

TESIS DOCTORAL

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y EDAD AVANZADA:

Forma de presentación, evolución y supervivencia en pacientes con Esclerosis Sistémica y en pacientes con Síndrome de Sjögren.

M. CARMEN PÉREZ BOCANEGRA

DIRECTORES:

Dra. Roser Solans Laqué.

Dr. Miquel Vilardell i Tarrès.

TUTOR: Dr. Albert Selva O'Callaghan

Programa doctorat en Medicina

**Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona
(UAB), 2016**

Agradecimientos:

Al Dr. Miquel Vilardell, maestro y ejemplo en mi recorrido profesional, así como director del presente estudio de tesis doctoral.

Al Dr. Vicenç Fonollosa por transmitirme su entusiasmo en el conocimiento de la esclerodermia y por su apoyo continuado.

A la Dra. Carmen Pilar Simeón, por su amistad, su enseñanza en los inicios de mi carrera profesional, así como por su inestimable ayuda en la realización de este trabajo.

A todos los facultativos del Servicio de Medicina Interna del Dr. Vilardell, residentes, enfermería y personal administrativo, por su apoyo a lo largo de muchos años.

Al Dr. Antonio San José, por transmitirme su interés por la geriatría, y su conocimiento de la misma, así como su gran apoyo.

A todos los miembros de la UFISS de geriatría, Antonio San José, José Barbé, Carmen Pal, Teresa Teixidor, Sonia Santaliestra y Mar Bosque, por su amistad y apoyo incondicional.

A la Dra. Roser Solans, por su gran e incondicional amistad personal, por ser mi guía desde el principio de mi carrera profesional, y por su inagotable insistencia en la realización de la presente tesis doctoral, así como su inestimable dirección de la misma.

A mi familia: a mis padres y a mi hermano por su amor y apoyo incondicional, y a mi hermana que le hubiera gustado compartir este momento y muchos otros; a mi marido por compartir toda una vida, su gran amor y paciencia, y a mis hijos por ser el motor de mi vida.

Siempre se llega a alguna parte si se camina lo bastante

Lewis Carroll, 1865

ABREVIATURAS

AAF: Anticuerpos antifosfolípido

AAN: Anticuerpos antinucleares

ACA: Anticuerpos anticentrómero

ACG: Arteritis de células gigantes

AMA: Anticuerpos antimitocondriales

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

ANCA-MPO: ANCA contra la mieloperoxidasa del neutrófilo

ANCA-PR3: ANCA contra la proteínasa 3 del neutrófilo

c-ANCA: ANCA con patrón de inmunofluorescencia citoplasmático

p-ANCA: ANCA con patrón de inmunofluorescencia perinuclear

AR: Artritis reumatoide

ARA: Asociación Americana de Reumatología

AT: Arteritis de la arteria temporal

BUT: Tiempo de ruptura de la película lagrimal

CAR: Colegio Americano de Reumatología

CRE: Crisis renal esclerodérmica

CVF: Capacidad vital forzada

C3: Fracción 3 del Complemento

C4: Fracción 4 del Complemento

DM: Dermatomiositis

EAS: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

ENA: Antígenos extraíbles del núcleo

EPI: Enfermedad pulmonar intersticial

ES: Esclerosis Sistémica

ES-I: ES limitada

ES-d: ES difusa

EULAR: Asociación europea de Reumatología

EUSTAR: Grupo Europeo de estudio de la esclerodermia

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FP: Fibrosis pulmonar

FR: Fenómeno de Raynaud

GEPA: Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

GPA: Granulomatosis con poliangeítis

GW: Granulomatosis de Wegener

HAP: Hipertensión arterial pulmonar

Hb: Hemoglobina

HP: Hipertensión pulmonar

HTA: Hipertensión arterial

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleuquinas

IMC: Índice de masa corporal

LDCBG: Linfoma de células B grandes

LES: Lupus eritematoso sistémico

MALT: Linfomas T de mucosas

MEC: Matriz extracelular

NOIA: Neuropatía óptica isquémica anterior

NINE: Neumonía intersticial no específica

PAM: Poliangeítis microscópica

PAN: Poliarteritis nodosa

PAP: Presión arteria pulmonar

PCP: Presión capilar pulmonar

PFR: Pruebas de función respiratoria

PM: Polimiositis

RESCLE: Registro español de esclerodermia

SAF: Síndrome antifosfolípido

SICCA: Grupo Internacional para el estudio del Síndrome de Sjögren

SMR: Tasa estandarizada de mortalidad (Standardized Mortality Ratio)

SNC: Sistema nervioso central

SS: Síndrome de Sjögren

TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución

TNF: Factor de necrosis tumoral

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VSG: Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	12
1.1 Enfermedades autoinmunes y envejecimiento	15
1.2 Autoanticuerpos y envejecimiento	18
1.2.1 Factor reumatoide	
1.2.2 Anticuerpos antinucleares	
1.2.3 Anticuerpos antifosfolípido	
1.2.4 Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo	
1.2.5 Otros autoanticuerpos	
1.3 Enfermedades autoinmunes y edad avanzada	20
1.3.1 Lupus eritematoso sistémico	21
1.3.2 Polimiositis/dermatomiositis	23
1.3.3 Vasculitis	25
a) Arteritis de la temporal, enfermedad de Horton o arteritis de células gigantes.	
b) Vasculitis de vaso mediano.Poliarteritis nodosa.	
c) Vasculitis asociadas a ANCA.	
c.1. Granulomatosis con poliangeítis	
c.2. Poliangeítis microscópica	
c.3. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	
d) Otras vasculitis en ancianos	
d.1. Vasculitis cutánea aislada	
d.2. Vasculitis secundarias	
2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN	37

3. ESCLEROSIS SISTÉMICA O ESCLERODERMIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA: SUPERVIVENCIA Y DIFERENCIAS CON PACIENTES DE MENOR EDAD

3.1	Introducción	38
3.1.1	Epidemiología	39
3.1.2	Etiopatogenia	40
3.1.3	Anatomía patológica	46
3.1.4	Clasificación	48
	a) Criterios de Clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1980	
	b) Clasificación en subtipos cutáneos	
	c) Clasificación basada en la combinación de subtipos cutáneos y autoanticuerpos	
	d) Clasificación de la esclerosis sistémica en estadios iniciales	
	e) Nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR	
3.1.5	Manifestaciones clínicas	57
	a) Afección cutánea	
	b) Afección vascular periférica	
	c) Afección de órganos	
	c.1. Afección gastrointestinal	
	c.2. Enfermedad pulmonar	
	c.3. Afección renal	
	c.4. Afección cardíaca	
3.1.6	Pronóstico, supervivencia y causas de mortalidad	63
3.2	Esclerodermia y edad avanzada	68
3.2.1	Introducción	69
3.2.2	Hipótesis y objetivos	72
3.2.3	Pacientes y método	73
	a) Revisión de historias clínicas	
	b) Protocolo de estudio diagnóstico de manifestaciones clínicas	
	b.1. Afección cutánea	
	b.2. Afección digestiva	

	b.3. Afección pulmonar	
	b.4. Afección cardíaca	
	b.5. Afección renal	
	b.6. Afección osteoarticular	
	b.7. Síndrome seco	
	c) Parámetros analíticos	
	d) Patrones capilaroscópicos	
	e) Análisis estadístico	
3.2.4	Resultados	78
	a) Análisis descriptivo	
	b) Estudio comparativo de las características clínicoepidemiológicas, subgrupo mayores vs. jóvenes.	
	c) Estudio comparativo de la mortalidad, causas de muerte y supervivencia entre pacientes ≥ 65 y < 65 años.	
3.2.4	Discusión	83
	a) Epidemiología	
	b) Primera manifestación	
	c) Subtipos de esclerosis sistémica	
	d) Manifestaciones cutáneas y vasculares periféricas	
	e) Manifestaciones extracutáneas	
	f) Alteraciones inmunológicas	
	g) Supervivencia y mortalidad	
3.2.6	Fortalezas y limitaciones	95
3.2.7	Conclusiones	96
4.	SÍNDROME DE SJÖGREN EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA: SUPERVIVENCIA Y DIFERENCIAS CON PACIENTES DE MENOR EDAD.	
4.1	Introducción	97
4.1.1	Epidemiología	98
4.1.2	Etiopatogenia	98

4.1.3	Histopatología	100
4.1.4	Manifestaciones clínicas	100
	a) Manifestaciones exocrinas	
	b) Manifestaciones sistémicas	
	b.1. Manifestaciones cutáneas	
	b.2. Afección musculoesquelética	
	b.3. Fatiga	
	b.4. Trastornos psiquiátricos	
	b.5. Afección pulmonar	
	b.6. Afección cardiovascular	
	b.7. Afección gastrointestinal	
	b.8. Afección nefrourológica	
	b.9. Afección neurológica	
	b.10. Linfomas	
4.1.5	Diagnóstico. Criterios de Clasificación	111
4.1.6	Síndrome de Sjögren en pacientes de edad avanzada	118
4.2.	Hipótesis y objetivos	122
4.3	Pacientes y método	123
4.3.1	Revisión de historias clínicas	123
4.3.2	Protocolo de estudio diagnóstico de manifestaciones	
	clínicas	124
	a) Xerostomía y xeroftalmía	
	b) Afección articular	
	c) Afección cutánea	
	d) Afección neurológica	
	e) Afección pulmonar	
	f) Afección renal	
	g) Afección gastrointestinal	
	h) Afección tiroidea	
	i) Linfoma	

4.3.3	Parámetros analíticos	127
4.3.4	Análisis estadístico	128
4.4	Resultados	129
4.4.1	Análisis descriptivo subgrupo de pacientes mayores (≥ 65 años)	129
4.4.2	Comparación de resultados entre subgrupos de edad (≥ 65 vs. < 65 años)	132
4.5	Discusión	137
4.6	Fortalezas y limitaciones	142
4.7	Conclusiones	143
5.	SUMARIO	144
6.	BIBLIOGRAFÍA	145
7.	TABLAS Y FIGURAS	162
8.	ANEXO	170

1. INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología desconocida, en cuya etiopatogenia se han involucrado factores genéticos y ambientales.

