La mediana de edad de las pacientes con SSp incluidas en el estudio fue de 52 (44-56) años, discretamente inferior a la recogida en estudios previos, como el de Ramos Casals *et al* (59 años)<sup>8</sup> o el de Alamanos *et al* (55 años)<sup>6</sup>. Esta diferencia puede deberse al hecho que en nuestro estudio se excluyeron a las pacientes de más de 65 años de edad, al ser la edad un factor determinante en el desarrollo de aterosclerosis. La inclusión de pacientes con edad avanzada podría haber actuado como factor confusor a la hora de interpretar el efecto del propio SSp sobre la rigidez arterial, motivo por el que se decidió excluir a este grupo de edad. En contraposición, la menor edad de nuestro grupo de pacientes podría condicionar una menor prevalencia de los FRCV clásicos.

Respecto al género, tal y como hemos expuesto en el apartado “IV. Pacientes y Métodos”, teniendo en cuenta el reducido tamaño muestral del que disponíamos y la presencia de tan solo un 5% de varones en nuestra cohorte, prevalencia similar a otras series anteriormente publicadas<sup>6,7</sup>, decidimos excluir del estudio a los varones para

conseguir una muestra más homogénea, dada la importante implicación del género en la aterosclerosis.

Existe una prevalencia 2.1 a 2.3 veces superior de desarrollar SSp en pacientes no europeos que en europeos según quedó expuesto en el estudio francés de Maldini *et al* de 2014<sup>219</sup>. En cualquier caso, todos los pacientes de nuestra serie eran europeos, 95.5% de raza caucásica y el restante 4.5% de etnia gitana. Revisando la literatura, no existe ningún estudio publicado en el que se analice de forma específica el SSp en gitanos, ni su prevalencia.

Los antecedentes personales de interés cardiovascular más frecuentemente encontrados en pacientes con SSp de nuestra serie fueron menopausia (66%), sedentarismo (50%), dislipemia (34%), HTA (32%), hipotiroidismo (25%), tabaquismo activo (23%) y ERC (16%).

Entre los tratamientos empleados con mayor frecuencia para el control de la enfermedad destacaban las lágrimas artificiales (84%), la hidroxiclороquina (40%), los inmunosupresores clásicos (23%) y los corticoides (21%), reservándose los tratamientos inmunosupresores sistémicos fundamentalmente para el control de hepatitis autoinmunes, artritis, afectación neurológica o glomerulonefritis. Del resto de tratamientos habituales del paciente destacaban los suplementos de calcio y vitamina D (36%), AINEs consumidos diariamente (18%), antihipertensivos (16%) fundamentalmente IECAs (11%), e hipolipemiantes (11%); reseñar que en un alto porcentaje de los casos la prescripción de IECA fue por su acción antiproteinúrica más que por su efecto antihipertensivo. Es llamativa la diferencia en cuanto al tratamiento específico del SSp entre nuestra cohorte y la serie española publicada recientemente por Gheitasi *et al*<sup>220</sup>, en la que el 42.4% de los pacientes recibían tratamiento con dosis bajas-medias de corticoides (<20 mg diarios de prednisona), 25.2% con hidroxiclороquina, 22.8% con corticoides a dosis medias-altas ( $\geq 20$ mg diarios de prednisona), y 13.3% con inmunosupresores clásicos. En este estudio los tratamientos sistémicos se iniciaron con mayor frecuencia en pacientes con ESSDAI más elevados al diagnóstico (8.12 vs 4.2,  $p < 0.001$ ), siendo los factores más frecuentes en este grupo de sujetos: varones, algún tipo de citopenia, FR positivo, anti-Ro positivo, pico monoclonal en el proteinograma, crioglobulinemia, o hipocomplementemia. Analizando dichos

tratamientos sistémicos empleados de acuerdo con el ESSDAI de cada paciente, finalmente se consideraron inadecuados el 7% de los tratamientos esteroideos y el 14% de los tratamientos inmunosupresores clásicos. Habitualmente los pacientes con SSp suelen tener un curso benigno y paucisintomático, con claro predominio de la sintomatología derivada de la hipofunción glandular cuyo tratamiento es muy limitado por la irreversibilidad del daño. En nuestra serie el 64% de los pacientes tuvo en algún momento de la evolución de la enfermedad afectación extraglandular, presentando este subgrupo un índice ESSDAI de 4 (2-9.3) y siendo la afectación fundamentalmente tiroidea y hepática (predominando entre las distintos cuadros clínicos posibles la esteatosis hepática), por lo que no existía una indicación clara de empleo de terapia inmunosupresora, motivo por el que su uso de estos agentes en nuestros pacientes es menos frecuente.

Entre las series publicadas de pacientes con SSp clasificados según los Criterios de Clasificación de SSp según el Consenso Americano-Europeo de 2002, destacan la serie griega de Alamanos *et al* de 2006<sup>6</sup> y la española de Ramos-Casals *et al* de 2008<sup>8</sup>, tanto por su tamaño como por tratarse de muestras que por sus características sociodemográficas (extraídas de dos países europeos de la zona mediterránea) son comparables con nuestra serie (ver Tabla 1)<sup>7</sup>. Todos nuestros pacientes referían xerostomía, síntoma objetivado en la gammagrafía de glándulas salivares en el 75% de los casos, resultados equiparables a los descritos en las series previas. La xeroftalmía estaba presente en el 98% de los SSp, asociando un test de Schirmer patológico el 73% de ellos; es llamativo cómo, mientras que la prevalencia de xeroftalmía es similar, en otras series la alteración del test de Schirmer asciende hasta el 94-95%, lo que nos puede hacer cuestionarnos hasta qué punto pudiera existir en nuestra serie un error en la realización de la técnica o en su lectura.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el escaso número de pacientes (20.5%) en los que se había realizado biopsia de glándulas salivares, con resultado positivo en la mitad de las muestras valoradas (55%). Esto se debe a que en la práctica habitual de nuestra Unidad, la realización de la biopsia sólo se plantea en pacientes con dudas diagnósticas, realizándose diagnósticos de SSp a pesar de no

cumplir los criterios clasificatorios. Una de las posibles consecuencias de la escasa representación del criterio anatomopatológico en nuestro estudio, es el engrosamiento del porcentaje de pacientes con serología positiva respecto a lo observado en otras series. De este modo, el 100% y el 46% de nuestros pacientes presentaban positividad de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B (46%) respectivamente, frente a la descripción del 52% y 34% por Ramos Casals *et al*<sup>8</sup>, y del 50.5% y 40% por Alamanos *et al*<sup>6</sup>. De igual modo es probable que se hayan excluido pacientes de nuestro estudio que hubiesen cumplido los criterios clasificatorios en caso de haberse realizado la biopsia.

Entre las manifestaciones clínicas propias del SSp, 96% de los pacientes de nuestra serie presentaban síntomas generales como astenia, artromialgias o fiebre; 73% de los pacientes tenían afectación hematológica como citopenias, hipergammaglobulinemia o elevación de VSG; 57% presentaban afectación parotídea; y 64% de los pacientes afectación extraglandular, fundamentalmente disfunción tiroidea (30%), alteración hepática (21%) o afectación del sistema nervioso central (18%). Estos resultados son similares a los notificados en series previas, salvo la afectación del sistema nervioso central, cuya prevalencia es muy superior a la descrita en otras series (2% según Ramos Casals *et al*)<sup>8</sup>. Esto se debe a que una parte de nuestros pacientes con SSp fueron derivados desde el Servicio de Neurología de nuestro Hospital por presentar manifestaciones neurológicas asociadas a alteraciones inmunológicas, como primera manifestación de la enfermedad.

En nuestros pacientes, el índice de actividad de la enfermedad ESSDAI<sup>81</sup> fue leve-moderado (mediana de 4, rango intercuartílico 2-6.8), intermedio al publicado en otras series (Koh *et al*: 2 (1-6)<sup>221</sup>; Gheitasi *et al*: 5.91 ± 6.77)<sup>220</sup>. Por otra parte, el índice de cronicidad SSDI<sup>82</sup> de nuestra serie fue de 2 (rango intercuartílico 1-3), sin que existan datos publicados en los que el SSDI se aplique a una muestra de pacientes comparable.

Respecto a los parámetros de laboratorio propios de la actividad del SSp, el 25% de las pacientes presentaban leucopenia, mientras que 39% presentaban descensos de al

menos una de las series del hemograma, cifras similares a las descritas previamente por Ramos Casals *et al* (citopenias: 44%; leucopenia 19%)<sup>65</sup>. Por el contrario las citopenias en nuestra serie son bastante más frecuentes que el 24% notificado en la serie coreana de 113 pacientes con SSp publicada por Koh *et al* en 2015<sup>221</sup>, lo que nos sugiere que podrían existir factores étnicos y sociodemográficos que justifiquen las diferencias existentes entre ambas poblaciones.

De acuerdo a la etiopatogenia del SSp, existe una hiperactivación de linfocitos B que conduce a la frecuente aparición de hipergammaglobulinemia y aumento de beta-2-microglobulina en estos pacientes. En nuestra serie, la prevalencia de hipergammaglobulinemia fue del 31.7%, superior a la descrita en otras series, como la de Ramos Casals *et al* en la que se describió tan solo un 22%<sup>65</sup> o la de Yazisiz *et al* en la que se encontró un 11%<sup>73</sup>, e inferior a la italiana de Baldini *et al* en la que la prevalencia de hipergammaglobulinemia fue del 47.5% de los 1115 pacientes con SSp analizados<sup>222</sup>. Por otra parte, la beta-2-microglobulina, cuyo aumento se considera un potencial marcador de afectación extraglandular así como un predictor de mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos<sup>74</sup>, tenía un valor en nuestras pacientes de 2.4 (1.9-3.3) mg/L, equiparable al valor de 2.1mg/L del estudio de Candon *et al*<sup>223</sup>, aunque muy inferior al valor de 6.19mg/L del estudio de Rozzatti *et al*<sup>74</sup>, siendo la principal limitación de esta última serie su limitado tamaño muestral (tan solo 19 pacientes con SSp).

La hipocomplementemia es otro importante indicador de actividad de la enfermedad, implicando un mayor riesgo de afectación extraglandular y de desarrollo de trastornos linfoproliferativos. En nuestra serie, los niveles de C3 fueron de 105 (94-130) mg/dL, con una frecuencia de hipocomplementemia C3 de 2.3%, mientras que los valores de C4 fueron de 21 (16-27) mg/dL, igualmente con 2.3% de hipocomplementemia C4, detectando por tanto hipocomplementemia en el 4.6% de los pacientes al no presentar ningún paciente hipocomplementemia mixta. Destacar que un alto porcentaje de pacientes presentaban valores de complemento limítrofes, que oscilaban entre 82 y 90 mg/dL de C3 (15.9%) y entre 11 y 16 mg/dL de C4 (25%), por lo que los límites de laboratorio que se empleen para determinar la hipocomplementemia pueden justificar los valores tan variables de complemento que

existen en las series publicadas, con cifras que alcanzan en algunas de ellas hasta el 24%<sup>75</sup>.

Entre los reactantes de fase aguda habitualmente empleados para monitorizar la actividad del SSp, el que con mayor frecuencia se encuentra elevado en estos pacientes es la VSG, detectando niveles en nuestra serie de 23 (12-43) mm, inferiores a los publicados en otras series, como la de Vaudo *et al*, con una VSG media de 37±21 mm<sup>104</sup>, o la de Yazisiz *et al* con una media de 38.1±29.9 mm<sup>73</sup>. Como otro importante reactante de fase aguda, en nuestro estudio detectamos una PCR media de 0.1 mg/dL, nivel equiparable al 0.175 mg/dL del estudio de Loddle *et al*<sup>115</sup>, aunque inferior al valor de 5 mg/dL obtenido recientemente por Juárez *et al*<sup>117</sup>.

Desde un punto de vista inmunológico, es muy típica en el SSp la elevación del FR, detectándose en nuestra serie en el 63.6% de los casos, resultado variable en las cohortes anteriormente publicadas, en las que oscila entre el 48% de la serie de Ramos Casals *et al*<sup>8</sup> y el 74% de la de Bournia *et al*<sup>61</sup>. Del estudio de autoinmunidad, aparte de los autoanticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B anteriormente comentados, en nuestra serie se obtuvo una positividad de ANAs del 100%, aunque habitualmente suele oscilar entre el 85%<sup>8</sup> y el 94%<sup>6</sup>.

## **2. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON SSp Y CONTROLES**

Desde un punto de vista demográfico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con SSp y los controles al analizar la edad (52 años vs 49 años, p=0.212) o la raza. Sin embargo, sí que las pacientes con SSp tuvieron una mayor frecuencia de estudios básicos (45% vs 3.8%, p<0.001) y menor de estudios secundarios (23% vs 76%, p<0.001), sin detectar diferencias en los subgrupos de pacientes con estudios universitarios. Estas diferencias entre SSp y controles podrían explicarse por un sesgo en la selección de los controles, ya que parte de ellos se obtuvieron a partir de personal no médico del Hospital o conocidos de los investigadores, siendo frecuente en ambos subgrupos un mayor nivel de estudios. No



hay publicada ninguna serie previa de pacientes con SSp en la que se analice comparativamente su nivel de estudios respecto a controles.

Al analizar los antecedentes personales de interés cardiovascular entre ambos grupos se detectó una mayor frecuencia de menopausia en las pacientes con SSp respecto al grupo control (66% vs 47%,  $p=0.049$ ). En la actualidad se sabe que el SSp afecta con mayor frecuencia a pacientes postmenopáusicas, aunque no todas las mujeres menopáusicas desarrollan SSp lo que sugiere la participación de otros factores<sup>224,225</sup>. En 2007 se publicó un estudio en el que se demostró una mayor prevalencia de anticuerpos antiovario en mujeres con SSp respecto a mujeres sanas, aunque debido a un limitado tamaño muestral no se pudo establecer una correlación estadísticamente significativa entre la positividad de dichos anticuerpos y un mayor riesgo de fallo ovárico prematuro con menopausia precoz secundaria<sup>226</sup>. Por otra parte, en un estudio realizado en ratonas genéticamente predispuestas a desarrollar SSp (NOD.B10.H2) en las que se realizó anexectomía bilateral, se observó cómo la eliminación de las hormonas sexuales ováricas aceleró el proceso de infiltración linfocítica y apoptosis de las glándulas lagrimales, así como que su administración exógena normalizó este proceso<sup>224</sup>. La menopausia es un FRCV bien establecido en población general, asociado a un mayor riesgo de síndrome metabólico como consecuencia de la disregulación hormonal que se produce en esta etapa: descenso de los niveles de estrógenos y con ello de su efecto protector, asociado a un aumento relativo de los andrógenos, hormona con importante implicación en la ECV<sup>227</sup>. No existe publicado ningún estudio en el que se analice de forma específica el papel de la menopausia como FRCV en pacientes con SSp.