Como trastornos individuales son muy poco frecuentes, pero en su conjunto afectan aproximadamente al 5% de la población (1).

Una enfermedad autoinmune está causada por una respuesta inmune adquirida o adaptativa anómala, aunque puede ser de gran dificultad determinar si las alteraciones autoinmunes son la causa de la enfermedad, un fenómeno acompañante, o su consecuencia.

Es conocido que cierto nivel de autorreactividad contra antígenos propios o extraños es fisiológico e importante para la función inmunológica normal, pero los linfocitos sólo reaccionarían ante un antígeno en ciertas condiciones microambientales, y habitualmente en presencia de citoquinas inflamatorias (2). Sin embargo, se desconoce cómo esta respuesta autoinmune “fisiológica” se convierte en patológica y cómo las células T y B contribuyen al daño tisular (3). Los autoanticuerpos pueden detectarse años antes del diagnóstico de la enfermedad, y pueden ser un indicador del desarrollo futuro de una EAS.

Se ha demostrado que en la susceptibilidad a desarrollar una enfermedad autoinmune juegan un importante papel los factores genéticos. Hay una agrupación familiar y mayor concordancia en gemelos monocigotos (4) . La mayoría de trastornos autoinmunes son poligénicos, con polimorfismos también presentes en individuos sin enfermedad pero que pueden manifestar la

enfermedad en concurrencia con otros genes (5). Además, la mayoría de enfermedades autoinmunes se asocian a una molécula concreta del HLA de clase I y II (6).

Respecto a los factores ambientales, se considera que en estas enfermedades actuarían como desencadenantes, si bien en la mayoría de enfermedades no se ha identificado el factor desencadenante concreto. Se han involucrado diferentes factores, entre ellos agentes infecciosos, hormonas, fármacos, y algunos componentes de alimentos (3).

Los mecanismos iniciales causan una autoreactividad, y en el caso de las enfermedades autoinmunes, durante la evolución de la enfermedad pueden intervenir diferentes células efectoras y mediadores inflamatorios que pueden tener diferentes efectos dependiendo de la fase de la enfermedad en la que actúen. Así pues, por ejemplo, el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) al inicio de la enfermedad suprime la autoreactividad, pero una vez la enfermedad está establecida contribuye a la fibrosis orgánica (3). El hecho de que la acción de algunos mediadores solubles cambien durante la evolución de la enfermedad tiene trascendencia a la hora del tratamiento, ya que intervenciones que pueden ser útiles al principio de la enfermedad dejan de serlo, o lo son menos, con la evolución de la misma, pudiendo ser incluso perjudiciales.

Cada enfermedad autoinmune tiene características epidemiológicas y clínicas propias, aunque comparten algunas de ellas. Las principales características comunes de todas ellas son su naturaleza inflamatoria y la afección de

diferentes órganos y sistemas, además de la afección musculoesquelética, presente en todas ellas.

El diagnóstico de este grupo de enfermedades se realiza en base al cumplimiento de una serie de criterios diagnósticos o clasificatorios que contemplan aspectos clínicos, así como hallazgos inmunológicos de laboratorio. En ocasiones, y dado que habitualmente son entidades de inicio gradual y progresivo, los pacientes no cumplen los criterios diagnósticos de una enfermedad concreta hasta pasado un tiempo a pesar de que presenten alteraciones clínicas e inmunológicas que sugieran la existencia de una enfermedad autoinmune sistémica.

Las alteraciones de la autoinmunidad presentes en las EAS, además de su valor diagnóstico, tienen en muchos casos un importante valor pronóstico y terapéutico. Entre dichas alteraciones cabe destacar la presencia de anticuerpos antinucleares (AAN), la presencia de células LE y/o anticuerpos anti-DNA en el lupus, la presencia de otros autoanticuerpos más específicos como los anti-Scl70 en la esclerodermia, anticuerpos anti-Ro o anti-La en el síndrome de Sjögren, o anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en las vasculitis sistémicas.

A pesar de su baja incidencia y prevalencia, la profundización en el estudio y conocimiento de estas enfermedades ha permitido importantes avances terapéuticos en los últimos años, comportando un importante cambio en el pronóstico de las mismas así como en la calidad de vida de los pacientes. Este mayor conocimiento de las EAS facilitará que en los próximos años se pueda

disponer de tratamientos más específicos que permitirán mejorar los resultados obtenidos con menor toxicidad (7).

1.1 Enfermedades autoinmunes y envejecimiento.

Algunas enfermedades poco frecuentes, entre ellas las enfermedades autoinmunes, se pueden asociar a cambios fisiológicos y trastornos propios del envejecimiento. El sistema inmunológico sufre continuos cambios morfológicos y fisiológicos a lo largo de la vida, de forma que la respuesta inmune, tanto celular como la mediada por anticuerpos, declina de forma progresiva con la edad, proceso que se denomina inmunosenescencia (8).

Las alteraciones del sistema inmunológico son inevitables e influyen en el envejecimiento global del organismo, aunque sólo son responsables de una parte del proceso de senescencia. Con el envejecimiento los diferentes órganos y sistemas sufren una disminución de su reserva funcional, conocida con el término geriátrico de fragilidad (“frailty”), que en el caso del sistema inmune conduce a la denominada inmunosenescencia, que en presencia de determinados fenómenos patológicos favorece la aparición de enfermedades autoinmunes (11,12).

Se afecta tanto la inmunidad innata como la adaptativa, aunque por el envejecimiento se ven afectados en mayor medida los procesos adaptativos.

Con el envejecimiento se produce un desequilibrio entre la proliferación celular y la muerte celular, y por tanto, una alteración de la homeostasis celular que induce cambios importantes en las funciones inmunológicas, lo que podría favorecer la aparición de enfermedades autoinmunes en pacientes de edad

avanzada, así como de neoplasias y de algunas infecciones oportunistas. También se ha postulado sobre la posibilidad de que los cambios inmunológicos asociados al envejecimiento fueran secundarios a un remodelado del sistema inmune más que a un deterioro funcional global, con disminución de algunas funciones e incremento o estabilidad de otras (9, 13).

Además de la inmunosenescencia propiamente dicha, debe tenerse en cuenta que durante el proceso del envejecimiento se produce la degeneración de otras células, entre ellas las del sistema neuroendocrino, con influencia también en la respuesta inmune, y la acumulación de otros factores perjudiciales, como mutaciones en el genoma, que pueden contribuir a la aparición de algunas alteraciones autoinmunes. El envejecimiento del timo también juega un papel en el proceso de envejecimiento inmunológico, concretamente en el envejecimiento de linfocitos T que conlleva un incremento de células T efectoras y de memoria, y una reducción de linfocitos T “vírgenes” (células T sin contacto previo con antígenos) (9, 10, 13, 14). El cambio fenotípico más conocido durante la inmunosenescencia es el incremento de expresión de linfocitos T CD28, con aumento de células CD8⁺ y en menor medida de CD4⁺. Este hecho se ha comprobado en varias enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus, la artritis reumatoide (AR), la granulomatosis con poliangeítis (GPA), la esclerosis múltiple y la espondilitis anquilopoyética.

Como resultado de este desequilibrio inmunológico disminuye la capacidad de defensa contra agentes exógenos y a la vez aumentan las reacciones contra componentes endógenos. Con la edad no sólo se altera el cociente entre células de memoria y nativas, también aumentan las células T autoespecíficas (11, 13).

La inmunosenescencia afecta también a los linfocitos B, objetivándose un deterioro de su función, aunque el número total de linfocitos B no se modifica sustancialmente con la edad. Este hecho comporta que los anticuerpos que se producen son de menor afinidad y con menor capacidad de protección, y que se modifiquen las subclases de inmunoglobulina G (Ig G) , lo que conlleva respuestas de escasa calidad ante nuevos insultos inmunológicos (10). La producción de linfocitos B en la médula ósea disminuye progresivamente y paralelamente hay un aumento de linfocitos B activados con incremento de linfocitos B autorreactivos así como de autoanticuerpos séricos (anti-DNA de doble cadena, anti-DNA de cadena sencilla, antihistona) (11).

El incremento de la respuesta autoinmune que se produce con la edad se acompaña del aumento de otros procesos propios de la senescencia, siendo los más relevantes de ellos la apoptosis y algunas alteraciones genéticas. Con el envejecimiento se acelera la muerte celular programada o apoptosis, esta puede ser desencadenada por vía intrínseca o mitocondrial o por vía extrínseca, y es una respuesta celular extrema al estrés celular. La apoptosis genera restos celulares que deben ser eliminados, hecho que puede comportar un incremento de las reacciones autoinmunes fisiológicas, con aparición de autoanticuerpos, entre ellos anticuerpos antinucleares (AAN) (13, 16).

Otros factores que pueden desencadenar el aumento de autoanticuerpos son las mutaciones genéticas debidas al envejecimiento (12), induciendo la aparición de enfermedades autoinmunes en presencia de otros desencadenantes. Los autoanticuerpos no tienen sólo un papel en el diagnóstico de EAS, sino que pueden participar en los mecanismos patogénicos de las mismas. Es conocido el papel etiológico del autoantígeno

La en el síndrome de Sjögren (SS) y en el lupus eritematoso sistémico (LES). Algunos pacientes con estas enfermedades tienen poblaciones linfocitarias con mutaciones en el exón 7 del autoantígeno La, que dan lugar a la expresión de proteínas que pueden actuar como objetivos de las reacciones autoinmunes. De forma similar a los problemas genéticos hereditarios, los cambios genéticos secundarios al envejecimiento pueden ocasionar un sistema inmunológico alterado (13, 17).

1.2 Autoanticuerpos y envejecimiento.

La autoinmunidad no es una característica del envejecimiento, pero sí se pueden encontrar autoanticuerpos en una proporción considerable de personas de edad avanzada (1, 18, 19). Este hecho puede estar en relación a una mayor exposición a factores exógenos, como infecciones por virus, o con el gran consumo de medicación por personas de este grupo de edad. El estímulo antigénico persistente unido a la inmunosenescencia origina células y restos celulares que no son depurados y pueden dar lugar a una respuesta autoinmune. Además se ha postulado que el aumento de autoanticuerpos participaría en el deterioro progresivo asociado al envejecimiento a través de la producción de una situación de daño tisular crónico (1, 18).

1.2.1 Factor reumatoide

La presencia de FR en pacientes de edad avanzada ha sido ampliamente descrita por diversos autores (1, 20, 21), con una prevalencia entre el 9 y el

48% (1). Se ha especulado sobre si esta existencia de factor reumatoide estaría o no en relación a exposición a diferentes infecciones a lo largo de la vida (13).

1.2.2 Anticuerpos antinucleares (AAN)

Los AAN están entre los autoanticuerpos no organoespecíficos que se encuentran con mayor frecuencia en ancianos. Se ha descrito una frecuencia entre el 5 y el 38% (1, 19). Además en personas mayores los AAN son persistentes en el tiempo y comparten asociaciones del complejo mayor de histocompatibilidad con enfermedades autoinmunes. La frecuencia con que se encuentran AAN en este grupo de población podría estar en relación con la inmunovigilancia antitumoral. Así, se ha descrito el aumento de AAN en pacientes con neoplasias, con el desarrollo en algunos casos de enfermedades autoinmunes (14).

1.2.3 Anticuerpos antifosfolípido (AAF)

Se ha encontrado una alta prevalencia de AAF entre la población anciana (9, 23), y se ha asociado la presencia de anticuerpos anticardiolipina (aCL) a la de AAN. En pacientes ancianos con ictus y con demencia se ha observado una frecuencia alta de aCL (15), y además su existencia se ha correlacionado con peor pronóstico en pacientes con accidentes cerebrovasculares.

1.2.4 Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)

A diferencia de otros autoanticuerpos, la positividad de ANCAs en pacientes de edad avanzada casi siempre está relacionada con la existencia de enfermedad (16).

1.2.5 Otros autoanticuerpos

Los anticuerpos antimitocondriales (AMA), anticuerpos antimúsculo liso o los anticuerpos anticélula parietal gástrica se encuentran en pacientes de edad avanzada con menor frecuencia que los anteriormente descritos (8). Los anti-DNA de doble cadena y los antígenos extraíbles del núcleo (ENA) (anti-Ro, anti-La, anti-Sm y anti RNP) prácticamente sólo están presentes si existen enfermedades autoinmunes.

1.3 Enfermedades autoinmunes y edad avanzada.

Cada una de las enfermedades autoinmunes tiene características epidemiológicas y clínicas propias, con afección de grupos de edad específicos. Algunas tienden a desaparecer con la edad y los casos de nuevo diagnóstico disminuyen en frecuencia, entre ellas el lupus eritematoso sistémico (LES), la artritis reumatoide (AR), la esclerosis sistémica (ES), el síndrome de Sjögren (SS), la miastenia gravis, la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad de Addison. Otras, como la enfermedad de Graves-Basedow o la púrpura trombocitopénica idiopática pueden aparecer a cualquier edad. Por último algunas de estas enfermedades, como las dermatitis bullosas, la

poliangeítis microscópica (PAM) y la arteritis de células gigantes (ACG) (arteritis de la temporal o enfermedad de Horton) se diagnostican más frecuentemente en personas de edad avanzada (9).

La mayor longevidad de la población general, así como la mayor supervivencia de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, debida a la disponibilidad de tratamientos más eficaces, condiciona el hecho de que pacientes diagnosticados en edad adulta alcancen la edad geriátrica. Por todo ello es importante conocer la forma de presentación, evolución y pronóstico de estas enfermedades en pacientes de edad avanzada (17).

1.3.1 Lupus eritematoso sistémico (LES).

El LES predominantemente se diagnostica en mujeres entre los 20 y 40 años de edad, aunque hasta en un 20% de casos se diagnostica por encima de los 50 años. Se han referido diferentes prevalencias de LES de inicio tardío, en nuestro medio, en la serie de Antolín (18) la prevalencia fue del 14.9%, y en la de Font (19) fue del 16%. Más recientemente, en 2012, Alonso y cols (20) han publicado una serie de LES de inicio tardío en el que este subgrupo de edad (≥ 50 años) representa el 39% del total de LES.

El diagnóstico de LES en todos los grupos de edad se basa en la presencia de ciertos hallazgos clínicos y de laboratorio de acuerdo a una serie de criterios clasificatorios. Clásicamente se utilizaban los del Colegio Americano de Reumatología (CAR) revisados en 1997 (21); hasta que en el año 2012 un grupo de expertos en LES elaboró unos nuevos criterios clasificatorios que intentan subsanar algunos defectos de los criterios previos (22).

Se han publicado varios estudios que comparan las características de pacientes con LES de inicio tardío con los de inicio en edad más temprana (28, 29, 32, 33). Como diferencias destacables se ha descrito una menor ratio mujer/hombre en mayores que en jóvenes, una mayor frecuencia de serositis, afección pulmonar y positividad del factor reumatoide, y una menor frecuencia de rash malar, fotosensibilidad, alopecia, vasculitis cutánea, fenómeno de Raynaud, adenopatías y afección renal. Respecto a los parámetros analíticos destaca menor frecuencia de anti-RNP, de anti-Sm y de complemento bajo en pacientes mayores. La evolución de la enfermedad se considera más benigna en pacientes mayores que en más jóvenes, aunque con un pronóstico peor, probablemente en relación a patología asociada al propio envejecimiento y al mayor riesgo de complicaciones derivadas del tratamiento (33, 34, 35, 36).

No hay estudios específicos sobre tratamiento del LES en pacientes de edad avanzada, se debe utilizar el tratamiento necesario para cada paciente independientemente de la edad, pero en pacientes mayores hay que tener en cuenta las comorbilidades, y el riesgo elevado de toxicidad secundaria a fármacos, así como las interacciones medicamentosas que potencialmente pueden presentar estos pacientes dada su polimedicación (24).

Dada la alta frecuencia de multimorbilidad y de polifarmacia en los pacientes mayores, en el diagnóstico diferencial de LES a esta edad debe incluirse el lupus inducido por fármacos, que cursa con afección muscular, articular, pulmonar, fiebre y síndrome constitucional con AAN positivos pero anti-DNA negativos y ausencia de hipocomplementemia. Los fármacos que más frecuentemente se han relacionado con esta entidad son la procainamida,

isoniacida, metildopa, carbamacepina, hidralacina, clorpromacina, sulfasalacina y D-penicilamina (25).

En cuanto a las causas de muerte en pacientes de edad avanzada con LES, la causa más frecuente es la infección (32, 33), igual que en los jóvenes. En los últimos años se ha destacado, dada la mayor supervivencia de los pacientes, se ha destacado la importancia que puede tener un proceso de aterosclerosis acelerada en el LES y las causas cardiovasculares como causa de muerte (38, 39). La aterosclerosis acelerada en el LES estaría en relación con el envejecimiento, los factores clásicos de riesgo cardiovascular, el uso de corticoides, la inflamación crónica y probablemente el síndrome anti-fosfolípido (SAF).

1.3.2 Polimiositis/Dermatomiositis (PM/DM)

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas no hereditarias caracterizadas por debilidad muscular proximal y simétrica, aumento de enzimas musculares, trastornos electromiográficos característicos y demostración de un infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular. Su etiología es desconocida y su patogenia autoinmune, y, en ocasiones acompañan a una neoplasia (40, 41). La PM/DM se incluye en el apartado de enfermedades raras, por lo que es muy difícil estimar su incidencia. En España Vargas-Leguás y cols. (29) publicaron un estudio en el que estimaban la incidencia de la enfermedad, basándose en el registro de altas hospitalarias, en 8.9 nuevos casos por millón de habitantes y año, similar a la de otras zonas del mundo (30).

Algunos estudios han encontrado una prevalencia considerable de PM/DM en pacientes de edad avanzada, además con algunas características como la mayor frecuencia de afección esofágica, de infecciones bacterianas, y de neoplasias, así como mayor mortalidad (9, 26, 44). El diagnóstico de esta entidad en pacientes de edad avanzada puede ser especialmente difícil, debido en primer lugar a su inicio insidioso, la sintomatología inicialmente se puede confundir con la del envejecimiento propiamente dicho (astenia generalizada, sarcopenia). Además, los síntomas pueden ser indistinguibles de los de otras condiciones, entre ellas la miopatía por cuerpos de inclusión, de aparición típicamente en edades avanzadas (31), reacciones adversas a medicamentos, alteraciones tiroideas, trastornos metabólicos (diabetes). Por todo ello la PM/DM debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de “debilidad” en el paciente de edad avanzada.

Algunas sustancias son potencialmente miopáticas en personas mayores, entre ellas el alcohol, las estatinas, la quinidina, la procainamida y los corticoesteroides (32).

Se ha descrito mayor frecuencia de anemia, de reactantes de fase aguda, y de valores normales de enzimas musculares en pacientes > 65 años en relación a pacientes más jóvenes con PM (44, 47). Se ha demostrado la existencia de una alta prevalencia de neoplasias en pacientes de edad avanzada con DM y PM (44, 48, 49); los procesos malignos pueden aparecer previamente al diagnóstico de PM/DM o después, durante la evolución, incluso años después, y en muchas ocasiones el tratamiento de la neoplasia no afecta de forma significativa a la evolución de la enfermedad (34).