Por otra parte al comparar los antecedentes personales de ambos grupos también se observó en nuestra serie una mayor prevalencia de ERC entre las pacientes con SSp respecto a controles (16% (7 pacientes) vs 1.3% (1 control),  $p=0.003$ ). Analizando la afectación renal en nuestras pacientes con SSp, en 4 pacientes (9% del total de SSp) se debía a un sedimento activo con proteinuria: una de ellas en rango nefrótico y disfunción renal secundarias a glomerulonefritis mesangiocapilar, mientras que las otras 3 presentaban proteinuria leve-moderada estable en seguimiento; las 3 pacientes restantes tenían de forma aislada un aclaramiento de creatinina  $<60$  mL/min (7% del

total de SSp), habiéndose descartado razonablemente otras causas de disfunción renal. En las distintas series publicadas, la afectación renal en pacientes con SSp alcanzó el 5%<sup>8,228</sup>. En nuestro estudio, la creatinina sérica de las pacientes con SSp fue de 0.76 (0.7-0.88) mg/dL con un aclaramiento de creatinina de 77 (65-87) mL/min, mientras que en los controles la creatinina fue de 0.69 (0.59-0.77) mg/dL con un aclaramiento de creatinina de 85 (75-100) mL/min, siendo las diferencias entre grupos de ambos parámetros también estadísticamente significativas (ambas con  $p < 0.001$ ). Si bien la mayor frecuencia de afectación renal asociada al SSp respecto a la población general se debe bien a nefritis tubulointersticial o bien a glomerulonefritis, no podemos olvidar la posibilidad de que existan además otras causas no inmunomediadas responsables de la enfermedad renal. En cualquier caso, la ERC se ha establecido como un FRCV independiente en la población general<sup>143</sup>, no existiendo estudios en los que se analice específicamente su papel en el riesgo cardiovascular de pacientes con SSp.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de HTA entre ambos grupos (32% vs 26%,  $p=0.465$ ) ni en los valores de PAS, PAD, PAM o PP, ni tampoco en el consumo de antihipertensivos en general, aunque sí hubo un mayor consumo específicamente de IECAs en las pacientes con SSp respecto al grupo control (11% vs 1.3%,  $p=0.023$ ), prescritos a bajas dosis más por su acción antiproteínúrica que por su acción antihipertensiva. Aunque existen resultados contradictorios en los distintos estudios en los que se analiza la prevalencia de HTA en SSp, parece que es más frecuente que en población general, oscilando entre el 28 y el 32%<sup>113,117,118</sup>, frecuencia similar a la detectada en nuestra cohorte.

No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de nuestro estudio al analizar la frecuencia de dislipemia mixta, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aisladas, ni tampoco en el consumo de fármacos hipolipemiantes. Sin embargo, las pacientes con SSp tuvieron en el análisis realizado durante el estudio mejor perfil lipídico tanto en las cifras de colesterol total (187 (169-225) mg/dL vs 205 (186-227) mg/dL,  $p=0.041$ ) como de colesterol LDL (101 (87-128) mg/dL vs 123 (105-144) mg/dL,  $p=0.003$ ), diferencia probablemente en relación con los consejos higiénico-dietéticos que ofrecemos a nuestras pacientes en Consulta desde que se realiza el diagnóstico del SSp. Sin embargo estos datos se oponen a lo publicado anteriormente en dos grandes estudios: Bartolini *et al*<sup>113</sup> analizaron 788 pacientes frente a 4774 controles,

obteniendo una frecuencia de hipercolesterolemia del 30% en SSp frente al 23% en controles, con una  $p < 0,001$ ; por otra parte, Ramos-Casals *et al*<sup>114</sup> analizaron 254 pacientes con SSp frente a 254 controles, encontrando una frecuencia de hipercolesterolemia del 47% en SSp frente al 33% en controles, con una  $p < 0,002$ . La discrepancia entre ambos estudios y nuestra cohorte probablemente esté en relación con nuestro menor tamaño muestral, al igual que ocurre en la serie de Loddle *et al* publicada en 2006<sup>115</sup> con resultados similares a los nuestros pero muestras de pacientes igualmente inferiores (46 SSp y 12 controles).

En la exploración física se observó que los pacientes con SSp presentaron una mayor FC que el grupo control (76lpm vs 72lpm,  $p = 0,04$ ). En estudios previos se ha comprobado cómo en pacientes con SSp existe una disfunción autonómica expresada a nivel cardiovascular en una menor variabilidad de la FC y de la PA, así como un aumento del ritmo cardiaco en respuesta a estímulos como cambios posturales<sup>229,230</sup>.

Al analizar las alteraciones electrocardiográficas que presentaban los pacientes con SSp respecto al grupo control se detectó únicamente significación estadística en el análisis del intervalo QT corregido (0.38s vs 0.39s,  $p = 0,015$ ), en cualquier caso sin alcanzar los límites para considerar QT largo. Está bien establecido el mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de bloqueo cardiaco congénito en fetos y neonatos de mujeres con anticuerpos antiRo+<sup>54,55</sup>. En los últimos años se ha comprobado cómo la presencia de estos anticuerpos antiRo puede afectar también al corazón adulto, manifestándose como prolongación del intervalo QTc y aumento del riesgo de arritmias ventriculares<sup>56,57,58</sup>, por lo que los hallazgos encontrados en nuestra serie concuerdan con la evidencia detectada en estudios previos.

El SSp suele asociarse a un menor grado de inflamación sistémica que otras enfermedades como el LES o la AR, motivo por el cual los reactantes de fase aguda clásicos no suelen elevarse hasta valores muy patológicos. No obstante, sí que se ha descrito con anterioridad y comprobamos en nuestra serie cómo la VSG fue significativamente superior en los pacientes con SSp que en controles (23 (12-43) mm vs 12 (8-20) mm,  $p < 0,001$ ). En los pacientes con SSp la VSG se correlaciona con los

niveles de IgG ( $r=0.597$ ,  $p<0.001$ ), FR ( $r=0.568$ ,  $p<0.001$ ) y beta-2-microglobulina ( $r=0.458$ ,  $p=0.002$ ), pero no con los valores de PCR ( $r=0.165$ ,  $p=0.292$ ) ni fibrinógeno ( $r=0.165$ ,  $p=0.292$ ), lo que sugiere que el incremento de VSG en el SSp se asocia más a la activación de las células B y, con ello, la activación inmune, que a la inflamación sistémica. En cualquier caso, ninguno de estos valores de hiperactivación inmune (IgG, FR, beta-2-microglobulina) fueron significativamente superiores en pacientes con mayor VOP.

Tal y como hemos comentado con anterioridad, la homocisteína es un FRCV emergente inflamatorio de interés creciente en distintos grupos poblacionales por su importante papel en el desarrollo de la placa de ateroma. En nuestra serie los pacientes con SSp presentaban niveles más elevados de homocisteína que el grupo control ( $10$  ( $8.3-13$ )  $\mu\text{mol/L}$  vs  $8$  ( $6-10$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0.001$ ), así como mayor frecuencia de hiperhomocisteinemia ( $32\%$  vs  $12\%$ ,  $p=0.006$ ). Tan sólo hay publicada en la actualidad otra serie en la que se analizaron los niveles de homocisteína sérica en pacientes con SSp, no detectándose diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control<sup>104</sup>.

Finalmente, al analizar los niveles séricos de vitamina D no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, las pacientes con SSp tomaban con mayor frecuencia que los controles suplementos de vitamina D y calcio ( $36\%$  vs  $6.4\%$ ,  $p<0.001$ ), asociados o no a bifosfonatos ( $9.1\%$  vs  $0\%$ ,  $p=0.015$ ), lo que podría estar influyendo significativamente en los resultados analizados al no determinar en las muestras valores basales de vitamina D. La menopausia es un factor de riesgo bien establecido de desarrollo de osteoporosis, siendo aún más relevante su papel en casos de menopausia precoz como ocurre en mujeres con SSp tal y como hemos expuesto anteriormente<sup>231</sup>. De igual modo, el consumo crónico o episódico de esteroides favorece la pérdida de masa ósea<sup>231</sup>. Ambos factores obligan a mantener una actitud diagnóstica y terapéutica al respecto más agresiva que en población general, con empleo con mayor frecuencia de suplementos de vitamina D y calcio.

La implicación fundamental de todo lo expuesto se traduce en valorar la existencia o no de una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes con SSp, analizándola en nuestro estudio mediante la medida de la VOP. Distintos estudios publicados y anteriormente comentados han descrito la existencia de una mayor prevalencia de aterosclerosis, cuantificada mediante diferentes métodos, en pacientes con SSp respecto a la población general<sup>104,162,164,172,173</sup>. Sin embargo, tan sólo el reciente estudio de Atzeni *et al*<sup>164</sup> en el que se compararon dos grupos de 22 pacientes equiparables en género y edad, describió una mayor VOP en pacientes con SSp respecto a la población general (mediana de 8.85 m/s vs 6.88 m/s). En nuestro estudio obtuvimos igualmente una mayor VOP en SSp frente a controles (8.2 (7.1-9.5) m/s vs 7.7 (7-8.5) m/s, p=0.03) con un tamaño muestral mayor (44 SSp y 78 controles), excluyendo a los varones para homogeneizar la muestra, así como excluyendo aquellas pacientes con más de 65 años de edad para minimizar el efecto asociado a la mayor prevalencia de FRCV en los grupos más añosos.

Pese a que en nuestro estudio los pacientes con SSp presentan un mayor grado de aterosclerosis subclínica que el grupo control, este hallazgo no se acompañó de un mayor riesgo cardiovascular según la escala de Framingham. Esta discrepancia puede estar justificada porque el hecho de que el índice de Framingham infraestima el verdadero riesgo cardiovascular en determinadas poblaciones, entre las que destacan jóvenes, mujeres y pacientes con enfermedades sistémicas, como LES<sup>232</sup>, no habiéndose demostrado hasta ahora este efecto en SSp.

### 3. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO CON VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO NORMAL Y AUMENTADA

Al analizar los FRCV clásicos entre ambos grupos se observó que el grupo con VOP aumentada tenía más edad en el momento de inclusión (55 (51-61) años vs 49 (42-55) años, p=0.033), mayor frecuencia de HTA (73% vs 18%, p=0.002), mayor frecuencia de DM2 (27% (n=3) vs 0, p=0.012), y como consecuencia mayor consumo de antihipertensivos y antidiabéticos, que las pacientes con VOP normal. En el

momento de la exploración, igualmente, se detectaron cifras de PAS, PAD y PAM significativamente superiores en los pacientes con VOP aumentada. En la actualidad está bien establecida la relación bidireccional que existe entre la HTA y la rigidez arterial<sup>167</sup>, lo que nos explicaría los hallazgos detectados al analizar los distintos aspectos relacionados con la PA en el análisis bivariante de nuestro estudio, siendo por tanto esencial para la correcta interpretación de los datos la realización del análisis multivariante que posteriormente se comentará. Por otra parte está bien establecido que el empleo tanto a corto como a largo plazo de fármacos antihipertensivos, especialmente IECAs, puede disminuir la VOP entre el 4 y el 5%<sup>233</sup>. Pese a todo lo expuesto, en nuestra serie los pacientes con SSp y VOP aumentada tomaban 4 veces más fármacos antihipertensivos, fundamentalmente IECAs, que el subgrupo con VOP normal (36% vs 9%, p=0.054). Dado el riesgo médica y éticamente inasumible de retirar el tratamiento antihipertensivo previamente a la realización de nuestro estudio, no se pudo determinar la VOP en condiciones basales. Sin embargo, de acuerdo con lo anteriormente expuesto, podríamos deducir que los pacientes en tratamiento hipotensor, más frecuentes en el subgrupo con VOP aumentada, tendrían una VOP basal aún más elevada a la detectada en el estudio, pudiendo ser la diferencia entre ambos subgrupos aún mayor a la detectada. En esta línea, sería interesante plantear la realización de nuevos estudios que valoren específicamente esta observación.

En la actualidad está bien establecido cómo el síndrome metabólico puede contribuir al aumento de la VOP tanto en población general<sup>234,235</sup> como en otras enfermedades autoinmunes<sup>215,236</sup>. En nuestro estudio, los pacientes con VOP aumentada presentaron con mayor frecuencia síndrome metabólico que los pacientes con VOP normal (36% vs 15%, p=0.195), no alcanzándose significación estadística probablemente por el pequeño tamaño muestral.

Paralelamente, los pacientes con VOP aumentada tuvieron un mayor riesgo coronario a los 10 años por la escala de Framingham (2.8% vs 1.7%, p=0.001), así como un mayor SCORE cardiovascular a los 10 años tanto global (1.04% vs 0.32%, p=0.019) como coronario (0.58% vs 0.15%, p=0.02). Según estas escalas, ambos grupos tienen un bajo riesgo cardiovascular, independientemente de que presenten mayor o menor grado

de aterosclerosis subclínica medida mediante la VOP. Estos datos contradictorios pueden estar explicados porque, como anteriormente se ha expuesto, la escala de Framingham infraestima el riesgo vascular en jóvenes, mujeres y pacientes con enfermedades sistémicas, lo que evidencia la necesidad de mejorar la capacidad de predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con SSp, identificando FRCV emergentes no considerados en las escalas de riesgo clásicas.

Al analizar los FRCV emergentes, el único en el que se observaron diferencias significativas entre ambos subgrupos fue la vitamina D, aunque no se asoció de forma independiente a la VOP en el análisis multivariante. De este modo, aquellos pacientes con VOP aumentada presentaron niveles de vitamina D significativamente inferiores (16 (8-27) ng/mL vs 24 (20-30) ng/mL,  $p=0.046$ ) al subgrupo con VOP normal, así como mayor frecuencia de deficiencia de vitamina D, entendida como niveles  $<10$  ng/mL (27% vs 0%,  $p=0.012$ ). De acuerdo con estudios previos se conoce que existe una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de enfermedad coronaria en la población general<sup>204</sup>, así como sus niveles y la aterosclerosis subclínica en determinadas enfermedades sistémicas, como LES<sup>150,205,206</sup>, no existiendo datos previos en pacientes con SSp.

Al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades sistémicas, destacar el escaso papel patogénico en el desarrollo de aterosclerosis que tienen los corticoides en los pacientes con SSp, dado que con muy poca frecuencia se emplean a dosis elevadas. De este modo, tan sólo 21% de los pacientes de nuestra serie estaban en tratamiento con prednisona en el momento de inclusión en el estudio, con una dosis diaria inferior a 7.5 mg/día y una dosis acumulada media en el último año en este subgrupo de 2 g. Al analizar el efecto cardiovascular de la corticoterapia en este subgrupo de pacientes, no se observaron diferencias en cuanto a la VOP y resto de parámetros de RCV analizados frente a aquellos pacientes sin tratamiento esteroideo. En esta línea, en el estudio de Vaudo *et al*<sup>104</sup>, que incluye 37 mujeres con SSp sin corticoterapia, se describe que casi la mitad de las pacientes incluidas tiene un GIM patológico ( $>0.9$  mm). En contraposición, en el estudio de Pérez de Lis *et al*<sup>116</sup> se describió que los pacientes con

SSp con al menos 3 FRCV tomaban corticoides con más frecuencia que aquellos pacientes sin corticoterapia. En la actualidad no existen más estudios publicados que analicen el papel aterogénico de los corticoides en el SSp.