El objetivo del tratamiento es mejorar la fuerza muscular para mejorar el desacondicionamiento, evitar la discapacidad, y obtener la remisión, o al menos la estabilización de la enfermedad. Los corticoesteroides son el tratamiento inicial más efectivo, aunque no se obtiene la remisión en todos los pacientes, y tienen efectos secundarios considerables, por ello se utilizan como segunda línea de tratamiento inmunosupresores y/o inmunoglobulinas intravenosas. Es importante también realizar una rehabilitación motora adecuada para mejorar la fuerza muscular (40, 50).

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, se desconoce con exactitud, pero se ha estimado una mortalidad alrededor del 10%, se han descrito como factores de mal pronóstico la edad avanzada, la asociación con neoplasia, el sexo masculino, la presencia de disfagia, las afecciones pulmonar y cardíaca, el tiempo largo de evolución antes del diagnóstico y del tratamiento, y la existencia de anticuerpos anti-sintetasa y/o de anticuerpos anti-SRP (Partícula de reconocimiento de señal) (40, 51).

1.3.3 Vasculitis

Clásicamente las vasculitis se han clasificado en función del tamaño y tipo de los vasos afectados (52, 53). Posteriormente se añadió a dicha clasificación la presencia o ausencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) (36). La clasificación reciente de la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill de 2012 contempla en la nomenclatura de las vasculitis aspectos más fisiopatológicos evitando los epónimos (37). Entre los cambios más significativos estarían el cambio de denominación de granulomatosis de Wegener, que actualmente se denomina granulomatosis con poliangeítis

(GPA), y del síndrome de Churg Strauss, que actualmente se denomina granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA); y la aceptación formal de la denominación de vasculitis asociadas a ANCA que incluye la poliangeítis microscópica (PAM), la GPA y la GEPA.

Las vasculitis constituyen un grupo de enfermedades de etiopatogenia inmunológica caracterizadas por inflamación de la pared vascular, como resultado de la cual se pueden producir estenosis con la subsiguiente isquemia tisular, o puede dar lugar a debilitamiento de la pared vascular con formación de aneurismas o hemorragias (38). Su incidencia se incrementa con la edad siendo máxima entre los 65 y 75 años de edad (57, 58, 59).

En el año 2002, Turcu y cols. (40) publicaron un estudio en el que se describían las características y el pronóstico de las vasculitis sistémicas en pacientes muy ancianos (≥ 75 años). Los síntomas iniciales que presentaban sus pacientes eran inespecíficos, fiebre, astenia, deterioro funcional, hecho que podría justificar el retraso diagnóstico en algunos pacientes. Para llegar al diagnóstico es recomendable la confirmación histológica. El tratamiento se basa en la administración de corticoesteroides e inmunosupresores. Se han publicado muy pocos trabajos sobre el tratamiento de las vasculitis en pacientes mayores, y en ellos cuando se compara con pacientes más jóvenes se objetiva el peor pronóstico sobre todo por complicaciones asociadas al tratamiento (60, 61).

Recientemente el grupo francés de estudio de vasculitis ha publicado un ensayo multicéntrico randomizado para definir en pacientes de edad avanzada afectados de vasculitis sistémicas necrotizantes la utilidad o no de tratamiento corticoideo con reducción rápida de dosis y pulsos endovenosos de ciclofosfamida a dosis

bajas durante aproximadamente 9 meses, seguido por tratamiento de mantenimiento con azatioprina o metotrexato vs tratamiento convencional. Los autores concluyen que el régimen de tratamiento mas corto y a menor dosis genera menos efectos adversos con similares tasas de remisión y de recidiva a los 3 años (42).

La mortalidad y discapacidad generadas por las vasculitis en pacientes de edad avanzada es considerable, alcanzando en la serie española una mortalidad del 32% a los cinco años (43); y en la serie de Turcu y cols (40), muerte o dependencia funcional importante en el 83% de los casos.

La causa más frecuente de muerte es la infecciosa, pero no de forma aislada, sino asociada a la pluripatología presente en el paciente de edad avanzada, malnutrición, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, ictus, infecciones de repetición, caídas, deterioro funcional y fallo multiorgánico.

a) *Arteritis de la temporal, enfermedad de Horton o arteritis de células gigantes.*

La arteritis de células gigantes (ACG), arteritis de la temporal (AT) o enfermedad de Horton es una vasculitis sistémica que afecta a vasos de calibre mediano y grande, concretamente a la aorta y sus ramas principales con especial predilección por las arterias extracraneales de la carótida, en especial la arteria temporal superficial (44) .

Fue descrita en 1890 como una forma peculiar de “arteritis trombosante del anciano con ocasional producción de gangrena” (45). Posteriormente, Horton, en 1932, describió la histopatología típica de la enfermedad, sus

manifestaciones clínicas y posible tratamiento, por ello esta entidad se ha conocido hasta la actualidad con el nombre de arteritis de Horton (46).

La ACG afecta casi exclusivamente a personas mayores de 50 años de edad, y en más del 80% de casos el inicio de la enfermedad es por encima de los 70 años, habiéndose calculado la edad media de inicio en torno a los 77 años (67, 68).

La prevalencia de ACG en USA entre personas mayores de 50 años se ha estimado que es de 1/500, siendo mayor la incidencia en Escandinavia y en sujetos de descendencia norte-europea. En España la prevalencia objetivada en el trabajo de González-Gay (48) fue de 10/100.000 habitantes año en mayores de 50 años.

La etiopatogenia de la enfermedad sigue siendo desconocida, y a pesar de haberse descrito diversos agentes potencialmente implicados, ninguno de ellos se ha identificado como agente causal único de la ACG (49). Se han relacionado factores genéticos, con predominio de algunas variantes de HLA-DR4, así como la inmunosenescencia, sin quedar claro cuál sería su papel. Tampoco se conoce con exactitud qué importancia tendría la aterosclerosis y el tabaquismo, así como la reducción de estrógenos circulantes en la postmenopausia. También se ha descrito la probable intervención de factores ambientales como desencadenantes de la reacción inmunológica, principalmente causas infecciosas, entre ellas infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, parvovirus B19, virus del grupo Herpes, virus de Epstein-Barr, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza y virus varicela zoster (49), aunque no se ha podido demostrar su implicación (50).

Los criterios utilizados para la clasificación de la arteritis de la temporal son los propuestos por el CAR en 1990 (51). La aparición de la sintomatología en la ACG habitualmente es gradual, aunque también puede presentarse de forma brusca. Más del 50% de pacientes tienen síntomas sistémicos (fiebre, astenia, pérdida de peso). La cefalea de reciente inicio es el síntoma más frecuente de ACG, llegando a presentarla más de dos tercios de los pacientes, puede acompañarse de hiperestesia de cuero cabelludo. A la exploración se puede encontrar engrosamiento y dolor en arterias temporales con pulsos disminuidos o ausentes. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan claudicación mandibular y en algunos casos glosalgia, en raras ocasiones aparecen lesiones por infarto en cuero cabelludo y/o lengua (70, 73, 74). La complicación más temida de la ACG es la pérdida total o parcial de visión, que alcanza hasta el 20% de casos, en ocasiones precedida de uno o más episodios de amaurosis fugaz causados por isquemia transitoria de la retina, de la coroides y/o del nervio óptico, y que puede ir seguida de una neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA), de una oclusión de la arteria central de la retina o de alguna de sus ramas, o de un infarto coroideo (73, 74, 75). A pesar de un tratamiento adecuado, la pérdida visual permanente en la enfermedad de Horton sigue siendo un hecho frecuente, ya que en muchas ocasiones es el motivo de consulta, a pesar de lo cual debe hacerse un tratamiento precoz e intensivo, ya que sin tratamiento es muy probable que el ojo contralateral se afecte en un plazo de tiempo breve. Entre las manifestaciones musculoesqueléticas, la más frecuente es la polimialgia reumática, presente hasta en un 40-50% de los pacientes con ACG. Otras manifestaciones más raras de la arteritis de la temporal son síntomas respiratorios, tos, odinofagia, incluso derrame pleural

(73, 76, 77). Puede haber afección neurológica hasta en un 30% de casos, neuropatías, tanto mononeuritis como polineuritis periféricas; e ictus transitorios o establecidos (53). Otras manifestaciones infrecuentes son la claudicación de extremidades superiores, secundaria a afección de ramas del tronco aórtico, especialmente la arteria subclavia y arterias axilares, y los aneurismas aórticos, incluso con disección aórtica (78, 80).

En cuanto al diagnóstico, la biopsia de la arteria temporal sigue siendo la técnica diagnóstica de referencia dada la inespecificidad de los datos clínicos y de laboratorio (71), aunque debe tenerse en cuenta que la biopsia puede resultar negativa, ya que la afección vascular es segmentaria y las alteraciones histológicas características no están siempre presentes. Por todo ello se ha investigado la utilidad de otras técnicas de imagen que intenten visualizar la inflamación de la pared vascular. Se ha propuesto la ultrasonografía Doppler color como técnica diagnóstica no invasiva que permite detectar estenosis y/o oclusiones de la arteria afectada con un halo hipoecoico específico a su alrededor (81, 82, 83). También se ha comprobado la utilidad del PET-TAC para la detección de afección de grandes vasos (84, 85, 86). A pesar de todo, si la sospecha clínica es alta, debe iniciarse tratamiento, aunque no se detecte halo en el eco-Doppler y la biopsia resulte negativa.

El tratamiento de elección en la ACG son los glucocorticoides, con una respuesta rápida en general. En los casos excepcionales resistentes al tratamiento se puede añadir metotrexato, azatioprina o fármacos anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (57). También se recomienda la administración de dosis bajas, antiagregantes, de ácido acetilsalicílico para prevenir eventos

isquémicos (53). Dado que la enfermedad aparece principalmente en personas de edad muy avanzada, en muchas ocasiones con pluripatología y polifarmacia, la tasa de efectos adversos de los corticoides y las interacciones medicamentosas son considerables, por lo que es importante ajustar de forma individualizada las dosis, realizar una monitorización exhaustiva e intentar prevenir algunas complicaciones, principalmente las fracturas osteoporóticas, que pueden llevar al paciente anciano a la discapacidad, realizando profilaxis de osteoporosis en todos los pacientes (58, 59).

b) *Vasculitis de vaso mediano. Poliarteritis nodosa (PAN)*

La PAN, descrita por primera vez en 1866 por Küssmaul y Maier, se define como una inflamación necrotizante de arterias de mediano o pequeño calibre, sin glomerulonefritis ni vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas (60). En el año 2010 el grupo francés de estudio de vasculitis publicó una serie de 348 pacientes diagnosticados de PAN (61), en su estudio destaca la alta mortalidad, del 25% a 5 años, y la alta tasa de recidiva, un 20% de los supervivientes a 5 años. Como factores predictores de mal pronóstico los autores encuentran la edad avanzada, sobre todo en relación a toxicidad del tratamiento, y la afección gastrointestinal que requiere intervención quirúrgica. Se trata de una enfermedad poco frecuente, multisistémica y grave, que se puede presentar de forma aguda en pacientes de edad avanzada (62) . Los pacientes mayores con PAN pueden tener algunas características diferentes respecto a los más jóvenes, Puisieux y cols. (63) analizaron 22 pacientes de más de 65 años diagnosticados de PAN, y no encontraron una mayor

frecuencia de neuropatía periférica que en jóvenes, pero sí encontraron una mayor frecuencia de pérdida de peso y una mayor mortalidad a los 3 años (del 75% en pacientes añosos, vs 50% en los más jóvenes). Este incremento de mortalidad en pacientes mayores ha sido confirmado por otros autores, y además se ha descrito que los pacientes de edad avanzada mueren más frecuentemente a causa de vasculitis (60, 93).

c) *Vasculitis asociadas a ANCA*

Ming y cols. (65) publicaron una serie de 234 pacientes con vasculitis asociada a ANCA, de los cuales 99 (42%) eran mayores de 65 años, y compararon las características de estos pacientes con los menores de 65 años. Estos autores objetivaron que los pacientes de mayor edad tenían una proporción más alta de ANCA con especificidad para la mieloperoxidasa (ANCA-MPO) y patrón citoplasmático (c-ANCA) por inmunofluorescencia, una mayor proporción de poliangeítis microscópica, y una menor proporción de granulomatosis con poliangeítis y de vasculitis renal. La afección pulmonar en pacientes mayores era más prevalente y más grave, y se asociaba a infecciones de repetición tras el inicio del tratamiento. La respuesta al tratamiento era más pobre en los pacientes de más edad así como la supervivencia. La edad y la infección pulmonar fueron predictores de mal pronóstico.

c.1. Granulomatosis con poliangeítis (GPA)

La GPA (Wegener) es una vasculitis necrotizante que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, caracterizada por afección del tracto respiratorio y frecuentemente glomerulonefritis (59, 95). Las áreas más frecuentemente

afectas son los senos paranasales, pulmones y riñones, aunque también puede afectar a ojos, piel, sistema nervioso, y corazón. Se asocia con la presencia de ANCA, que en el 75-90% de los casos son ANCA-PR3 (dirigidos contra la proteinasa 3 del neutrófilo) con patrón de inmunofluorescencia citoplasmático (cANCA), y en el 5-20% son ANCA dirigidos contra la mieloperoxidasa del neutrófilo (ANCA-MPO), con un patrón de inmunofluorescencia perinuclear (pANCA) (66). El diagnóstico de GPA se basa en hallazgos histológicos característicos en el contexto de una clínica sugestiva. La enfermedad aparece generalmente entre los 30 y 50 años de edad, aunque también se ha descrito en niños y ancianos (94, 95, 97). Krafcik y cols. (67) publicaron una serie de 33 pacientes diagnosticados de GPA por encima de los 60 años, comparándolos con 34 pacientes con GPA diagnosticados por debajo de los 60 años de edad. Estos autores encontraron que la afección del tracto respiratorio superior y la hemoptisis como formas de presentación eran menos frecuentes en pacientes mayores; la aparición de infiltrados pulmonares durante el curso de la enfermedad era más frecuente en pacientes mayores; así como la insuficiencia renal en el momento del diagnóstico; la afección del sistema nervioso central fue 4-5 veces más frecuente en pacientes de edad avanzada. No encontraron diferencias respecto a la existencia de complicaciones infecciosas o no infecciosas del tratamiento; la mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes mayores, y casi todas las muertes fueron secundarias a una infección intercurrente.

c.2. Poliangeítis microscópica (PAM)

La PAM es una vasculitis necrotizante que afecta a pequeños vasos (59, 90), y que comparte algunas características con la GPA, si bien en la PAM no hay inflamación granulomatosa. La enfermedad se puede presentar de forma aguda y grave, con glomerulonefritis, hemorragia pulmonar, mononeuritis múltiple y fiebre (68). En el 50-80% de los casos se asocia a ANCA-MPO, y en el 10-50% a ANCA-PR3. Al igual que en la GPA el tratamiento aconsejado es la asociación de prednisona y ciclofosfamida como tratamiento de inducción, y posteriormente como tratamiento de mantenimiento otro inmunosupresor menos tóxico (azatioprina, metotrexato o micofenolato) (44). A pesar del tratamiento hay recidivas en aproximadamente el 34% de casos y la supervivencia estimada a los 5 años es del 74%.

Algunos autores sugieren que en pacientes de edad avanzada es necesario reducir las dosis de inmunosupresores para minimizar los efectos adversos (42).

c.3. Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)

La GEPA, anteriormente denominada enfermedad de Churg-Strauss, es una vasculitis de pequeño-mediano vaso, que suele diagnosticarse en pacientes jóvenes (menores de 40 años), siendo raro su diagnóstico por encima de los 65 años de edad (41). El órgano afecto con más frecuencia es el pulmón, aunque se puede afectar cualquier otro órgano, principalmente los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, renal y neurológico.

Se caracteriza por la presencia de rinosinusitis crónica, asma, eosinofilia en sangre periférica e infiltración eosinofílica en los órganos afectados (99, 100).

La enfermedad típicamente se desarrolla en tres fases: la inicial o prodrómica, habitualmente en la 2ª-3ª décadas de la vida, se producen manifestaciones atópicas, rinitis alérgica y asma; la fase eosinofílica, con eosinofilia periférica e infiltración por eosinófilos de múltiples órganos; y por último la fase vasculítica, habitualmente en la 3ª-4ª décadas de la vida, puede presentarse con síntomas inespecíficos, síndrome constitucional, fiebre, pérdida de peso y astenia.

La afección cardiovascular es la responsable de la mayoría de muertes secundarias a GEPA. Puede haber endomiocarditis y/o pericarditis. Característicamente en pacientes con afección cardíaca la eosinofilia periférica es muy marcada y los ANCA pueden ser negativos (70).

La manifestación neurológica más frecuente es la mononeuritis múltiple; también puede haber polineuritis, hemorragia intracerebral e ictus.

Hasta en una cuarta parte de pacientes con GEPA hay afección renal glomerular, que se manifiesta como insuficiencia renal aguda o rápidamente progresiva.

Los ANCA están presentes en el 40-60% de casos, y habitualmente son anti-MPO (p-ANCA). Los pacientes con GEPA y ANCA tienen más manifestaciones vasculíticas como neuropatía periférica y afección renal, y los pacientes que no tienen ANCA presentan con mayor frecuencia fiebre y afección cardíaca (71).

d) *Otras vasculitis en ancianos*

d.1. Vasculitis cutánea aislada

También llamada leucocitoclástica, ya que en la biopsia cutánea se encuentra inflamación de pequeños vasos de la dermis, a menudo con leucocitoclasia. Muchas veces se trata de la manifestación inicial de un trastorno subyacente o de una vasculitis sistémica, por lo que su diagnóstico debe hacerse después de haber descartado otras causas. Para su tratamiento se debe utilizar el agente menos tóxico que demuestre beneficio, se ha utilizado antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, antihistamínicos, dapsona y colchicina (62).

d.2. Vasculitis secundarias

Las vasculitis secundarias se pueden relacionar con fármacos, neoplasias, infecciones o enfermedades del tejido conectivo. En pacientes de edad avanzada hay que tener en cuenta especialmente la posibilidad de enfermedad neoplásica o de reacción medicamentosa en pacientes con una vasculitis de reciente aparición (62). Nuestro grupo ha publicado una serie de 15 pacientes con vasculitis paraneoplásica (72), la edad media fue de 72.5 años (58-84 años), la vasculitis más frecuente fue la vasculitis cutánea leucocitoclástica (9 pacientes), 2 casos de púrpura de Henoch-Schönlein, un caso de PAN y en tres casos se diagnosticó una arteritis de la temporal; las neoplasias más frecuentes en estos pacientes fueron de origen genitourinario, gastrointestinal y de pulmón; la mayoría de vasculitis se resolvieron tras tratamiento efectivo de la neoplasia, y la recurrencia de la vasculitis se asoció en muchos casos a recurrencia posterior del tumor, por lo que la vasculitis se podría considerar un verdadero síndrome paraneoplásico.

2. OBJETIVOS. JUSTIFICACION

Dado el envejecimiento progresivo de la población con una mayor esperanza de vida, así como la mejora en el diagnóstico y tratamiento de las EAS, la proporción de pacientes de edad geriátrica que se diagnostica de una enfermedad autoinmune sistémica se ha ido incrementando progresivamente.

El objetivo de este estudio es, en primer lugar, analizar la frecuencia, forma de presentación, evolución y causas de mortalidad de las enfermedades autoinmunes sistémicas en pacientes mayores de 65 años, y en segundo lugar analizar su evolución y supervivencia en comparación con los pacientes más jóvenes.