Por otra parte, al analizar en nuestro estudio los datos directamente relacionados con el SSp, en cuanto a los criterios clasificatorios, el grupo de pacientes con SSp con VOP aumentada tenía con menor frecuencia una biopsia de glándulas salivares alterada (0 vs 15%,  $p=0.008$ ) y positividad del anticuerpo anti-La/SS-B (18% vs 55%,  $p=0.023$ ) que el grupo con VOP normal. No existe publicado en la actualidad ningún otro estudio que analice la implicación de los distintos criterios clasificatorios del SSp y la alteración de la VOP como medida de disfunción endotelial, aunque sí empleando para ello la vasodilatación mediada por nitrato. De este modo, Gerli *et al* describieron que los pacientes con SSp y anti-La positivo tenían una mayor reducción de la vasodilatación mediada por nitrato que el resto de pacientes<sup>173</sup>. En resumen, mientras que en nuestro estudio los pacientes con datos de disfunción endotelial (VOP) tenían una menor frecuencia de alteración en biopsia salivar y positividad del anticuerpo anti-La/SS-B, en el estudio de Gerli *et al* los pacientes con datos de disfunción endotelial (vasodilatación mediada por nitrato) tenían mayor frecuencia de anti-La positivo; esta contrariedad anima a realizar nuevos estudios para aclarar estas discrepancias. Al analizar de forma detallada las distintas manifestaciones clínicas propias del SSp entre ambos subgrupos no se detectaron diferencias significativas.

Finalmente, al analizar los índices de actividad y cronicidad del SSp, los pacientes con una VOP aumentada no presentaron mayor índice de actividad ESSDAI, aunque sí mayor índice de cronicidad SSDI, tanto global (2 (2-4) vs 2 (1-3),  $p=0.038$ ) como oral (2 (1-2) vs 1 (0-2),  $p=0.045$ ). No existen estudios anteriormente publicados en los que se analice y valore el papel de los índices de actividad o cronicidad del SSp desde un punto de vista cardiovascular. El curso habitualmente benigno del SSp, con periodos de inactividad que se intercalan con periodos de actividad leve, podría explicar en parte el que el índice de actividad ESSDAI, medido de forma transversal en un momento concreto de la evolución, no se relacionase con el desarrollo de aterosclerosis subclínica. De este modo, cobra especial valor en los pacientes con SSp el índice de



cronicidad SSDI, que podría reflejar el efecto de la “actividad acumulada” en el tiempo, determinada por la inflamación sistémica crónica y por las alteraciones inmunológicas que se han mantenido durante el curso de la enfermedad. De acuerdo con lo expuesto, cabría esperar detectar un mayor SSDI sistémico entre aquellos pacientes con SSp y VOP aumentada; sin embargo, en nuestro estudio no obtuvimos este resultado, por lo que sería necesario diseñar en un futuro un estudio con mayor tamaño muestral y, con ello, mayor potencia estadística para analizar específicamente este apartado.



## VII.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones de nuestro estudio son:

- a) El tamaño muestral de nuestra serie es relativamente pequeño, por lo que probablemente no se hayan conseguido establecer diferencias estadísticamente significativas al analizar determinados parámetros por falta de potencia estadística. Sin embargo, revisando publicaciones previas sobre disfunción endotelial en SSp, nuestra serie (44 pacientes y 78 controles) junto con la de Gerli *et al* (45 pacientes y 59 controles, analizando vasodilatación mediada por flujo y nitrato)<sup>173</sup> representan los estudios transversales más grandes publicados hasta la fecha.
- b) Al analizar los Criterios de Clasificación del SSp en nuestros pacientes, todos ellos tuvieron anticuerpos anti-Ro/SS-A positivos, hecho que contrasta con la prevalencia del 52%<sup>8</sup> al 90%<sup>117</sup> comunicada en las grandes series anteriormente publicadas. Tal y como hemos explicado, según los Criterios de Clasificación vigentes resulta fundamental para clasificar a un paciente de SSp la existencia, al menos, de una alteración glandular anatomopatológica y/o una serología compatible positiva. En nuestra serie tan solo al 20.5% de los pacientes se les había realizado una biopsia de glándula salivar durante el proceso diagnóstico, hecho que probablemente explique que el criterio serológico esté sobreestimado. Esta sobreestimación podría influir en los resultados del estudio puesto que algunos autores sugieren que la presencia de anticuerpos anti-Ro pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis en pacientes con SSp<sup>104</sup>.
- c) El porcentaje de pacientes con SSp a los que se les realizó una biopsia de glándula salival fue relativamente pequeño (20.5%). La utilidad de esta técnica radica tanto en apoyar el diagnóstico de SSp como excluir otras enfermedades, fundamentalmente infiltrativas, que pueden cursar con síndrome seco. Sin embargo, dado que todos nuestros pacientes cumplían el criterio serológico asociado al resto de criterios necesarios, no debemos cuestionar el diagnóstico de SSp en ninguno de ellos.
- d) El diseño transversal del estudio nos limita la posibilidad de establecer relaciones categóricas entre distintos parámetros, permitiéndonos únicamente intuirlos y, con ello, generar hipótesis a desarrollar en el futuro en otro tipo de estudios.

Destacar que la principal fortaleza de nuestro estudio fue la inclusión de un grupo control relativamente grande que permitió establecer un punto de corte de normalidad de VOP representativo de nuestra población, dada la ausencia de estándares de dicho valor validadas en población general.



## **VIII.- RESUMEN**

Las principales aportaciones de nuestro estudio son:

- a) Al igual que sucede con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, los pacientes con SSp presentan una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica, definida por el incremento de la VOP. Este hecho conlleva un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular de naturaleza aterosclerótica en estos pacientes en comparación con la población general.
- b) En este incremento de la VOP participan tanto FRCV clásicos y emergentes como factores relacionados con la propia enfermedad. En este sentido, los dos factores que en nuestro estudio se asociaron independientemente con una VOP aumentada fueron una mayor puntuación en la escala de riesgo cardiovascular de Framingham (que estima el riesgo coronario de un paciente a los 10 años en comparación con el riesgo promedio de la población, y cuyo cálculo se realiza en base a FRCV tradicionales) y el daño acumulado asociado a la propia enfermedad, medido mediante el índice de cronicidad SSDI.

El interés fundamental que se deriva de los hallazgos descritos es la posibilidad que existe de controlar muchos de los factores implicados en la patogenia de la aterosclerosis en pacientes con SSp consiguiendo, con ello, prevenir el desarrollo de la enfermedad cardiovascular establecida. De este modo resulta fundamental en los pacientes con SSp el control estrecho de FRCV reversibles, así como el control de la enfermedad para minimizar el daño secundario a la misma.



## **IX. CONCLUSIONES**

Las conclusiones de nuestro estudio son:

- 1) Los pacientes con SSp presentaron una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica, medida mediante la VOP.
- 2) En comparación con el grupo control, los pacientes con SSp presentaron mayor frecuencia de menopausia y ERC, así como niveles más elevados de creatinina, homocisteína y VSG.
- 3) Los factores independientemente asociados con la presencia de una VOP aumentada fueron el índice de cronicidad de la enfermedad SSDI y la escala de riesgo cardiovascular de Framingham.





## **X.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

AINEs. Antiinflamatorios no esteroideos.

ANAs. Anticuerpos antinucleares.

Anti-CCP. Anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico.

C3. Componente 3 del complemento.

C4. Componente 4 del complemento.

CCr. Aclaramiento de creatinina.

DM2. Diabetes mellitus tipo 2.

ECG. Electrocardiograma

ECV. Enfermedad cardiovascular.

ERC. Enfermedad renal crónica.

ESSDAI. *EULAR Sjögren's syndrome disease activity index.*

Et al. Et alii, y otros.

FC. Frecuencia cardiaca.

FR. Factor reumatoide.

FRCV. Factor/es de riesgo cardiovascular.

GIM. Grosor íntima-media.

Hb. Hemoglobina.

HDL. Lipoproteínas de alta densidad.

HTA. Hipertensión arterial.

HVI. Hipertrofia de ventrículo izquierdo.

IC. Intervalo de confianza.

IMC. Índice de masa corporal.

IgG. Inmunoglobulina G.

LDL. Lipoproteínas de baja densidad.

LES. Lupus eritematoso sistémico.

PA. Presión arterial.

PAD. Presión arterial diastólica.

PAM. Presión arterial media.

PAS. Presión arterial sistólica.

PCR. Proteína C reactiva.

PP. Presión de pulso.

RR. Riesgo relativo.

SSDI. *Sjögren's syndrome damage index*.

SS. Síndrome de Sjögren.

SSp. Síndrome de Sjögren primario.

SSa. Síndrome de Sjögren secundario o asociado.

TAC. Tomografía axial computerizada.

TACAR. Tomografía axial computerizada de alta resolución.

TGs. Triglicéridos.

VCM. Volumen corpuscular medio.

VSG. Velocidad de sedimentación globular.

VOP. Velocidad de onda de pulso.



## **XI. BIBLIOGRAFÍA**

1. Jiménez Alonso J, Hidalgo Tenorio C, Sabio Sánchez JM, Jáimez Gámiz L. Síndrome de Sjögren. En: Jiménez Alonso J. Manual de enfermedades sistémicas. 1ª ed. Madrid: Ergón; 2007. P. 79-90.
2. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen- und Mundspeicheldrüsen. En: Beiträge zur Chirurgie. Festschrift gewidmet Theodor Billroth. Stuttgart: Ferdinand Enke;1892. P.610-20. German.
3. Ihrler S, Harrison JD. Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome: analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a MALT lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(3):334-9.
4. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol.* 1933; 11(suppl II):1.
5. Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1993;150(8 Pt1):3615-23.
6. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. *Rheumatol Oxf Engl* 2006;45(2):187-91.
7. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:247-55.
8. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(4):210-9.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the

European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.

10. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006;35(5):379-83.
11. Haugen AJ, Peen E, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol* 2008;37(1):30-4.
12. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjögren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):874-6.
13. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001;76(6):593-9.
14. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006;33(11):2227-34.
15. Sabio JM, Milla E, Jiménez-Alonso J. A multicase family with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2001;28(8):1932-4.
16. Bolstad AI, Haga HJ, Wassmuth R, Jonsson R. Monozygotic twins with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2000;27(9):2264-6.
17. Lee WS, Yoo WH. Primary Sjögren's syndrome in monozygotic twins. *Int J Rheum Dis* 2014;17(5):578-9.
18. Foster H, Walker D, Charles P, Kelly C, Cavanagh G, Griffiths I. Association of DR3 with susceptibility to and severity of primary Sjögren's syndrome in a family study. *Br J Rheumatol* 1992;31(5):309-14.
19. Arnett FC, Hamilton RG, Reveille JD, Bias WB, Harley JB, Reichlin M. Genetic studies of Ro (SS-A) and La (SS-B) autoantibodies in families with systemic

- lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32(4):413-9.
20. Thabet Y, Le Dantec C, Ghedira I, Devauchelle V, Cornec D, Pers JO, et al. Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells. *J Autoimmun* 2013;41:175-81.
  21. Konsta OD, Thabet Y, Le Dantec C, Brooks WH, Tzioufas AG, Pers JO, et al. The contribution of epigenetics in Sjögren's syndrome. *Front Genet* 2014;5,71:1-9.
  22. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptative immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet* 2013;45(11):1284-92.
  23. Matthey DL, González-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A, Thomson W, García-Porrúa C, et al. Association between HLA-DRB1\*15 and secondary Sjögren's syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27(11):2611-6.
  24. Gay S, Wilson AG. The emerging role of epigenetics in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(3):406-14.
  25. Gottenberg JE. Primary Sjögren's syndrome: pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint Bone Spine* 2009;76(6):591-4.
  26. Alevizos I, Alexander S, Turner RJ, Illei GG. MicroRNA expression profiles as biomarkers of minor salivary gland inflammation and dysfunction in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63(2):535-44.
  27. Miyasaka N, Yamaoka K, Tateishi M, Nishioka K, Yamamoto K. Possible involvement of Epstein-Barr virus (EBV) in polyclonal B-cell activation in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2(4):427-32.
  28. Venables PJ, Baboonian C, Horsfall AC, Halliday D, Maini RN, Teo CG, et al. The response to Epstein-Barr virus infection in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989;2(4):439-48.
  29. Triantafyllopoulou A, Tapinos N, Moutsopoulos HM. Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):2897-902.

30. Gottenberg JE, Pallier C, Ittah M, Lavie F, Miceli-Richard C, Sellam J, et al. Failure to confirm coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):2026-8.
31. Fox RI, Epidemiology, pathogenesis, animal models, and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1994;6(5):501-8.
32. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(9):544-56.
33. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(11):1354-67.
34. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(3):347-54.
35. Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Guías de Práctica Clínica del Síndrome de Sjögren 2009. URL disponible en: <http://www.fesemi.org/grupos/otros/publicaciones/index.php>.
36. Afonso AA, Monroy D, Stern ME, Feuer WJ, Tseng SC, Pflugfelder SC. Correlation of tear fluorescein clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. *Ophthalmology* 1999;106(4):803-10.
37. Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39(6):875-85.
38. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol* 1997;26(5):300-5.
39. Van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999;58(8):465-74.



40. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):741-7.
41. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 1971;216(13):2109-16.
42. Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum* 2008;59(5):714-20.
43. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;37(2):217-29.
44. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1275-84.
45. Lin DF, Yan SM, Zhao Y, Zhang W, Li MT, Zeng XF, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Clin Med J (Engl)* 2010;123(22):3252-7.
46. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(2):96-106.
47. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002;29(4):726-30.
48. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32(7):609-13.
49. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29(4):717-25.

50. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjögren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol* 2002;12(6):1504-11.
51. Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z, Kovács L, Kovács A, Makula E, et al. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55(7):450-4.
52. 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(5):467-72.
53. Vassiliou VA, Moysakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumat* 2008;26(1):109-12.
54. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9(2):101-8.
55. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(5):301-12.
56. Lazzerini PE, Capecchi PL, Lagui-Pasini F. Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult: facts and hypotheses. *Scand J Immunol* 2010; 72(3):213-22.
57. Lazzerini PE, Capecchi PL, Acampa M, Morozzi G, Bellisai F, Bacarelli MR, et al. Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: the role of antibody level and specificity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(10):1463-70.
58. Yue Y, Castrichini M, Srivastava U, Fabris F, Shah K, Li Z, et al. Pathogenesis of the Novel Autoimmune-Associated Long-QT Syndrome. *Circulation* 2015;132(4):230-40.

59. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome- a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24(5):278-82.
60. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33(8):745-8.
61. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39(1-2):15-26.
62. Leppilahti M, Tammela TL, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med* 2003;115(1):62-5.
63. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128(Pt11):2518-34.
64. Ramos-Casals M, García-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(2):103-8.
65. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):281-92.
66. Yazawa Y, Okada K, Fukui J, Kitanishi T, Kitajima K. Clinical features of Sjögren syndrome. *Nihon Jibiinkojo Gakkai Kaiho* 1997;100(4):429-35.
67. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):796-803.
68. 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(6):888-92.

69. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome. *JAMA* 2013;310(17):1854-5.
70. Tengnér P, Halse AK, Haga HJ, Jonsson R, Wahren-Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41(12):2238-48.
71. Gordon TP, Bolstad AI, Rischmueller M, Jonsson R, Waterman SA. Autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: new insights into mechanisms of autoantibody diversification and disease pathogenesis. *Autoimmunity* 2001;34(2):123-32.
72. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(8):1359-62.
73. Yazisiz V, Avci AB, Erbasan F, Kiris E, Terzioglu E. Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis. *Rheumatol Int* 2009;29(4):403-9.
74. Rozzatti MS, Fontaneto E, Pedano V, Racca A, Pelosso M, Gobbi C, et al. Clinical usefulness of Beta2microglobulin in patients with Primary Sjögren Syndrome. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2015;72(1):7-15.
75. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi, M, Bautista R, Ruano M, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(1):89-94.
76. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):475-87.

77. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):476-8.
78. Cornec D, Saraux A, Cochener B, Pers JO, Jousse-Joulin S, Renaudineau Y, et al. Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):R74.
79. Hernández-Molina G, Sánchez-Hernández T. Clinimetric methods in Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2013;42(6):627-39.
80. Meiners PM, Arends S, Brouwer E, Spijkervet FK, Vissink A, Bootsma H. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1297-302.
81. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1103-9.
82. Barry RJ, Sutcliffe N, Isenberg DA, Price E, Goldblatt F, Adler M, et al. The Sjögren's Syndrome Damage Index – a damage index for use in clinical trials and observational studies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1193-8.
83. Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bové A, Kostov BA, Ramos-Casals M. Primary Sjögren syndrome: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(3):279-89.
84. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304(4):452-60.
85. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(3):450-60.

86. Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjögren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol* 1999;26(6):1296-300.
87. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(5):296-304.
88. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(8):1359-62.
89. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Clin (Barc)* 2008;130(3):109-15.
90. Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssairat M, Kahn MF. Primary systemic Sjögren syndrome (SS) preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus* 1995;4(1):23-7.
91. Kruize AA, Hené RJ, Van der Heide A, Bodeuthch C, de Wilde PC, Van Bijsterveld OP, et al. Long-term followup of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39(2):297-303.
92. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(3):245-53.
93. 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(5):467-72.
94. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol* 2003;30(5):958-65.

95. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1262-9.
96. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence and mortality of treated primary Sjögren's syndrome in Taiwan: a population-based study. *J Rheumatol* 2011;38(4):706-8.
97. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjogren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open* 2013;3(11):e003569.
98. Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Res* 2014;2014:647507.
99. Kaplan MJ. Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(4):208-17.
100. Gordon PA, George J, Khamashta MA, Harats D, Hughes G, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and autoimmunity. *Lupus* 2001;10(4): 249-52.
101. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R, et al. Inflammation and Carotid Artery-Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation* 2005;111(17):2203-9.
102. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(25):2399-406.
103. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59(12):1690-7.
104. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3890-7.

105. Timár O, Soltész P, Szamosi S, Dér H, Szántó S, Szekanecz Z, et al. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008;35(7):1329-33.
106. Ames PR, Antinolfi I, Scenna G, Gaeta G, Margaglione M, Margarita A. Atherosclerosis in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):537-42.
107. Tervaert JW. Translational mini-review series on immunology of vascular disease: accelerated atherosclerosis in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2009;156(3):377-85.
108. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1203-7.
109. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009;145(6):700-3.
108. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(3):605-14.
109. 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;71(5):291-302.
110. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):51-60.
111. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26(12):2562-71.



112. Valim V, Gerdts E, Jonsson R, Ferreira GA, Brokstad KA, Brun JG, et al. Atherosclerosis in Sjögren's syndrome: evidence, possible mechanisms and knowledge gaps. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(1):133-42.
113. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med* 2015;278(2):185-92.
114. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó A, Vargas A, Ros E, Bove A, et al. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol* 2007;34(4):754-61.
115. Loddle BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(4):481-4.
116. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus* 2010;19(8):941-8.
117. Juarez M, Toms TE, de-Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(5):757-64.
118. Augusto KL, Bonfa E, Pereira RM, Bueno C, Leon EP, Viana VS, Pasoto SG. Metabolic syndrome in Sjögren's syndrome patients: a relevant concern for clinical monitoring. *Clin Rheumatol* 2016;35(3):639-47.
119. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Vaudo G, Marchesi S, Vitali C, Shoenfeld Y. Traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome –role of dyslipidaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(12):1580-1.
120. Westerweel PE, Luyten RK, Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1384-96.

121. Alber HF, Wanitschek MM, de Waha S, Ladurner A, Suessenbacher A, Dörler J, et al. High-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and prevalence and severity of coronary artery disease in 5641 consecutive patients undergoing coronary angiography. *Eur J Clin Invest* 2008;38(6):372-80.
122. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I, et al. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2010;17(1):1-11.
123. Moutsopoulos HM, Elkon KB, Mavridis AK, Acritidis NC, Hughes GR, Pepys MB. Serum C-reactive protein in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1983;1(1):57-8.
124. Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 2000;21(19):1614-20.
125. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: The Reykjavik Study. *Am J Epidemiol* 2003;158(9):844-51.
126. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J* 2003;24(7):639-48.
127. Singh AS, Atam V, Yathish BE, Das L, Koonwar S. Role of erythrocyte sedimentation rate in ischemic stroke as an inflammatory marker of carotid atherosclerosis. *J Neurosci Rural Pract* 2014;5(1):40-5.
128. Vayá A, Suescun M, Micó L, Todolí J, Ricart JM. Hemorheological profile in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011;47(4):287-93.
129. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(10):2074-81.

130. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Freedman JE, Johnson JL, Keaney JF Jr, et al. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997;272(27):17012-7.
131. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR, Xu J, Sun M, Toprak A, et al. Relation of plasma homocysteine to arterial stiffness in black and white young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2009;103(7):985-8.
132. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83(11):1203-12.
133. Tzoulaki I, Murray GD, Price JF, Smith FB, Lee AJ, Rumley A, et al. Hemostatic factors, inflammatory markers, and progressive peripheral atherosclerosis: the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 2006;163(4):334-41.
134. Edwards CJ, Syddall H, Goswami R, Goswami P, Dennison EM, Arden NK, et al. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease in men. *Heart* 2007;93(10): 1263-7.
135. Sedaghat A, Sadeghi M, Heidari R, Sistani E, Bayanfar Z. Rheumatoid factor, antinuclear antibody in ischemic heart disease: Acute versus chronic patients. *ARYA Atheroscler* 2014;10(6):305-10.
136. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, Grosso S, Cereda A, Guercilena G, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2011;10(3):150-4.
137. Ajjan R, Grant PJ, Futers TS, Brown JM, Cymbalista CM, Boothby M, et al. Complement C3 and C-reactive protein levels in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2005;94(5):1048-53.
138. Van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker TW, Sniderman AD, Cabezas MC. The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2007;190(1):167-73.

139. Molina R, Provost TT, Alexander EL. Two types of inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome. Differential association with seroreactivity to rheumatoid factor and antibodies to Ro (SS-A) and with hypocomplementemia. *Arthritis Rheum* 1985;28(11):1251-8.
140. Mustafa A, Nityanands S, Berglund L, Lithell H, Lefvert AK. Circulating immune complexes in 50-year-old men as a strong and independent risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 2000;102(21):2576-81.
141. Sobernin IA, Karagodin VP, Melnichenko AC, Bobryshev YV, Orekhov AN. Diagnostic and prognostic value of low density lipoprotein-containing circulating immune complexes in atherosclerosis. *J Clin Immunol* 2013;33(2):489-95.
142. Hazi-Mihailoc M, Jankovic L, Cakic S. Circulating immune complexes, immunoglobulin G, salivary proteins and salivary immunoglobulin A in patients with Sjögren's syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137(3-4):134-9.
143. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073-81.
144. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(9):1423-31.
145. Kivity S, Kopel E, Maor E, Abu-Bachar F, Segev S, Sidi Y, et al. Association of serum uric acid and cardiovascular disease in healthy adults. *Am J Cardiol* 2013;111(8):1146-51.
146. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Mediavilla JD, Navarrete-Navarrete N, Zamora-Pasadas M, Pérez-Vicente S, et al; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. Correlation of asymptomatic hyperuricaemia and serum uric acid levels with arterial stiffness in women with systemic lupus erythematosus without clinically evident atherosclerotic cardiovascular disease. *Lupus* 2010;19(5):591-8.

147. Meek IL, Vonkeman HE, Van de Laar MA. Hyperuricaemia: a marker of increased cardiovascular risk in rheumatic patients: analysis of the ACT-CVD cohort. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:174.
148. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):937-43.
149. Park YM, Han SH, Seo JG, Lee S, Oh PC, Koh KK, et al. The role of insulin resistance and metabolic risk factors on culprit coronary plaque. *Int J Cardiol* 2015;190:56-62.
150. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, Navarrete-Navarrete N, Díaz-Chamorro A, Olvera-Porcel C, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24(2):155-63.
151. Giles JT, Danielides S, Szklo M, Post WS, Blumenthal RS, Petri M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(3):626-36.
152. Pekkanen MP, Ukkola O, Hedberg P, Piira OP, Lepojärvi S, Lumme J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with major cardiovascular risk factors and cardiac structure and function in patients with coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25(5):471-8.
153. Bang B, Asmussen K, Sorensen OH, Oxholm P. Reduced 25-hydroxyvitamin D levels in primary Sjögren's syndrome. Correlations to disease manifestations. *Scand J Rheumatol* 1999;28(3):180-3.
154. Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, Pepe P, Ferro F, Talarico R, et al. Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatol Int* 2014;34(8):1159-64.

155. Kerr G, Aujero M, Richards J, Sayles H, Davis L, Cannon G, et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(11):1619-26.
156. Migkos MP, Markatseli TE, Iliou C, Voulgari PV, Drosos AA. Effect of hydroxychloroquine on the lipid profile of patients with Sjögren syndrome. *J Rheumatol* 2014;41(5):902-8.
157. Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, Sartorius JA, Kirchner HL, Dancea S, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):530-4.
158. Mancini GB, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004;109(25 Suppl 1):IV22-30.
159. Bayram NA, Cicek OF, Erten S, Keles T, Durmaz T, Bilen E, et al. Assessment of left ventricular functions in patients with Sjögren's syndrome using tissue Doppler echocardiography. *Int J Rheum Dis* 2013;16(4):425-9.
160. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2001;345(26):1863-9.
161. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115(4):459-67.
162. Akyel A, Tavil Y, Yayla C, Tufan A, Kaya A, Tezcan ME, et al. Endotelial dysfunction in primary Sjögren syndrome. *West Indian Med J* 2012;61(9):870-2.
163. Zardi EM, Sambataro G, Basta F, Margiotta DP, Afeltra AM. Subclinical carotid atherosclerosis in elderly patients with primary Sjögren syndrome: a duplex Doppler sonographic study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27(4):645-51.
164. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Signorello MC, Gianturno L, Stella D, Boccassini L, et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(3):361-8.

165. Gravani F, Papadaki I, Antypa E, Nezos A, Masselou K, Ioakeimidis D, et al. Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjogren's syndrome: prevalence, clinical and laboratory associations. *Arthritis Res Ther* 2015;17:99.
166. Sethi S, Rivera O, Oliveros R, Chilton R. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Integr Blood Press Control* 2014;7:29-34.
167. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension* 2015;65(2):252-6.
168. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, et al. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26(3):503-8.
169. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32(2):454-60.
170. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1318-27.
171. Yang PT, Yuan H, Wang YQ, Cao X, Wu LX, Chen ZH. Correlations between brachial endothelial function and cardiovascular risk factors: a survey of 2511 Chinese subjects. *J Thorac Dis* 2014;6(10):1441-51.
172. Pirildar T, Tikiz C, Ozkaya S, Tarhan S, Utük O, Tikiz H, et al. Endothelial dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2005;25(7):536-9.
173. Gerli R, Vaudo G, Bocci EB, Schillaci G, Alunno A, Luccioli F, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(5):712-8.
174. Kovács L, Fehér E, Bodnár I, Marczinovits I, Nagy GM, Somos J, et al. Demonstration of autoantibody binding to muscarinic acetylcholine receptors in

the salivary gland in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2008;128(2):269-76.

175. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl.1):S81-S90.
176. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-421.
177. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
178. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80(1):17-28.
179. Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88.
180. De-Koning L, Merchant AT, Pogue J, et al. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28(7): 850-6.
181. Pastor-Barriuso R, Banegas JR, Damián J, Appel LJ, Guallar E. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* 2003;139(9):731-9.
182. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100(4):354-60.
183. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:130-8.



184. Benetos A. Pulse pressure and cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S21-4.
185. Thomas F, Blacher J, Benetos A, Safar ME, Pannier B. Cardiovascular risk as defined in the 2003 European blood pressure classification: the assessment of an additional predictive value of pulse pressure on mortality. *J Hypertens* 2008;26(6):1072-7.
186. Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Hirata M, Ogihara T, et al. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Diabetes Care* 2010;33(5): 1122-7.
187. Sesso HD; Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Gaziano JM, Manson JE, et al. Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension* 2000;36(5):801-7.
188. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113(6):1489-94.
189. Saxena A, Minton D, Lee DC, Sui X, Fayad R, Lavie CJ, et al. Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality. *Mayo Clin Proc* 2013;88(12):1420-6.
190. Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Coglianese EE, Vasan RS, et al. Long-term cardiovascular risk associated with an elevated heart rate: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3(3):e000668.
191. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. *J Hypertens* 2001;19(4):813-8.
192. Kerekes G, Soltész P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Végh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:224-34.

193. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JC, Wilinon I, Cockcroft J, et al; Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;31(19):2338-50.
194. Devereus RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1990;81(3):1144-6.
195. Velez D. Voltaje del complejo QRS (altura en mV): crecimiento ventricular izquierdo. En: *Pautas de electrocardiografía*. 1ª ed. Madrid: Marbán; 2006. P.262-8.
196. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1829-35.
197. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1454-9.
198. Bazett HC. An analysis of the time relationships of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:355-70.
199. Camm AJ, Janse MJ, Roden DM, Rosen MR, Cinca J, Cobbe SM. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000;21(15):1232-7.
200. Ishikawa J, Ishikawa S, Kario K; the JMS Cohort Study Investigator Group. Relationships between the QTc interval and cardiovascular, stroke, or sudden cardiac mortality in the general Japanese population. *J Cardiol* 2015;65(3):237-42.
201. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance—mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991;325(13):938-48.
202. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23(1):57-63.