Para ello se han seleccionado dos enfermedades autoinmunes, la esclerosis sistémica o esclerodermia y el síndrome de Sjögren, por ser de las más prevalentes dentro del grupo de las EAS, y disponer de una amplia cohorte de pacientes en nuestro servicio de Medicina Interna.

3. ESCLEROSIS SISTÉMICA (ES) O ESCLERODERMIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA, SUPERVIVENCIA Y DIFERENCIAS CON PACIENTES CON ES DE MENOR EDAD.

3.1. Introducción.

La esclerosis sistémica fue descrita por primera vez como enfermedad multisistémica con engrosamiento cutáneo difuso en 1842. Previamente ya se habían descrito casos de esclerodermia (73, 74). En 1865 Raynaud (75) describió la asociación de esclerodermia y vasoconstricción periférica de manos. Goetz (76), en 1945, describió la histología de las lesiones viscerales de la ES e introdujo el término de esclerosis sistémica progresiva, que ha persistido hasta la actualidad, aunque se ha eliminado la nominación de progresiva ya que la mayoría de enfermos no evolucionan de manera progresiva y existe una gran variabilidad en el pronóstico.

Etimológicamente el nombre de la enfermedad proviene del griego *skleros* (duro) y *dermia* (piel), aunque la esclerosis no se circunscribe exclusivamente a la piel ni la piel es el único tejido afectado (77).

Además de la esclerosis sistémica, otras enfermedades o síndromes pueden cursar también con endurecimiento cutáneo, entre ellas la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la insuficiencia renal crónica terminal (fibrosis nefrogénica sistémica), la fascitis eosinofílica, y la amiloidosis (78). Las alteraciones cutáneas esclerodermiformes también pueden ser secundarias a exposición a algunas drogas, toxinas o tóxicos ambientales (79, 80). Por tanto, los trastornos esclerodérmicos engloban un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por esclerosis o endurecimiento cutáneo que se pueden

clasificar en tres grandes apartados: los síndromes esclerodermiformes (previamente mencionados), la esclerodermia localizada (como la mórfea) y la esclerosis sistémica (ES).

La ES se caracteriza, además de la alteración cutánea característica, por la afección de órganos internos, sobre todo el pulmón, riñón, esófago y corazón, así como por anomalías circulatorias, principalmente fenómeno de Raynaud.

3.1.1 Epidemiología

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia que varía entre 7 y 489 casos por millón de habitantes, con una incidencia entre 0.6 y 122 por millón de habitantes y año (81, 82). Se han descrito incidencias y prevalencias distintas en diferentes áreas geográficas; así, en Inglaterra la prevalencia sería de 8.2/100.000 habitantes (83); en Holanda se ha descrito una prevalencia de 8.9/100.000 habitantes con una incidencia de 0.77 casos por millón de habitantes y año (84); en Grecia la prevalencia es de 15.4 casos/100000 habitantes y la incidencia de 1.1 casos/100000 habitantes y año (85). En nuestro país, González Gay y cols. (86) han publicado un estudio epidemiológico en el que analizan la incidencia y el espectro clínico de la ES en el noroeste de España, estos autores encuentran una incidencia más alta que la descrita en otros estudios (2.3 casos/10⁵habitantes/año); en cuanto a la prevalencia, en Lugo es de 27.7 casos/10⁵, superior a la de otros estudios europeos publicados previamente (83, 84, 85), y similar a la descrita en algunos trabajos

norteamericanos (87). Todos los estudios muestran un predominio del sexo femenino, oscilando entre 3:1 y 8:1 (83, 84, 86, 87), incluso algo superior en algunos de ellos, 8,9:1 en la serie de Alamanos (85), y, en la serie publicada por Simeón y cols. de 9:1(88). Respecto a la edad de aparición de la enfermedad, aunque la ES se ha descrito también en niños y en personas de edad avanzada (89, 90), raramente se presenta por debajo de los 25 años de edad, y la máxima incidencia se da en las 5ª-6ª décadas de la vida (81, 83, 84, 86, 88), en el Registro Español de Esclerodermia (RESCLE) (91) la edad media en el momento del diagnóstico fue de 5,2 (15,2) años y la edad media de inicio de la enfermedad fue de 45 (15,2) años.

3.1.2. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la enfermedad es desconocida en su etiología se han implicado diversos agentes, y su compleja patogenia sugiere la intervención de más de un factor responsable o desencadenante. Se considera que agentes externos no totalmente establecidos inciden en un sustrato genético predisponente. Así, en varios estudios se han implicado genes del HLA del brazo corto del cromosoma 6 (92, 93), concretamente en una población de indios americanos Choctaw de Oklahoma se describió una prevalencia de ES 20 veces superior a la de la población general, encontrando una frecuencia muy alta de HLA haplotipos DQ7 y DR2 (DRB1 1602) (94). En nuestro país, en el trabajo realizado por Simeón y cols.(95), se encuentra una asociación con el HLA-DRB1*11 en pacientes con ES, al igual que en otros pacientes de origen caucásico, así como una relación de los diferentes alelos con los distintos

subgrupos, anticuerpos específicos y órganos internos afectados. Otro hecho que apoya la existencia de una base genética de la enfermedad es la agregación familiar, con un riesgo mayor que la población general de padecer la enfermedad los familiares de un paciente con ES (96). Pero además de los factores genéticos se han implicado como factores iniciales diferentes agentes infecciosos, concretamente víricos, como desencadenantes de una cascada de eventos que desembocarían en la aparición de la enfermedad en un huésped genéticamente susceptible. También se han implicado gran número de factores desencadenantes ambientales no infecciosos, entre ellos el polvo de sílice; asimismo se ha descrito mayor frecuencia de ES en trabajadores de minas de oro y de carbón (97). Mas recientemente se ha observado la relación de implantes mamarios de silicona con la aparición de diferentes enfermedades del tejido conectivo, entre ellas la esclerodermia (98).

La patogenia de la ES es compleja y todavía escasamente conocida, en el desarrollo de la enfermedad intervienen la activación inmunológica, la disfunción endotelial con lesión vascular, y, una síntesis excesiva de matriz extracelular con depósito de colágeno estructuralmente normal que da lugar a fibrosis cutánea y visceral (99, 100). En las alteraciones anatomopatológicas y clínicas de la enfermedad intervienen tres tipos de células, fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmunológico, principalmente linfocitos T y B. Histológicamente la ES se caracteriza por fibrosis cutánea y visceral, oclusión de la luz vascular de arterias de pequeño calibre y arteriolas, y alteraciones inmunológicas, con producción de autoanticuerpos, infiltración crónica por células mononucleadas de los tejidos afectados, y disregulación de linfoquinas y de factor de crecimiento (99).

Una hipótesis etiopatogénica de la enfermedad es la del microquimerismo (101), que sugiere que durante el embarazo células alogénicas fetales o maternas cruzan la barrera placentaria de forma bidireccional y persisten en la circulación y en los tejidos de la madre y del hijo, estas células pueden ser activadas posteriormente por un evento secundario produciéndose una reacción de injerto contra huésped que se manifestaría como una esclerosis sistémica, sin embargo esta teoría no se ha confirmado en otros trabajos (102).

La presencia de autoanticuerpos específicos es una de las manifestaciones más frecuentes de la ES, más del 90% de pacientes tienen AAN; los Ac-antiScl-70 reaccionan con el DNA topoisomerasa I y prácticamente son exclusivos de pacientes con la forma difusa de ES; los anticuerpos-anticentrómero están presentes en el 80-90% de pacientes con ES limitada; otros anticuerpos que pueden aparecer son los Ac antiRNA-polimerasas I y III en pacientes con enfermedad cutánea rápidamente progresiva y afección renal, los Ac-antifibrilarina, más frecuentes en formas difusas, y, Ac-anti-PM-Scl, en pacientes con ES que desarrollan miopatía inflamatoria (103). En biopsias cutáneas de pacientes con ES de reciente aparición se ha evidenciado la existencia de infiltrados linfocitarios, predominantemente de CD4⁺ que expresan antígeno DR del complejo mayor de histocompatibilidad clase II; dicha expansión linfocitaria en los tejidos afectados genera liberación de citoquinas y de factores de crecimiento, que inician y perpetúan tanto el proceso fibrótico como las alteraciones endoteliales y vasculares, aunque permanecen sin aclarar los mecanismos por los que dichas células T migran a la piel y tejidos afectados, es probable que su acumulación y permanencia en dichos tejidos sea debida a interacciones específicas entre algunos subgrupos

de células T y proteínas de la membrana de los fibroblastos o de la matriz extracelular, que estarían mediadas por integrinas y moléculas de adhesión (99, 104). Las células T CD4+ de los infiltrados cutáneos de pacientes con ES están activadas, este hecho queda reflejado en los elevados niveles séricos de receptor soluble de interleucina 2 (IL 2), de IL 2 sérica, y en anormalidades en otras interleuquinas, entre ellas IL-4, IL-10, IL-13 y IL-17 (99, 105). El factor transformador del crecimiento β (TGF- β) y la interleucina 4 (IL 4) son las citoquinas más fibrogénicas en la ES; la IL 4 aumenta la producción de colágeno por los fibroblastos e induce la producción de TGF- β , éste último estimula la síntesis de diferentes tipos de colágeno, proteoglicanos y fibronectina e inhibe la degradación de la matriz extracelular mediante la disminución de síntesis de metaloproteinasas de la matriz y el aumento en la síntesis del inhibidor tisular de metaloproteinasas, pequeñas cantidades de TGF- β son capaces de sensibilizar los fibroblastos y mantenerlos en un estado de activación persistente, además los fibroblastos de pacientes con ES expresan mayor cantidad de receptor de TGF- β en su superficie. La IL 17, también aumentada en suero y piel de pacientes con ES, favorece la proliferación de fibroblastos, induce la producción de factor de necrosis tumoral α (TNF α) y de IL 1 por los macrófagos, esta a su vez induce la producción de colágeno por los fibroblastos, así como de IL 6 y de PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas); la IL 17 también aumenta la producción endotelial de IL 1, IL6 y de moléculas de adhesión. Otro mediador implicado en la patogenia de la enfermedad es el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), esta sustancia se ha implicado en la angiogénesis, el desarrollo axial del sistema musculoesquelético, en la organización estructural del tejido

conectivo y en la implantación embrionaria; el TGF- β incrementa la síntesis de CTGF en fibroblastos, células de músculo liso vasculares y células endoteliales (99, 104, 105).