203. Song Y, Manson JE, Tinker L, et al. Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care* 2007;30(7):1747-52.
204. Zhao G, Ford ES, Li C, Croft JB. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *J Hypertens* 2012;30:284-289.
205. Ravenell RL, Kamen DL, Spence JD, Hollis BW, Fleury TJ, et al. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am J Med Sci* 2012;344: 268-73.
206. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, Pemberton P, Teh LS, Pemberton P, Teh LS, Ho P, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2012;51:544-51.
207. Bansal N, Zelnick L, Robinson-Cohen C, Hoofnagle AN, Ix JH, Lima JA, et al. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2014;3(6): e001278.
208. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
209. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.

210. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
211. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(3):253-61.
212. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
213. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spanò F, Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis* 2012;224(2):309-17.
214. Wright SA, O'Prey FM, Rea DJ, Plumb RD, Gamble AJ, Leahey WJ, et al. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 2006;26(10):2281-7.
215. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramírez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36(10):2204-11.
216. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, Blumenthal RS, Leffell MS, Szklo M, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. *J Rheumatol* 2010;37(4):730-9.
217. Ngian GS, Sahhar J, Wicks IP, Van Doornum S. Arterial stiffness is increased in systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with matched controls. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(6 Suppl 86):S161-6.
218. Ames PR, Margarita A, Alves JD. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;37(1):29-35.

219. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multifacial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):454-63.
220. Gheitasi H, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. How are we treating systemic patients with primary Sjögren syndrome? Analysis of 1120 patients. *Int Immunopharmacol* 2015;27(2):194-9.
221. Koh JH, Lee J, Chung SH, Kwok SK, Park SH, Relation of Autoimmune Cytopenia to Glandular and Systemic Manifestations in Primary Sjögren Syndrome: Analysis of 113 Korean Patients. *J Rheumatol* 2015;42(10):1817-24.
222. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multiorgan disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(5):839-44.
223. Candon S, Gottenberg JE, Bengoufa D, Chatenoud L, Mariette X. Quantitative assessment of antibodies to ribonucleoproteins in primary Sjögren syndrome: correlation with B-cell biomarkers and disease activity. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1208-12.
224. Mostafa S, Seamon V, Azzarolo AM. Influence of sex hormones and genetic predisposition in Sjögren's syndrome: a new clue to the immunopathogenesis of dry eye disease. *Exp Eye Res* 2012;96(1):88-97.
225. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, et al. Sex steroids in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2012;39(1-2):49-56.
226. Euthymiopoulou K, Aletras AJ, Ravazoula P, Niarakis A, Daoussis, Antonopoulos I, et al. Antiovarian antibodies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2007;27(12):1149-55.
227. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem* 2015;72:1-75.

228. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2945-53.
229. Ng WF, Stangroom AJ, Davidson A, Wilton K, Mitchell S, Newton JL. Primary Sjögren's syndrome is associated with impaired autonomic response to orthostasis and sympathetic failure. *QJM* 2012;105(12):1191-9.
230. Cai FZ, Lester S, Lu T, Keen H, Boundy K, Proudman SM, et al. Mild autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(2):R31.
231. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clin Ther* 2015;37(8):1837-50.
232. 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.
233. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011;29(6):1034-42.
234. Gomez-Sanchez L, Garcia-Ortiz L, Patino-Alonso MC, Recio-Rodriguez JI, Fernando R, Marti R, et al. Association of metabolic syndrome and its components with arterial stiffness in Caucasian subjects of the MARK study: a cross-sectional trial. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15(1):148.
235. Wang A, Su Z, Liu X, Yang Y, Chen S, Wang S, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in general population: the APAC study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):228.
236. Soltész P, Kerekes G, Dér H, Szücs G, Szántó S, Kiss E, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev* 2011;10(7):416-25.



## XII – ANEXOS

### ANEXO 1.- HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### **HOJA DE INFORMACION**

(Documento redactado en base a la Ley Orgánica de Protección de datos de carácter personal 15/1999, BOE de 14 de diciembre de 1999)

Para tomar parte de este estudio es importante que lea esta hoja, en la que se le proporciona información detallada sobre el estudio y en la que se le solicita oficialmente su participación.

#### TÍTULO DEL ESTUDIO

**“ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN  
PRIMARIO”**

Este estudio tiene como objetivo fundamental profundizar en el conocimiento de los mecanismos por los que los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) tienen un riesgo mayor de padecer una enfermedad cardiovascular que la población general.

Este estudio consiste en la realización de una *entrevista reglada* en la que se le interrogará acerca de sus enfermedades, hábitos de salud y tratamientos, así como distinta sintomatología en relación con el SSp. Se le realizará una *exploración física básica* (neurológica básica, cardiorrespiratoria, abdominal, de miembros, adenopatías...), con cuantificación de *peso, talla y perímetro de cintura abdominal*. Se determinará la *presión arterial y frecuencia cardiaca* con un esfigmomanómetro y se realizará un *electrocardiograma* (ECG). Además se le realizará una técnica denominada *velocidad de onda de pulso* para ver el grado de rigidez arterial (y por lo tanto de arteriosclerosis) que tiene el paciente. Esta técnica, completamente indolora, consiste en la colocación de dos receptores: uno en el cuello (arteria carótida) y otra en la ingle (arteria femoral). Por último se realizará una *analítica* mediante extracción de sangre (unos 15 cc en total) mediante venopunción en el pliegue del codo para la medición de parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular (factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes) así como parámetros de actividad directamente relacionados con el SSp, que pudieran estar en relación, de igual forma, con un aumento del riesgo



cardiovascular global. Las muestras de sangre **SÓLO Y EXCLUSIVAMENTE** serán utilizadas para este estudio.

Toda la información obtenida como resultado de este proyecto de investigación será considerada **CONFIDENCIAL**. Los resultados se comunicarán en la comunidad científica (congresos, publicaciones, etc.), preservando en todo caso la confidencialidad de la información de cada paciente, de modo que no se mencionará ningún dato que pudiera llevar a identificarlo.

La participación en este estudio **NO SUPONE NINGÚN RIESGO POTENCIAL** para el participante. Su participación es totalmente **VOLUNTARIA** y, en caso de tomar parte en el mismo, es libre de abandonarlo o pedir que sean retirados tanto los resultados como las muestras en el momento en que desee. La negativa a participar en este estudio **NO** tiene ninguna repercusión sobre la atención médica. Para participar en este estudio y que se pueda emplear la información expuesta anteriormente en esta investigación es necesaria su aprobación mediante firma del correspondiente **Consentimiento Informado**.

**ANEXO 2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE**

TÍTULO DEL ESTUDIO

**“ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA Y FACTORES DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE  
SJÖGREN PRIMARIO”**

Yo ..... (nombre y apellidos del  
Participante), siendo informado por el  
Dr.:.....(nombre y apellidos del Investigador),

-He recibido suficiente información sobre el estudio.

-He leído la hoja de información del estudio.

-He podido hacer preguntas sobre el estudio.

Igualmente, comprendo que:

-Mi participación es completamente voluntaria.

-Puedo retirarme del estudio:

-Cuando quiera.

-Sin tener que dar explicaciones.

-Sin que ello repercuta en mi asistencia médica en un futuro.

Por todo ello, expreso mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Firma del Investigador

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**ANEXO 3.- ESCALA DE ACTIVIDAD ESSDAI<sup>81</sup>**

<b>CONSTITUCIONAL: x3</b> (excluyendo fiebre de origen infeccioso y pérdida ponderal voluntaria)	0: <i>No</i>	Sin síntomas.
	1: <i>Poco</i>	Fiebre leve o intermitente (37,5-38,5º), sudoración nocturna, y/o pérdida de peso involuntaria del 5-10%.
	2: <i>Moderado</i>	Fiebre elevada (>38,5º), sudoración nocturna, y/o pérdida de peso involuntaria de >10%.
<b>ADENOPATÍAS: x4</b> (excluyendo causa infecciosa)	0: <i>No</i>	Sin adenopatías.
	1: <i>Poco</i>	Adenopatías ≥1cm en cualquier región nodal, o ≥2cm en región inguinal.
	2: <i>Moderado</i>	Adenopatías ≥2cm en cualquier región nodal, o ≥3cm en región inguinal, y/o esplenomegalia (palpable o pruebas de imagen).
<b>GLÁNDULAS: x2</b> (excluyendo litiasis o causa infecciosa)	0: <i>No</i>	Sin inflamación glandular.
	1: <i>Poco</i>	Inflamación y engrosamiento parotídeo leve (≤3cm), o inflamación submandibular o lacrimal limitadas.
	2: <i>Moderado</i>	Inflamación y engrosamiento parotídeo importante (>3cm), o inflamación submandibular o lacrimal importante.
<b>ARTICULACIONES: x2</b> (excluyendo artrosis)	0: <i>No</i>	Sin afectación articular activa.
	1: <i>Poco</i>	Artralgias en manos, muñecas, rodillas y pies, acompañadas de rigidez matutina (>30min).
	2: <i>Moderado</i>	Sinovitis 1-5 (total 28).
<b>PIEL: x3</b> (considerar la afectación de estable y de larga duración como "sin actividad")	0: <i>No</i>	Sin afectación cutánea activa.
	1: <i>Poco</i>	Eritema multiforme.
	2: <i>Moderado</i>	Vasculitis cutánea limitada (incluyendo urticaria-vasculitis), o púrpura limitada en rodillas y pies, o lupus cutáneo subagudo.
<b>PULMÓN: x5</b> (considerar la afectación de estable y de larga duración como "sin actividad", así como la patología respiratoria no relacionada con la enfermedad (tabaquismo...))	0: <i>No</i>	Sin afectación pulmonar activa.
	1: <i>Poco</i>	-Tos persistente o afectación bronquial sin alteraciones radiográficas; o neumopatía intersticial (Rx o TAC) sin disnea y con pruebas funcionales normales.
	2: <i>Moderado</i>	Afectación pulmonar activa moderada, consistente en neumopatía intersticial (TAC) con disnea de moderados-grandes esfuerzos (NHYA II) o alteración de las pruebas funcionales: DLCO 40-70% o FVC 60-80%.
<b>RIÑÓN: x5</b> (considerar la afectación de estable y de larga duración y sin relación con la enfermedad como "sin actividad"; basar calificación en hallazgos de biopsia renal en caso de haberse realizado)	0: <i>No</i>	Sin afectación renal activa: proteinuria <0,5g/d o proteinuria estable secundaria al daño renal, sin leucocituria, sin hematuria, sin acidosis.
	1: <i>Poco</i>	Afectación renal activa leve: -Acidosis tubular sin insuficiencia renal (CCr ≥60ml/min). o -Afectación glomerular con proteinuria (0,5-1g/d) sin

		hematuria ni insuficiencia renal (CCr $\geq$ 60ml/min).	
	<b>2: Moderado</b>	Afectación renal activa moderada: -Acidosis tubular con insuficiencia renal (CCr <60ml/min). o -Afectación glomerular con proteinuria (1-1,5g/d) sin hematuria ni insuficiencia renal (CCr $\geq$ 60ml/min). o -Biopsia: GN extra-membranosa o importante infiltración linfocitaria intersticial.	
	<b>3: Alto</b>	Afectación renal activa importante: -Afectación glomerular con proteinuria (>1,5g/d) o hematuria o insuficiencia renal (CCr <60ml/min). o -Biopsia: GN proliferativa o afectación renal secundaria a crioglobulinemia.	
<b>MÚSCULO: x6</b> (excluyendo debilidad secundaria a corticoides)	<b>0: No</b>	Sin afectación muscular activa.	
	<b>1: Poco</b>	Miositis activa leve con EMG o biopsia anormales, sin debilidad, con elevación CPK (normal-2x normal).	
	<b>2: Moderado</b>	Miositis activa moderada con EMG o biopsia anormales, con debilidad (máximo 4/5), o elevación CPK (2x normal-4x normal).	
	<b>3: Alto</b>	Miositis activa importante con EMG o biopsia anormales, con debilidad ( $\leq$ 3/5), o elevación CPK (>4x normal).	
<b>SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO: x5</b> (considerar la afectación de estable y de larga duración como "sin actividad", así como la patología SNP no relacionada con la enfermedad)	<b>0: No</b>	Sin afectación del SNP.	
	<b>1: Poco</b>	Afectación levemente activa del SNP: -PN axonal sensitiva pura. -Neuralgia del trigémino.	
	<b>2: Moderado</b>	Afectación moderadamente activa del SNP evidenciada por estudios de conducción nerviosa: -PN axonal sensitivomotora (déficit motor máximo 4/5). -Neuropatía sensitiva pura asociada a vasculitis crioglobulinémica. -Ganglionopatía con ataxia leve/moderada. -PN inflamatoria desmielinizante con afectación leve (déficit motor máximo 4/5 o ataxia leve). -Afectación periférica de ppcc, salvo neuralgia del trigémino.	
	<b>3: Alto</b>	Afectación severamente activa del SNP: -PN axonal sensitivomotora (déficit motor $\leq$ 3/5). -Afectación periférica secundaria a vasculitis (mononeuritis múltiple...). -Ganglionopatía con ataxia severa. -PN inflamatoria desmielinizante con afectación severa (déficit motor máximo $\leq$ 3/5 o ataxia grave).	
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: x5</b> (considerar la afectación de estable y de larga duración como "sin actividad", así como la patología SNC no relacionada con la enfermedad)	<b>0: No</b>	Sin afectación del SNC.	
	<b>2: Moderado</b>	Afectación moderadamente activa del SNC: afectación de ppcc en su origen, neuritis óptica, síndromes esclerosis múltiple-like (déficit sensitivo puro o discapacidad cognitiva).	
	<b>3: Alto</b>	Afectación severamente activa del SNC: vasculitis cerebral con ACV o AIT, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocitaria, síndromes esclerosis múltiple-like (déficit motor).	

**ANEXO 4.- ESCALA DE CRONICIDAD SSDI<sup>82</sup>**

<b>DAÑO OCULAR</b>	Cicatrices corneales			
	Schirmer 0mm en 5mins			
	Cirugía del conducto lacrimal (tapones lacrimales o cauterización)			
	Otros (valorar, no puntúan): cataratas, cambio en retina, blefaritis crónica.			
<b>DAÑO ORAL</b>	Caries			
	Pérdida de piezas dentarias			
	Parotiditis			
	Flujo salivar sin estimular de 0ml en 15mins			
	Otros (valorar, no puntúan): infección oral, cirugía parotídea, enfermedad periodontal, úlceras orales, disfonía.			
<b>DAÑO SISTÉMICO</b>	<b>NEUROLÓGICO</b>	Neuropatía craneal		
		Neuropatía periférica		
		Mononeuritis múltiple		
		Otra patología SNC		
		Otros (valorar, no puntúan): déficit cognitivo.		
	<b>RENAL</b>	Nefrocalcinosis		
		Acidosis tubular renal		
		CCr <50% del previsto		
		Proteinuria >3,5g/d		
		Enfermedad renal terminal		
		Otros (valorar, no puntúan): cistitis crónica.		
	<b>PULMONAR</b>	Fibrosis pleural		
		Fibrosis pulmonar		
		Hipertensión pulmonar		
		Otros (valorar, no puntúan): infarto pulmonar.		
	<b>CARDIOVASCULAR</b>	Miocardiopatía		
		Otros (valorar, no puntúan): HTA, cardiopatía isquémica, valvulopatía, pericarditis.		
	<b>GASTROINTESTINAL</b>	Pancreatitis crónica		
		Otros (valorar, no puntúan): celiaquía, CBP, CEP, hepatitis crónica autoinmune, cirugía GI alta.		
	<b>MUSCULOESQUELÉTICO</b>	Artropatía erosiva		
		Otros (valorar, no puntúan): artrosis, osteoporosis, necrosis avascular, úlceras cutáneas.		
	<b>ENDOCRINO</b>	Otros (valorar, no puntúan): hipotiroidismo, hipertiroidismo, anemia perniciosa, DM.		
	<b>NEOPLASIA</b>	Paraproteinemia		
		Macroglobulinemia		
		Crioglobulinemia		
		Linfoma		
		Otra enfermedad neoplásica		



1. Síntomas oculares	2. Síntomas orales	3. Signos oculares	4. Signos orales	5. Biopsia	6. Serología	
					Ro	La

- Órganos / Sistemas afectados
  - Síntomas generales SI  NO
  - Raynaud SI  NO
  - Artritis SI  NO
  - Piel SI  NO
  - Pulmón SI  NO
  - Corazón SI  NO
  - Gastrointestinal SI  NO
  - Hígado SI  NO 
    - CBP SI  NO
    - Hepatitis autoinmune SI  NO
    - VHC-VHB SI  NO
  - Páncreas SI  NO
  - Riñón SI  NO
  - Urológico SI  NO
  - SNP SI  NO 
    - PN mixta sensitivo-motora SI  NO
    - Neuropatía periférica SI  NO
    - Mononeuritis múltiple SI  NO
    - Neuronopatía sensitiva atáxica SI  NO
  - Neuropatía central SI  NO
  - SNC SI  NO
  - Tiroides SI  NO
  - Afectación parotídea SI  NO
  - Adenopatías SI  NO
  - Esplenomegalia SI  NO
  - Linfoma SI  NO
  - Otras neoplasias hematológicas SI  NO
  - Neoplasias no hematológicas SI  NO

**5. ESCALA DE ACTIVIDAD ESSDAI** (día de la visita o 10 días antes)

**Puntuación total del índice ESSDAI (0-123):**

**6. ESCALA DE CRONICIDAD SSDI**

**Puntuación total del índice SSDI (0-27):**

## 7. TRATAMIENTO

### A) Para la actividad del SS

- Prednisona o equivalente: (dosis actual (mg/día):       )   SI  NO
- Dosis diaria prednisona (dosis diaria (mg/día)):
- Dosis acumulada de prednisona (o equivalente) en el último año (g):
- Hidroxicloroquina   SI  NO  (inclusión)   SI  NO  (último año)
- Inmunosupresor (cuál): \_\_\_\_ SI  NO  (inclusión)   SI  NO  (algún momento)
- Biológicos (cuál): \_\_\_\_   SI  NO  (inclusión)   SI  NO  (algún momento)
- AINEs                               SI  NO  (diario)       SI  NO  ( $\geq 3$ días/semana)
- Lágrimas artificiales                               SI  NO
- Pilocarpina (Salagen®)                               SI  NO

### B) Para la dislipemia (inclusión)   SI               NO

### C) Para la DM (inclusión)

- Insulina                               SI                NO
- Antidiabéticos orales                               SI                NO

### D) Para la HTA (inclusión)

- IECAS                               SI                NO
- ARA II                               SI                NO
- Antagonistas del calcio                               SI                NO
- Betabloqueantes                               SI                NO
- Diuréticos                               SI                NO
- Otros (especificar):                               SI                NO

### E) Para osteoporosis/osteopenia

- Vitamina D + Ca                               SI                NO
- Bifosfonato                               SI                NO
- Ranelato de estroncio                               SI                NO
- Otros:

### F) Otros

- Hipouricemiantes                               SI                NO



## 8. DATOS ANALÍTICOS:

<b>HEMATOLOGÍA</b>		
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )		Hemoglobina (mg/dl)
Neutrófilos (cel/mm <sup>3</sup> )		VCM (fl)
Linfocitos (cel/mm <sup>3</sup> )		Plaquetas (cel/mm <sup>3</sup> )
<b>BIOQUÍMICA</b>		
Glucosa (mg/dl)		Urea (mg/dl)
Creatinina (mg/dl)		MDRD
Ácido úrico (mg/dl)		Colesterol total (mg/dl)
LDL colesterol (mg/dl)		HDL colesterol (mg/dl)
Triglicéridos (mg/dl)		BT (mg/dl)
GOT (AST) (U/L)	GPT (AST) (U/L)	GGT (AST) (U/L)
Fosfatasa alcalina (U/L)	Calcio (mg/dl) Calcio corregido	Fósforo (mg/dl)
Ferritina (ng/ml)	Hierro (µg/dl)	CPK (UI/L)
LDH (U/L)	Proteínas totales (g/dl)	Albúmina (g/dl)
Homocisteína (µmol/L)	BNP (pg/ml)	25 (OH) Vitamina D (ng/ml)
PTH	Insulina (mU/L)	HOMA-RI
<b>INFLAMACIÓN</b>		
VSG 1° h		PCR (mg/dl)
Fibrinógeno (mg/dl)		Dímero D (mg/l)
<b>AUTOINMUNIDAD</b>		
ANA (>1/160)		FR
C3 (mg/dl)		C4 (mg/dl)
<b>INMUNOLOGÍA HUMORAL</b>		
β-2-microglobulina		IgG

## 9. SÍNDROME METABÓLICO

- Sd. Metabólico SI  NO
- N° de criterios de SM que cumple:
  - Cintura
  - TG altos
  - HDL bajo
  - HTA
  - Glucosa alta

## 10. RIESGO ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

FRAMINGHAM	5 años:	10 años:
SCORE (10 años)	Coronario	CV global:

## **ANEXO 6.- APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ ÉTICO**



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES**

D. Miguel Ángel Calleja Hernández Vicepresidente del Comité de Ética de la Investigación Biosanitaria de la Provincia de Granada (CEI-GRANADA)

### CERTIFICA

Que este Comité ha analizado la propuesta de la U.G.C. de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de Granada (HUVN) para que se realice la Tesis Doctoral titulada: “Factores de Riesgo Cardiovascular y Aterosclerosis Subclínica en pacientes con Síndrome de Sjögren primario” y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y que este Comité acepta que se lleve a cabo dicho estudio por la Dra. Isabel Sánchez Berná como investigadora principal y colaboradores.

Lo que firmo en Granada a veintinueve de diciembre de dos mil quince.

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández





## Prevalence of and Factors Associated With Increased Arterial Stiffness in Patients With Primary Sjögren's Syndrome

JOSÉ MARIO SABIO,<sup>1</sup> ISABEL SÁNCHEZ-BERNÁ,<sup>1</sup> JOSEFINA MARTINEZ-BORDONADO,<sup>1</sup>  
JOSÉ ANTONIO VARGAS-HITOS,<sup>1</sup> NURIA NAVARRETE-NAVARRETE,<sup>1</sup> MANUELA EXPÓSITO RUÍZ,<sup>2</sup>  
AND JUAN JIMÉNEZ-ALONSO<sup>1</sup>

**Objective.** To compare the presence of subclinical atherosclerosis measured by means of pulse wave velocity (PWV) in women with primary Sjögren's syndrome (SS) versus a healthy age- and sex-matched control group, and to identify factors independently associated with PWV in primary SS.

**Methods.** Forty-four women with primary SS and 78 age-matched healthy women without overt cardiovascular (CV) diseases were assessed for traditional and nontraditional CV risk factors. PWV was also performed. A linear regression analysis was used to identify factors independently associated with PWV in primary SS.

**Results.** Women with primary SS had significantly higher PWV than controls ( $P = 0.030$ ), and the frequency of increased PWV was significantly higher in this group (25% versus 8%;  $P = 0.013$ ). The proportion of patients ages  $\leq 50$  years (ratio 4.6) with increased PWV was almost 2-fold higher than those ages  $> 50$  years (ratio 2.4) with respect to controls. Positivity for anti-SSB was more frequent in patients with normal PWV than in those with increased PWV (61% versus 18%;  $P = 0.034$ ). Women with primary SS and increased PWV had lower levels of 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D;  $P = 0.047$ ) than primary SS patients with normal PWV. In addition, 25(OH)D levels tended to correlate inversely with PWV in women with primary SS ( $P = 0.067$ ), but not in controls ( $P = 0.97$ ). In multivariate analysis, the Framingham Risk Score (FRS) and Sjögren's Syndrome Damage Index emerged as factors independently correlated with PWV.

**Conclusion.** Women with primary SS had higher PWV than controls, but a similar FRS. The FRS and chronic damage were found to be independently associated with PWV.

### INTRODUCTION

In past decades it has been compellingly demonstrated that some autoimmune rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) are characterized by accelerated atherosclerosis that leads to increased cardiovascular (CV) risk and mortality. This phenomenon has been attributed to a complex interaction of traditional CV risk factors, persistent multisystemic inflammation, immunologic disorders, and some

treatments that end up causing vascular damage (1–3). Primary Sjögren's syndrome (SS) is a slowly progressive autoimmune disease that especially affects middle-aged women and that mainly alters exocrine glands, although any organ can be damaged (4). Primary SS shares several pathophysiologic characteristics with SLE, such as systemic inflammation and immunologic disturbances that indicate the presence of circulating autoantibodies (e.g., rheumatoid factor [RF] and antinuclear and anti-SSA/SSB antibodies). In addition, an increase in traditional CV risk factors such as hypertension and dyslipidemia has also been observed in primary SS (5,6). In this setting, it is conceivable that patients with primary SS may also have an increased CV risk. However, the incidence of CV diseases (CVDs) and their impact on survival in primary SS remain unclear, although some studies on large cohorts have found that CVDs are one of the leading causes of mortality in these patients (7,8). Similarly, the presence of subclinical atherosclerosis in primary SS has been scarcely investigated in comparison with RA and SLE (9–15). Measuring surrogate markers of atherosclerosis could be of great interest because it could help to identify

<sup>1</sup>José Mario Sabio, MD, PhD, Isabel Sánchez-Berná, MD, Josefina Martínez-Bordonado, MD, José Antonio Vargas-Hitos, MD, PhD, Nuria Navarrete-Navarrete, MD, PhD, Juan Jiménez-Alonso, MD, PhD: University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain; <sup>2</sup>Manuela Expósito Ruíz, MD: Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental Foundation, Granada, Spain.

Address correspondence to José Mario Sabio, MD, PhD, Servicio de Medicina Interna, 9<sup>a</sup> planta, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Avenida Fuerzas Armadas N<sup>o</sup> 2, 18012 Granada, Spain. E-mail: jomasabio@gmail.com.

Submitted for publication August 4, 2014; accepted in revised form October 7, 2014.



## Significance & Innovations

- Women with primary Sjögren's syndrome (SS) and without overt cardiovascular (CV) disease had higher subclinical atherosclerosis measured by means of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) than sex- and age-matched controls, despite both groups having a similar Framingham Risk Score (FRS).
- Traditional CV risk factors included in the FRS and chronic damage emerged as factors independently associated with PWV in women with primary SS.

primary SS patients with elevated CV risk. In fact, to our knowledge, arterial stiffness measured by means of pulse wave velocity (PWV) has only been studied in one small cohort of primary SS patients (11). In this regard, PWV determined by Complior has been found to have an excellent positive predictive value and moderate negative predictive value to estimate the risk of CV events in individuals at moderate risk of atherosclerosis (16).

The purpose of this study was to determine PWV, a surrogate marker of subclinical atherosclerosis, in patients with primary SS in comparison with a healthy age- and sex-matched control group and to determine which factors are independently associated with increased PWV in women with primary SS.

## PATIENTS AND METHODS

**Participants and study design.** The study comprised 44 white women who were being followed up at the Systemic Autoimmune Diseases Unit of our hospital. All patients fulfilled the American–European Consensus Group criteria for the classification of primary SS (17). They were nonpregnant women ages 18–65 years without clinical CVD and in followup for at least 1 year in our unit. Regarding control subjects, we enrolled 78 age-matched women without CVD among nonconsanguineous acquaintances of patients, nonmedical staff at our hospital that were present at their annual medical checkup and, to a lesser extent, subjects among investigators' acquaintances. Participants with morbid obesity, which could hinder the PWV measurements, were excluded. The institutional review board of our hospital approved the study and all subjects gave written informed consent.

**Clinical and laboratory evaluation.** Participants were evaluated using a standardized clinical interview. They were assessed for sociodemographic, anthropometric, and clinical data; traditional CV risk factors; comorbidities; and current medications. Blood pressure (BP) was taken in duplicate separated by 5 minutes on the dominant arm with the subject in a seated position after at least 5 minutes of rest, using a validated automatic oscillometric device (HEM-7051T; Omron Healthcare). Additional information

necessary for the study was obtained from medical records. Fasting blood specimens for biochemical and immunologic tests were collected and routinely processed using the techniques performed by the central laboratory of our hospital.

**Definitions of CV risk factors.** Hypertension was defined as systolic BP  $\geq 140$  mm Hg or diastolic BP  $\geq 90$  mm Hg, or receiving antihypertensive treatment. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol  $\geq 240$  mg/dl or receiving statins, whereas triglycerides  $\geq 150$  mg/dl indicated hypertriglyceridemia. Diabetes mellitus was considered to be present when the participant was taking medication for elevated glucose or if fasting glucose was  $>126$  mg/dl at the time of assessment. Obesity was defined as body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. The homeostasis model of assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated using the formula HOMA-IR = glucose (mmoles/liter)  $\times$  insulin ( $\mu$ U/liter)/22.5 (18). A participant was considered a smoker if they had smoked at least one cigarette per day during the year before inclusion. Low physical activity was defined as  $<3$  days/week of at least 45 minutes of moderately intense aerobic physical exercise. Menopause status was considered if  $>1$  year had passed since the last menstrual period. The estimated glomerular filtration rate was automatically calculated using the Modification of Diet in Renal Disease–7 equation ([www.semergencantabria.org/calc/cacalc.htm](http://www.semergencantabria.org/calc/cacalc.htm)). Metabolic syndrome (MetS) was defined as having  $\geq 3$  of the following criteria: waist circumference  $\geq 88$  cm, fasting glucose  $\geq 110$  mg/dl, triglycerides  $\geq 150$  mg/dl, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol  $<50$  mg/dl, systolic BP  $\geq 130$  mm Hg and/or diastolic BP  $\geq 85$  mm Hg, or receiving antihypertensive therapy (19). 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) insufficiency was defined as serum levels of 25(OH)D  $<30$  ng/ml (17), and 25(OH)D deficiency was defined as serum levels of 25(OH)D  $<10$  ng/ml (20). The Framingham Risk Score (FRS) is a composite simplified coronary prediction model that was designed in the setting of a community-based cohort of more than 5,000 people followed for 12 years. It includes age, sex, smoking, BP, total and HDL cholesterol concentrations, and diabetes mellitus (21,22). For this study, it was automatically calculated using the website [www.semergencantabria.org/calc/bccalc.htm](http://www.semergencantabria.org/calc/bccalc.htm).