Otro aspecto de la patogenia de la ES es la lesión vascular, que la mayoría de investigadores consideran como el evento inicial, manifestado clínicamente por el fenómeno de Raynaud. La lesión vascular consiste en cambios estructurales en pequeños vasos, obliteración de la microvasculatura (99, 106). Un evento precoz y de máxima importancia en la patogenia de la enfermedad es la lesión endotelial, probablemente desencadenada por una alteración de la apoptosis en las células endoteliales, este hecho viene apoyado por algunos datos serológicos, como la existencia de anticuerpos antiendoteliales y la presencia de células endoteliales circulantes (106, 107, 108). Otra hipótesis sobre el inicio de la lesión endotelial sería la de la existencia de una alteración en la membrana de los hematíes, concretamente en la composición lipídica de su membrana con una menor fluidez de la misma y mayor rigidez del eritrocito, todo ello secundario a una alteración en el metabolismo oxidativo secundario a episodios repetidos de isquemia-reperfusión; a su vez estos hematíes menos deformables pueden exacerbar la isquemia local y contribuir a la lesión endotelial (109). También se ha encontrado en fases tempranas de la enfermedad infiltración de la intima por macrófagos y células B y T activadas así como proliferación intimal en capilares y arteriolas de pequeño tamaño. La disfunción vascular en la ES incluye el aumento de permeabilidad vascular y la disregulación en el control del tono vascular, con una propensión al vasoespasmo, cuyo mayor exponente es el fenómeno de Raynaud (110, 111). El mecanismo de isquemia-reperfusión puede iniciar y perpetuar la lesión

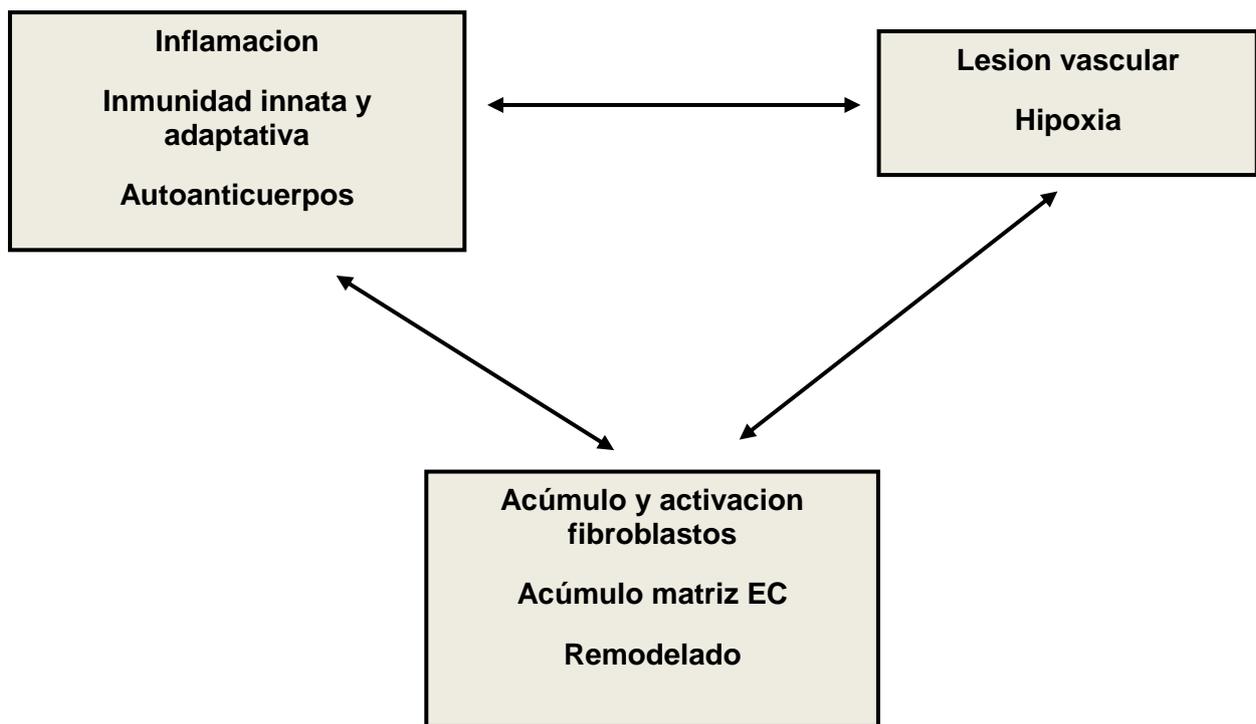
vascular en la ES, este mecanismo es un proceso inflamatorio que se produce como resultado de la interacción entre factores humorales y celulares, tras la reperusión se adhieren al endotelio plaquetas y neutrófilos iniciándose la disfunción endotelial. Se cree que el daño endotelial está mediado por radicales superóxido (ROS) formados por las células endoteliales y los neutrófilos; estos radicales superóxido inhiben la liberación de óxido nítrico (NO), de prostaciclina, activador tisular de plasminógeno, proteína S y de sulfato de heparina por parte de las células endoteliales, con lo que se produciría vasoconstricción y aumentaría la predisposición a la formación de trombos en la microvasculatura (106). En la ES, particularmente en la forma difusa y en el FR se ha demostrado un aumento en la cantidad sérica de endotelina 1 (ET-1) y de sus receptores; la ET-1 es un potente vasoconstrictor, y además es una citoquina profibrótica; su liberación por parte de las células endoteliales aumenta por la acción de diversas sustancias, entre ellas la trombina, el TNF- α , TGF- β , angiotensina II y por la hipoxia (106, 112). Se ha demostrado que en la ES hay un déficit en la producción de NO secundario a una reducción en la expresión del gen de la sintetasa endotelial de óxido nítrico, siendo este hecho de suma importancia en la patogenia de la enfermedad, ya que el NO además de ser un potente vasodilatador inhibe la agregación plaquetar y actúa como una barrera química potente que protege las células endoteliales del daño oxidativo. El NO también limita la activación endotelial inducida por citoquinas, la adhesión de monocitos e inhibe la liberación endotelial de IL-6 e IL-8, convirtiéndose en el principal regulador del “tráfico inflamatorio” a través de la pared vascular. Además de todo ello el NO inhibe la proliferación de células musculares lisas mediante el incremento en la producción de CMP cíclico y la

inhibición de los péptidos mitógenos TGF- β y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (106). La activación plaquetar contribuye a la lesión arterial oclusiva mediante la liberación de factores de crecimiento, y también mediante la estimulación por parte de factores plaquetares de la fibrogenesis tisular a través del aumento en la síntesis de glicosaminoglicanos; y, también juegan un papel ciertas alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis. Por último, respecto a la lesión vascular, datos recientes sugieren que en la ES también hay un defecto de la regulación de la angiogénesis secundario a la existencia de inhibidores circulantes, el conocimiento en profundidad de estas alteraciones en la reparación vascular podría llevar en el futuro al desarrollo de nuevos tratamiento dirigidos a modificar estos procesos (113).

3.1.3. Anatomía patológica

La característica anatomopatológica y resultado final de todos los procesos patogénicos en la ES es la actividad anormal del fibroblasto, con la producción aumentada de colágeno y de otros compuestos de la matriz extracelular (114, 115). Esta acumulación excesiva de tejido conectivo se produce tanto en la piel como en los diferentes órganos afectados por la enfermedad. La matriz extracelular (MEC) está compuesta por un compartimento celular, con células propias y células que infiltran provenientes de la circulación, y por tejido conectivo formado por diferentes tipos de colágeno, proteoglicanos, elastinas, fibrilinas y moléculas de adhesión. La MEC también actúa como reservorio de factores de crecimiento como el TGF- β y de proteínas de la matriz celular. Además, en la generación y mantenimiento de la fibrosis intervienen las

alteraciones inmunológicas, endoteliales y el daño vascular anteriormente referidos.



Los fibroblastos de pacientes con ES son activados de una forma inapropiada por diferentes señales extracelulares. En respuesta a TGF- β los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos, estos expresan la alfa proteína actina del citoesqueleto de células de músculo liso, sintetizan colágenos, inhibidores titulares, metaloproteinasas y otros componentes de la MEC; su función principal es la de contribuir a la cicatrización de lesiones, siendo crucial en el

proceso de resolución de las heridas la apoptosis de los miofibroblastos. En la fibrogénesis patológica los miofibroblastos persisten en el tejido lesionado. En cuanto a la lesión vascular, afecta principalmente a la microcirculación y a las arteriolas, se observa una necrosis capilar con proliferación de la íntima arteriolar y fibrosis, que finalmente ocasionará la oclusión de los vasos dando lugar a fibrosis (108).

3.1.4 Clasificación

En la actualidad, la clasificación de la ES sigue siendo motivo de revisión y de investigación clínica (116). Sin duda, la situación ideal sería conseguir unos criterios de clasificación que fuesen superponibles a los criterios diagnósticos.

a) *Criterios de clasificación del colegio Americano de Reumatología (CAR) de 1980.*

El CAR desarrolló en 1980 los criterios preliminares para la clasificación de la ES (117) pero durante años son los que se han utilizado para diagnosticar la enfermedad. El objetivo de esta clasificación fue establecer unos criterios homogéneos para poder diagnosticar en los diferentes centros enfermos que reuniesen las mismas características y que inequívocamente estuviesen afectados de ES. Sin duda, la consecución de estos criterios supuso un avance muy importante en la definición de la enfermedad pero en los últimos años se ha considerado prioritario revisarlos por diferentes motivos. Primero porque un número no menospreciable de enfermos con ES limitada establecida o con el subtipo sin esclerosis cutánea no reúnen ni el criterio mayor (esclerosis proximal

a metacarpofalángicas) ni 2 de los criterios menores y por lo tanto quedan excluidos de los estudios. Segundo, porque no se puede realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad en pacientes con fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y autoanticuerpos positivos que requieren un control médico similar a la de los enfermos con ES ya establecida para detectar la evolución hacia ES. Tercero, porque no clasifican a los enfermos en diferentes grupos clínico-pronósticos.