**Evaluation of the activity and the accumulated irreversible damage in primary SS.** Primary SS activity was measured by means of the EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI), which includes 12 domains: constitutional, lymphadenopathy, glandular, articular, cutaneous, pulmonary, renal, muscular, peripheral nervous system, central nervous system, hematologic, and biologic (23). Conversely, the accumulated irreversible damage in primary SS was evaluated by means of the Sjögren's Syndrome Damage Index (SSDI), which comprises the following domains: ocular, oral, and systemic (neurologic, renal, pulmonary, cardiovascular, gastrointestinal, musculoskeletal, endocrine, and malignancy) damage (24).



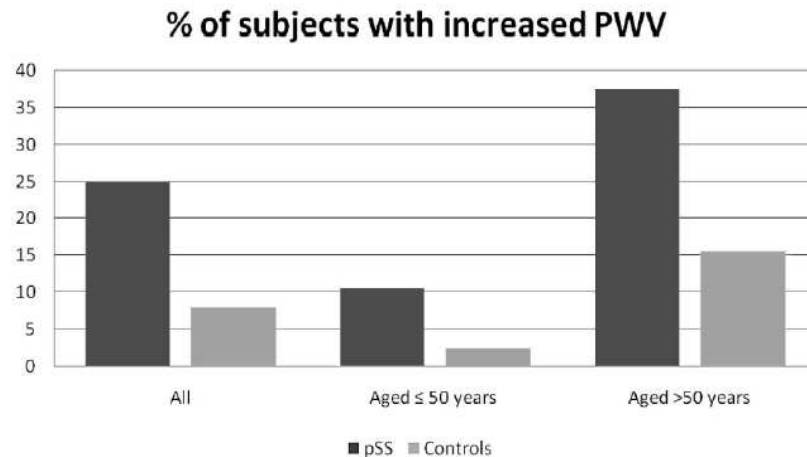


Figure 1. Distribution of subjects with increased pulse wave velocity (PWV) categorized by age. pSS = primary Sjögren's syndrome.

**PWV determination.** Arterial stiffness was evaluated by measuring carotid-femoral PWV using an automatic device (Complior Analyse, Alam-Medical) handled by a single operator (JAV-H). This technique is considered the gold standard for measuring arterial stiffness (1,25,26). PWV was assessed in subjects in the supine position by a tonometry system that detects the pulse waveforms of the right common carotid and right femoral arteries automatically. The distance traveled by the pulse wave is measured over the body surface as the distance between the 2 recording sites. PWV is automatically calculated as the ratio of distance to transit:time (meters/second). The validation of this automatic method and its reproducibility have been well established (25,26). Smoking was banned during the 12 hours prior to PWV evaluation.

Women with primary SS were categorized as having increased or normal PWV depending on whether they had a PWV >9.5 meters/second or ≤9.5 meters/second, respectively. This cutoff corresponds to the 90th percentile of the PWV from the control group. To determine the distribution of increased PWV by age (Figure 1), participants were categorized into 2 groups: ≤50 years and >50 years, corresponding to the median age of all participants.

**Statistical analysis.** Data are shown as the median (interquartile range [IQR]) for continuous variables and as the percentage for categorical variables. The Shapiro-Wilk test was used for the normality distribution of continuous variables. The Student's *t*-test, Mann-Whitney U test, and Fisher's exact test were used to compare parametric, non-parametric, and categorical variables, respectively, between groups. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated. Pearson's correlation coefficients were used to test the univariate association between PWV and the study variables. A multiple linear regression analysis was used to determine which variables were independently associated with PWV in the primary SS group, with significant *P* values for inclusion and exclusion of variables of 0.05 and 0.10, respectively. All analyses used a 5% 2-sided significance level and were performed using SPSS statistical software, version 15.0.

## RESULTS

The main clinical and serologic features of the women with primary SS are shown in Table 1. The median disease duration was 6.0 years (IQR 3.0–9.0 years) and the median

Table 1. Clinical and serologic features of women with primary Sjögren's syndrome\*

	Value (n = 44)
Signs/symptoms of xerophthalmia	44 (100)
Signs/symptoms of xerostomia	43 (98)
Rheumatoid factor positive (>10 IU/ml)	39 (89)
Antinuclear antibodies (>1/160)	40 (91)
Anti-SSA/Ro antibodies	44 (100)
Anti-SSB/La antibodies	22 (50)
Salivary gland biopsy†	5 (56)
Arthritis	14 (32)
Polyclonal hypergammaglobulinemia	15 (34)
Leukopenia (<4,000/mm <sup>3</sup> )	32 (73)
Recurrent parotid enlargement	25 (57)
Raynaud's phenomenon	16 (36)
Autoimmune hepatitis	4 (9)
Peripheral neuropathy	4 (9)
Renal involvement	4 (9)
Serositis	3 (7)
Pulmonary involvement	5 (11)
Low C3 (<90 mg/dl)	8 (18)
Low C4 (<16 mg/dl)	12 (27)
Age at diagnosis, median (IQR) years	43 (32–51)
Disease duration, median (IQR) years‡	6 (3–9)
ESSDAI, median (IQR)	4 (2–6.8)
SSDI, median (IQR)	2 (1–3)
Prednisone use	9 (21)
Hydroxychloroquine use	15 (34)
Immunosuppressive drug use	10 (23)

\* Values are the number (percentage) unless indicated otherwise. IQR = interquartile range; ESSDAI = EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; SSDI = Sjögren's Syndrome Damage Index.  
† Only performed in 9 patients.  
‡ Assessed from the time of diagnosis.

Table 2. Demographic and cardiovascular risk factors of women with primary SS and controls\*

	Primary SS (n = 44)	Controls (n = 78)	P
Age, years	52 (44–56)	50 (43–55)	0.247
Educational level, no. (%)			
Secondary education	14 (32)	30 (38)	0.233
University education	10 (23)	14 (18)	0.422
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	25 (23–27)	25 (23–27)	0.955
Systolic blood pressure, mm Hg	121 (112–134)	118 (110–131)	0.266
Diastolic blood pressure, mm Hg	76 (71–85)	75 (67–81)	0.098
Hypertension, no. (%)	13 (30)	20 (26)	0.675
Current smoker, no. (%)	10 (23)	29 (37)	0.111
Low physical activity, no. (%)	22 (50)	51 (65)	0.124
Menopause status, no. (%)	29 (66)	37 (47)	0.060
eGFR, ml/minute/1.73 m <sup>2</sup>	76 (65–87)	85 (75–100)	< 0.001†
Hypercholesterolemia, no. (%)	4 (9)	12 (15)	0.408
Low-density lipoprotein, mg/dl	101 (87–128)	123 (105–144)	0.009†
High-density lipoprotein, mg/dl	69 (51–83)	67 (52–79)	0.713
Hypertriglyceridemia, no. (%)	6 (14)	8 (10)	0.768
ESR, mm/hour‡	23 (12–43)	12 (8–20)	< 0.001†
C-reactive protein level, mg/dl‡	0.1 (0.1–0.2)	0.1 (0.1–0.2)	0.578
Fibrinogen, mg/dl‡	327 (272–389)	310 (262–352)	0.105
Homocysteine, μmoles/liter‡	10 (8.25–13)	8 (6–10)	0.001†
HOMA-IR‡	1.52 (1.1–2.3)	1.39 (1.0–2.0)	0.190
Diabetes mellitus, no. (%)	3 (7)	2 (3)	0.350
25(OH)D, ng/ml‡	23 (17–29)	21 (16–25)	0.264
25(OH)D deficiency, no. (%)	35 (80)	63 (81)	1.0
25(OH)D insufficiency, no. (%)	3 (7)	1 (1)	0.133
MetS, no. (%)	9 (21)	10 (13)	0.306
No. of MetS criteria‡	1 (0–2)	1 (0–2)	0.123
Framingham Risk Score, %‡	1.9 (0.8–2.7)	1.6 (0.9–2.7)	0.544
Statins, no. (%)	5 (11)	7 (9)	0.755
Antihypertensive drugs, no. (%)	7 (16)	12 (15)	1.0
Vitamin D supplement, no. (%)	16 (36)	5 (6)	< 0.001†

\* Values are the median (interquartile range) unless indicated otherwise. SS = Sjögren's syndrome; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HOMA-IR = homeostasis model of assessment for insulin resistance; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; MetS = metabolic syndrome.  
† Significant.  
‡ By Mann-Whitney test.

age at diagnosis was 43 years (IQR 32–51 years). Twenty-one percent, 34%, and 19% of patients were taking prednisone, hydroxychloroquine, and daily nonsteroidal anti-inflammatory drugs, respectively. Ten patients received immunosuppressive agents (7 azathioprine, 2 methotrexate, and 1 mycophenolate mofetil) because of autoimmune hepatitis (4 cases), arthritis (2 cases), neurologic involvement (2 cases), glomerulonephritis (1 case), and primary biliary cirrhosis (1 case).

**Comparisons between women with primary SS and controls.** The main results are shown in Table 2. PWV was significantly higher in the primary SS group (median 8.2 meters/second [IQR 7.1–9.5] versus median 7.7 meters/second [IQR 7.0–8.5];  $P = 0.030$ ), as was the frequency of increased PWV (25% versus 8%; OR 4.0 [95% CI 1.3–11.8,  $P = 0.013$ ]).

Figure 1 shows the distribution of subjects with increased PWV categorized by age. Proportionally, the presence of increased PWV was higher in the group age  $\leq 50$  years (10.5% versus 2.3%; OR 5.1 [95% CI 0.4–59.5,  $P = 0.211$ ]) than in the group age  $> 50$  years (37.5% versus

15.6%; OR 3.2 [95% CI 0.9–11.4,  $P = 0.11$ ]). The lipid pattern was similar in both groups except for low-density lipoprotein, which was significantly lower in patients despite the fact that the use of statins was comparable. Renal function was worse in women with primary SS. There were no differences in 25(OH)D, but the use of vitamin D supplements was 6 times higher among patients. Conversely, homocysteine levels and erythrocyte sedimentation rates (ESRs) were higher in patients, but C-reactive protein (CRP) level (mg/dl) and fibrinogen were not significantly different. Finally, the average number of traditional CV risk factors encompassed in the FRS was similar in both groups. In addition, all participants (patients and controls) were classified as being at low 10-year risk according to the FRS.

**Comparison between women with primary SS with increased and normal PWV.** Patients with increased PWV were older and had more hypertension than those with normal PWV. All women with diabetes mellitus ( $n = 3$ ) showed increased PWV, but no differences between both groups in HOMA-IR and BMI were observed. Although no statistical differences were achieved, the frequency of



Table 3. Comparison between women with primary SS with and without increased PWV\*

	PWV >9.5 m/s (n = 11)	PWV ≤9.5 m/s (n = 33)	P†
Age, years	52 (44–56)	50 (43–55)	0.033‡
Age at diagnosis, years	51 (41–53)	41 (32–51)	0.111
Duration of primary SS, years	7 (3–9)	6 (2–10)	0.894
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26 (24–27)	25 (23–27)	0.769
Systolic blood pressure, mm Hg	134 (121–146)	117 (112–130)	0.003‡
Diastolic blood pressure, mm Hg	82 (74–93)	75 (71–81)	0.017‡
Hypertension, no. (%)	8 (73)	5 (15)	0.001‡
Current smoker, no. (%)	2 (18)	8 (24)	1.0
Low physical activity, no. (%)	7 (64)	15 (46)	0.488
eGFR <60 ml/minute/1.73 m <sup>2</sup> , no. (%)	2 (18)	5 (15)	1.0
Hypercholesterolemia, no. (%)	2 (18)	2 (6)	0.256
ESSDAI	5 (2–12)	4 (2–5.5)	0.235
SSDI	2 (2–4)	2 (1–3)	0.038‡
Leukopenia, no. (%)	10 (91)	22 (67)	0.240
Anti-La/SSB antibodies, no. (%)	2 (18)	20 (61)	0.034‡
ESR, mm/hour	19 (9–52)	25 (13–43)	0.593
C-reactive protein level, mg/dl	0.2 (0.1–0.3)	0.1 (0.1–0.2)	0.161
Rheumatoid factor positive, no. (%)§	9 (82)	30 (91)	0.989
C3 complement, mg/dl	105 (86–135)	105 (95–127)	1.0
C4 complement, mg/dl	21 (14–23)	19 (16–29)	0.538
IgG, gm/liter	1.3 (0.9–2.1)	1.4 (1.1–1.7)	0.470
HOMA-IR	1.96 (1.7–3.1)	1.32 (1.0–2.1)	0.105
Diabetes mellitus, no. (%)	3 (27)	0	0.012‡
25(OH)D, ng/ml	16 (8–27)	24 (20–30)	0.047‡
25(OH)D insufficiency, no. (%)	10 (91)	25 (76)	0.411
25(OH)D deficiency, no. (%)	3 (27)	0	0.012‡
MetS, no. (%)	4 (36)	5 (15)	0.195
No. of MetS criteria	2 (1–3)	1 (0–2)	0.031‡
Framingham Risk Score	2.8 (2.3–5.7)	1.7 (0.6–2.5)	0.001‡
Prednisone, no. (%)	3 (27)	6 (18)	0.669
Hydroxychloroquine, no. (%)	3 (27)	12 (36)	0.722
Immunosuppressive drug, no. (%)	5 (45)	5 (15)	0.090
Statins, no. (%)	1 (9)	4 (12)	1.0
Antihypertensive drugs, no. (%)	4 (36)	3 (9)	0.054
Vitamin D supplement, no. (%)	6 (55)	10 (30)	0.169

\* Values are the median (interquartile range) unless indicated otherwise. SS = Sjögren's syndrome; PWV = pulse wave velocity; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESSDAI = EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; SSDI = Sjögren's Syndrome Damage Index; ESR = erythrocyte sedimentation rate; HOMA-IR = homeostasis model of assessment for insulin resistance; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D; MetS = metabolic syndrome.  
† By Mann-Whitney test.  
‡ Significant.  
§ Considered positive when >10 IU/liter.

MetS was >2-fold higher in the increased PWV group (36% versus 15%). Similarly, the average MetS criteria and the FRS were significantly higher among patients with increased PWV, although all participants were classified as having low risk for a coronary event in the next 10 years. Women with primary SS with increased PWV had lower levels of 25(OH)D ( $P = 0.047$ ) and more frequent 25(OH)D deficiency ( $P = 0.012$ ). No other differences in lipid profile, homocysteine levels, renal function, physical activity, or smoking were observed. Regarding clinical and serologic variables, patients with increased PWV had a higher SSDI ( $P = 0.038$ ) and a lower frequency of positivity for anti-La/SSB antibodies ( $P = 0.034$ ). In contrast, both groups had a similar pattern of organ involvement and similar levels of disease activity (ESSDAI), markers of

inflammation, and other primary SS-related variables (Table 3).

**Correlations between PWV and other parameters.** An unadjusted analysis between PWV and several clinical, immunologic, CV, and therapeutic parameters showed a significant correlation with age, age at diagnosis, SSDI, BP, and FRS. Moreover, a tendency toward an inverse relationship between PWV and levels of 25(OH)D was observed (Table 4). No correlation was found with activity (ESSDAI), disease duration, BMI, lipid levels, homocysteine, HOMA-IR, markers of inflammation, complement, RF, immunoglobulin levels, and daily prednisone dose. Finally, a linear regression analysis in which all of the abovementioned parameters that were found to be significant in the univar-



**Table 4.** Unadjusted significant correlations between pulse wave velocity and diverse parameters in women with primary Sjögren's syndrome\*

	r	P
Age	0.465	0.002
Age at diagnosis	0.308	0.044
SSDI	0.401	0.008
Systolic blood pressure	0.614	< 0.001
Diastolic blood pressure	0.492	0.001
25(OH)D	-0.282	0.067
Framingham Risk Score	0.629	< 0.001

\* SSDI = Sjögren's Syndrome Damage Index; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D.

iate analysis were included showed that only SSDI and the FRS were independently associated with PWV, with the adjusted  $R^2$  for this model being equal to 0.528 (Table 5).

A similar statistical analysis was performed excluding patients with diabetes mellitus. The main results essentially remained the same; only the correlation with age at diagnosis lost statistical significance ( $r = 0.280$ ,  $P = 0.080$ ). Finally, in a multiple linear regression analysis, SSDI and the FRS remained the only 2 variables independently correlated with PWV again.

## DISCUSSION

The main findings of our study were: women with primary SS without a history of clinical CVD had higher PWV, a surrogate marker of subclinical atherosclerosis, than healthy age-matched women, despite the fact that both groups had a similar FRS, and cumulative damage (SSDI) and the FRS emerged as factors independently associated with PWV in women with primary SS.

Few studies have investigated the presence of atherosclerosis in patients with primary SS (9–15). In line with our findings, the majority of the studies have observed an excess of atherosclerosis, despite using different methods. Therefore, endothelial dysfunction (11–14), increased arterial stiffness (11), increased carotid intima-media thickening (CIMT) (9), and abnormal ankle brachial index (15) have been more or less consistently described in these patients. There is only one study in particular that to our knowledge has investigated PWV in primary SS. Atzeni et al found significantly higher arterial stiffness in 22 primary SS patients as compared to an age- and sex-matched control group ( $n = 22$ ) (11). Although the results are similar to ours, our patients (only women) were significantly

**Table 5.** Variables independently associated with pulse wave velocity in primary Sjögren's syndrome using multiple linear regression analysis\*

	$\beta$	95% CI	P
SSDI	0.609	0.240–0.964	0.002
Framingham Risk Score	0.694	0.449–0.939	< 0.001

\* Adjusted  $R^2$  for this model = 0.528. 95% CI = 95% confidence interval; SSDI = Sjögren's Syndrome Damage Index.

younger (mean  $\pm$  SD age  $60 \pm 8$  years versus  $50 \pm 9$  years), since patients ages  $>65$  years were purposely excluded to minimize the strong effect of age on PWV and to avoid as much as possible age masking the effect of the disease itself. In addition, factors associated with increased PWV were not investigated (11).

To our knowledge, this is the first time that the FRS and cumulative damage have been identified as risk factors for atherosclerosis in primary SS. It is of interest, since both factors are potentially preventable and the FRS is also modifiable with adequate measures. This pattern, specifically a combination of traditional CV risk factors and disease-related factors, as a promoter of atherosclerosis is similar to that described in other systemic autoimmune diseases such as SLE (1,2). Some therapies, especially corticosteroids, could play a marginal role in the development of atherosclerosis in primary SS, since its use at high doses in these patients is infrequent. In our study, only one-fifth of patients took prednisone, with a median dosage of 6.3 mg/day (IQR 5.0–13.4). In addition, the use of prednisone did not differ between patients with increased and normal PWV. Supporting this observation, in a cohort of young women with primary SS who were not receiving corticosteroids or immunosuppressive agents, the frequency of increased CIMT defined as a mean CIMT  $>0.90$  mm was approximately half (9). In contrast, Perez-de-Lis et al found that primary SS patients with  $\geq 3$  CV risk factors took corticosteroids more frequently than those without CV risk factors (5).

As a novel finding, we found that cumulative damage measured by means of the SSDI was independently associated with increased PWV in primary SS. Similar findings have emerged in SLE (27,28). The fact that disease activity (ESSDAI) was not correlated with PWV was expected, since the majority of our patients had inactive or weakly active disease. In addition, since the course of primary SS is characterized by periods of activity and quiescence, measurement of disease activity at a single point in time does not adequately reflect cumulative activity over the course of the disease. However, cumulative damage reflects the effect of more severe disease over time, and higher SSDI scores may identify those patients that in the past have had more systemic inflammation and greater immunologic disturbances, and that most likely needed more intensive treatment, factors that are all implicated in the development of atherosclerosis in other pathologies (1–3). One would expect that damage related to the systemic domains of SSDI contribute to arterial stiffness to a greater extent than ocular or oral damage. However, the frequency of systemic damage was similar in patients with or without increased PWV (data not shown). Further studies with adequate statistical power are required to elucidate this apparent paradox.

Patients with increased PWV had a higher FRS than those with normal PWV. In line with these results, Chung et al found that a higher FRS was independently associated with the presence of coronary calcification in patients with RA (29). However, the value of this risk score is questionable in younger individuals, women, and patients with systemic rheumatic diseases. Therefore, the FRS did not differ among patients with SLE and controls, and the



majority of patients with coronary calcification had a low 10-year risk according to the Framingham calculations (30). Similarly, women with primary SS and controls did not differ in FRS, despite the fact that patients showed a higher load of atherosclerosis. In addition, both patients and controls with increased PWV were classified as having a low 10-year risk according to the FRS. Specifically, the fact that controls with increased PWV were considered as having a low risk may be due, in part, to 2 reasons: 1) the cutoff used to define increased PWV in our study is relatively low as compared to that used in the general population; therefore, a number of controls considered in our study as having increased PWV would be deemed normal if we use the standard definition, and 2) as mentioned before, the FRS tends to underestimate the coronary risk in young people and in women, such as our controls. Until population-based studies in patients with primary SS are published, these findings suggest that CV risk stratification models used in the general population based on traditional risk factors might not be appropriate in patients with primary SS because these models probably underestimate the true CV risk. Therefore, efforts should be made to improve the prediction of CV risk in primary SS, identifying novel CVD-related and nonrelated risk factors.

In this regard, patients with increased PWV had lower levels of 25(OH)D than those with normal PWV, although it was not independently associated with PWV in the multivariate analysis. These findings may be of interest, since an inverse association between 25(OH)D levels and coronary heart disease risk has been observed in the general population (31) and with subclinical atherosclerosis in patients with SLE (32,33). We did not find different levels of 25(OH)D in patients and controls, but the use of vitamin D supplements was 6-fold greater in patients with primary SS (36% versus 6%). In addition, we did not take into account seasonal variations, which largely determine blood levels of this vitamin (20). Therefore, it might be of interest to investigate this aspect in a larger cohort controlling for potential biases. Conversely, although it did not reach significance in the multivariate analysis, positivity for anti-SSB was more frequent in primary SS patients with normal PWV than in those with increased PWV. This finding apparently contrasts with Gerli et al, who observed a significant reduction in nitrate-mediated vasodilatation in women with primary SS with anti-SSB (10). Nonetheless, these authors did not find an association between anti-SSB and the presence of endothelial dysfunction evaluated by means of flow-mediated vasodilatation (10) or with CIMT (9), although in this latter study an association with anti-SSA was found. These conflicting results may be due in part to differences in patient characteristics and in the methods used for evaluating subclinical atherosclerosis, suggesting that they measure different phenotypes of atherosclerosis. In any case, further studies should be carried out to clarify this interesting issue.

In our study, no inflammation- or disease-related factors were found to be associated with increased PWV in patients with primary SS. Patients and controls had similar levels of non-high-sensitivity CRP and fibrinogen, two well-established makers of inflammation. This coincides with the fact that primary SS is usually associated with

lower levels of systemic inflammation compared with other autoimmune diseases such as RA or SLE. In contrast, ESR, another classic marker of inflammation, was significantly increased in the primary SS group. Interestingly, ESR correlated with CRP level ( $r = 0.302$ ,  $P = 0.008$ ) and fibrinogen ( $r = 0.391$ ,  $P < 0.001$ ) in healthy women, but not in women with primary SS ( $r = 0.165$ ,  $P = 0.292$  and  $r = 0.165$ ,  $P = 0.292$ , respectively). Conversely, in patients, ESR correlated with levels of IgG ( $r = 0.597$ ,  $P < 0.001$ ), RF ( $r = 0.568$ ,  $P < 0.001$ ), and  $\beta_2$ -microglobulin ( $r = 0.458$ ,  $P = 0.002$ ) (data not shown), suggesting that increased ESR mainly reflects B cell stimulation and immunologic disturbances rather than increased systemic inflammation. Nevertheless, women with primary SS with increased PWV did not have higher levels of IgG, RF,  $\beta_2$ -microglobulin, or ESR compared with patients with normal PWV. One might speculate that systemic inflammation may not have such a critical role in promoting vascular damage and atherosclerosis in primary SS patients, as is the case in RA or SLE, although further investigations are required to confirm this.

Both long-term and short-term use of antihypertensive drugs may decrease PWV, especially angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. The decrease in PWV during short- and long-term treatment is estimated at 5% and 4%, respectively (34). In our study, patients with increased PWV used 4-fold more antihypertensive drugs, especially ACE inhibitors, than those with normal PWV (36% versus 9%;  $P = 0.054$ ). We did not stop antihypertensive therapy before PWV evaluation considering that it could be dangerous, especially in some patients who had elevated BP levels despite receiving antihypertensive therapy.

Other limitations must be considered. The size of the cohort was relatively small, and some statistical significance between subgroups was probably not reached because of a lack of statistical power. However, our study (44 patients and 78 controls) along with the study by Gerli et al (45 patients and 59 controls) (10) are the largest studies (cross-sectional) published to date. Conversely, all of our patients had anti-Ro/SSA, which contrasts with larger cohorts in which the prevalence of this antibody ranged from 50% (35) to 90% (6). A possible explanation for this anomaly is that only 9 of 44 patients were biopsied. Therefore, it is possible that other criteria for primary SS classification might be overrepresented, especially the presence of autoantibodies. These data could influence the results since, as discussed above, some authors suggest that a greater presence of anti-SSA might favor the development of atherosclerosis in primary SS patients (9). On the other hand, the scarce number of patients with a salivary gland biopsy, which is an important diagnostic tool in primary SS to exclude other diseases that produce sicca symptoms, may mean that some patients were misdiagnosed. However, all of them tested positive for anti-Ro/SSA, which makes this possibility unlikely. Finally, given that this was a cross-sectional study, conclusions can only be used for hypothesis generation, and proof of causality, for which further appropriate investigations are required, cannot be obtained. Conversely, the main strength of our study was that it included a relatively large control group, which



made it possible to establish a cutoff value to define the concept of increased PWV, since the proposal of the gross 12 meters/second cutoff value endorsed by the European Hypertension Society is mainly applicable to patients with hypertension (36).

Patients with primary SS had higher arterial stiffness measured by means of PWV than controls. In particular, the presence of increased PWV was 3 times greater in patients with primary SS. Although no statistical differences were found, the proportion of patients ages  $\leq 50$  years with increased PWV with respect to controls was almost 2-fold higher than those ages  $>50$  years, suggesting that atherosclerosis could develop during early stages of primary SS. The excess of atherosclerosis could be explained in part by a combination of traditional CV risk factors encompassed in the FRS and disease-related factors (specifically chronic damage).

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be submitted for publication. Dr. Vargas-Hitos had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study conception and design.** Sabio, Sánchez-Berná, Navarrete-Navarrete, Jiménez-Alonso.

**Acquisition of data.** Sabio, Sánchez-Berná, Martínez-Bordonado, Vargas-Hitos, Expósito Ruíz.

**Analysis and interpretation of data.** Sabio, Sánchez-Berná.

#### REFERENCES

- Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:248–54.
- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337–47.
- Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2008;121 Suppl:S3–8.
- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275–84.
- Perez-De-Lis M, Akasbi M, Siso A, Díez-Cascon P, Brito-Zeron P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjogren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus* 2010;19:941–8.
- Juarez M, Toms TE, de Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjogren's syndrome: United Kingdom primary Sjogren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:757–64.
- Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zehner M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjogren's syndrome. *J Immunol Res* 2014;2014:647507.
- 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.
- Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:3890–7.
- Gerli R, Vaudo G, Bocci EB, Schillaci G, Alunno A, Luccioli F, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjogren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:712–8.
- Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Signorello MC, Gianturco L, Stella D, Boccassini L, et al. New parameters for identifying sub-clinical atherosclerosis in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:361–8.
- Akyel A, Tavil Y, Yayla C, Tufan A, Kaya A, Tezcan ME, et al. Endothelial dysfunction in primary Sjogren syndrome. *West Indian Med J* 2012;61:870–2.
- Soltesz P, Prohaszka Z, Fust G, Der H, Kerekes G, Szodoray P, et al. The autoimmune features of vasculopathies. *Orv Hetil* 2007;148 Suppl:53–7.
- Pirildar T, Tikiz C, Ozkaya S, Tarhan S, Utuk O, Tikiz H, et al. Endothelial dysfunction in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2005;25:536–9.
- Rachapalli SM, Kiely PD, Bourke BE. Prevalence of abnormal ankle brachial index in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2009;28:587–90.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Glanville C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–8.
- Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57–63.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–52.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1791–6.
- Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103–9.
- Barry RJ, Sutcliffe N, Isenberg DA, Price E, Goldblatt F, Adler M, et al. The Sjogren's Syndrome Damage Index: a damage index for use in clinical trials and observational studies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1193–8.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–90.
- Kerekes G, Soltesz P, Nurmohamed MT, Gonzalez-Gay MA, Turiel M, Vegh E, et al. Validated methods for assessment of subclinical atherosclerosis in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:224–34.
- Valero-Gonzalez S, Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Rosado S, Tutor-Ureta P, Vargas JA, et al. Increased arterial stiffness is independently associated with metabolic syndrome and damage index in systemic lupus erythematosus patients. *Scand J Rheumatol* 2014;43:54–8.
- Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001;37:1075–82.
- Chung CP, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi

- P, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R186.
30. 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;15:562–9.
  31. Zhao G, Ford ES, Li C, Croft JB. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. *J Hypertens* 2012;30:284–9.
  32. Ravenell RL, Kamen DL, Spence JD, Hollis BW, Fleury TJ, Janech MG, et al. Premature atherosclerosis is associated with hypovitaminosis D and angiotensin-converting enzyme inhibitor non-use in lupus patients. *Am J Med Sci* 2012;344:268–73.
  33. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, Pemberton P, Teh LS, Pemberton P, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:544–51.
  34. Ong KT, Delerme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens* 2011;29:1034–42.
  35. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210–9.
  36. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751–62.