Criterios de Clasificación de Esclerosis Sistémica (CAR 1980)

CRITERIO MAYOR

Esclerosis cutánea proximal.

CRITERIOS MENORES

- Esclerodactilia
- Cicatrices puntiformes en pulpejos de los dedos
- Fibrosis pulmonar bibasal

Se requiere el criterio mayor o dos o más menores para la clasificación

b) *Clasificación de la ES en subtipos cutáneos.*

Los diferentes criterios de clasificación de la ES que se han realizado a lo largo de las 3 últimas décadas han intentado identificar características clínicas e inmunológicas que ayuden a separar a los pacientes en diferentes subtipos con un perfil clínico-inmunológico semejante y un pronóstico similar. Todas las clasificaciones que se han realizado hasta el momento consideran como marcador principal y definitorio la extensión de la esclerosis cutánea. Johnson *et*

al (116) realizaron una revisión sistemática de todos los criterios de clasificación de la ES que se habían publicado desde 1966 hasta 2005. Revisaron un total de 14 propuestas de clasificación que dividían a los enfermos con ES entre 2 y 5 subtipos diferentes dependiendo de la diferente extensión de la esclerosis cutánea. Los autores evaluaron la sensibilidad, la validez y la fiabilidad de los criterios llegando a la conclusión de que la clasificación propuesta por LeRoy (118) era no sólo la más utilizada y referenciada sino también la que tenía una buena viabilidad, una aceptable validez y un buen valor predictivo.

En la clasificación de LeRoy los enfermos se dividen en 2 subtipos: ES cutánea limitada (lcSSc) y ES cutánea difusa (dcSSc) que se definen dependiendo de si la esclerosis cutánea está ausente o es distal a codos y rodillas, o tanto distal como proximal a codos y rodillas respectivamente. Además de la extensión de la esclerosis cutánea, los autores definen una serie de características clínicas, capilaroscópicas e inmunológicas que describen mejor los 2 subtipos. Así, la ES difusa se asocia a la presencia de: roces tendinosos, afecciones viscerales tempranas tales como crisis renal esclerodérmica (CRE), enfermedad intersticial pulmonar (EPI), gastrointestinal y miocárdica, mal pronóstico, pérdida capilar y anticuerpos antitopoisomerasa I. El subtipo de ES Limitada se caracteriza por: fenómeno de Raynaud de larga evolución, calcinosis, telangiectasias, buen pronóstico excepto los que presentan como complicación tardía HTAP, megacapilares y presencia de ACA.

Clasificación de la ES según criterios de LeRoy

ES	Limitada	Difusa
FR	Años	< 1 año
Afección cutánea	Distal a codos y rodillas, cara o ausente. Calcinosis. Telangiectasias.	Proximal y distal a codos y rodillas. Roces tendinosos.
Afección visceral	HTAP tardía	EPI temprana CRE GI difusa
ACA	70-80%	Excepcional
Antitopoisomerasa I	Raro	30%
Capilaroscopia	Megacapilares Escasa pérdida	Poca dilatación Importante pérdida

EPI: enfermedad pulmonar intersticial, CRE: Crisis Renal esclerodérmica, GI: gastrointestinal, HTAP: hipertensión pulmonar

En los últimos años se han puesto de manifiesto algunas limitaciones de la clasificación en 2 subtipos como son: la no inclusión de enfermos en fases iniciales de ES o pre-esclerodermia (fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y anticuerpos específicos de ES), el incluir dentro del subtipo ES limitada el subtipo esclerodermia *sine* esclerosis (119, 120), (por tener un pronóstico similar), lo que supone un infradiagnóstico de la entidad, y, por último, la variabilidad pronóstica dentro de cada uno de los 2 subtipos.

En la actualidad se considera que la clasificación más idónea de la ES es en 4 subtipos: ES limitada, ES difusa, sin esclerodermia y preesclerodermia que se definen por la extensión de la esclerosis cutánea y que se asocian a determinadas afecciones viscerales, capilaroscópicas e inmunológicas.

Clasificación en subtipos cutáneos de la ES

Esclerodermia cutánea limitada
<ul style="list-style-type: none">• <i>Fenómeno de Raynaud durante años, ocasionalmente décadas</i>• <i>Esclerosis limitada distal a codos y rodillas pudiendo afectarse cara y cuello.</i>• <i>Alteraciones capilaroscópicas: dilatación con escasa pérdida</i>• <i>Incidencia tardía de hipertensión arterial pulmonar, calcinosis, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias o enfermedad pulmonar intersticial difusa</i>• <i>Enfermedad renal muy rara</i>• <i>Anticuerpos anticentrómero (ACA) en el 70 a 80 %</i>
Esclerodermia cutánea difusa
<ul style="list-style-type: none">• <i>Fenómeno de Raynaud, menos de un año de evolución.</i>• <i>Esclerosis proximal a codos y rodillas. Presencia de roces tendinosos</i>• <i>Alteraciones capilaroscópicas: pérdida capilar</i>• <i>Incidencia precoz y significativa de enfermedad renal, EPI, gastrointestinal difusa y miocárdica. Desarrollo de HTAP.</i>• <i>Anticuerpos anti-topoisomerasa I o Scl-70 (30 %) y anti-RNA polimerasa-I, II o III (12 a 15 %)</i>
Esclerodermia sine esclerodermia
<ul style="list-style-type: none">• <i>Fenómeno de Raynaud o equivalentes (úlceras, alteraciones capilaroscópicas)</i>• <i>No esclerosis cutánea</i>• <i>AAN. Pueden estar presentes: anti-Scl-70, ACA, o anti-RNA polimerasa-I, II o III</i>• <i>Afecciones viscerales típicas de esclerodermia: hipomotilidad esofágica distal o intestinal, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca, crisis renal esclerodérmica.</i>
Pre-Esclerodermia
<ul style="list-style-type: none">• <i>Fenómeno de Raynaud</i>• <i>Alteraciones capilaroscópicas</i>• <i>Autoanticuerpos antinucleares (AANs) específicos (anti-topoisomerasa-I (Scl-70), anti-centrómero(ACA), anti-RNA polimerasa-I, II o III, U3 RNP, Pm-Scl, Th/To) o AANs positivos con patrón de inmunofluorescencia nucleolar.</i>

c) *Clasificación basada en la combinación de subtipos cutáneos y autoanticuerpos.*

Una de las limitaciones de la clasificación en subtipos cutáneos es la gran variabilidad de afecciones viscerales y de su gravedad en el mismo subtipo cutáneo. Así, enfermos con ES limitada pueden presentar EPI y en cambio pacientes con ES difusa no presentan afección visceral grave y pueden tener supervivencias mayores que los enfermos con ES limitada. Por este motivo existen propuestas de clasificación en las que se contempla la subclasificación dentro de cada grupo cutáneo en diferentes subtipos dependiendo del perfil inmunológico. Steen (74) propone una clasificación de la enfermedad en base a los 7 autoanticuerpos más específicos de ES y considera que con el término de ES se engloban como mínimo 7 enfermedades diferentes agrupadas en 2 grandes subtipos cutáneos y definidas por la presencia de un autoanticuerpo u otro. En el subtipo de ES Limitada realiza una subclasificación en 4 grupos inmunológicos dependiendo de la positividad de los siguientes anticuerpos: ACA, Th/To, Pm/Scl y U1 RNP y el subtipo con ES Difusa los clasifica según la positividad de: ATA, RNA polimerasa III o U3 RNP. Considera que los autoanticuerpos son los que marcan un pronóstico determinado ya que el comportamiento de diferentes afecciones viscerales, como puede ser la EPI, es diferente dependiendo del autoanticuerpo que el enfermo presente; así, el subtipo de enfermos con EPI asociada a la presencia de Pm-Scl tienen un pronóstico mucho más favorable que el subtipo con EPI asociado a la presencia de Ac antitopoisomerasa I. Sin duda, si se utiliza una clasificación combinada cutánea y serológica se gana en especificidad en la predicción del desarrollo de determinadas afecciones y de su gravedad.

d) *Clasificación de la ES en estadios iniciales.*

En el año 1996 el grupo de la Dra Carol Black (121) propuso incluir en la clasificación de ES un grupo de enfermos con fenómeno de Raynaud que presentaban alteraciones capilaroscópicas y/o anticuerpos antinucleares (ACA; ATA o patrón de IFI nucleolar) y que incluso habían presentado úlceras digitales. En el año 2001 LeRoy y Medsger (122) realizan una modificación de su clasificación para poder incluir los enfermos que presentan únicamente fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y anticuerpos específicos de ES porque consideraban que son enfermos que tienen una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad definida (sobre todo ES limitada y menos frecuentemente ES difusa). Los denominaron con el término de esclerodermia limitada, término que puede confundirse con el de esclerodermia cutánea limitada (habitualmente ES limitada) por lo que en estudios recientes se utiliza más el término de pre-esclerodermia o esclerodermia temprana o precoz (91, 123). A los enfermos con preesclerodermia se les descartaba afección visceral por la anamnesis. En nuestro centro, desde mitad de los años 90, a los enfermos con preesclerodermia se les han realizado las exploraciones complementarias (manometría esofágica, estudio de funcionalismo respiratorio con difusión de CO y ecocardiograma) para descartar afección visceral subclínica asociada a ES, tanto al inicio como anualmente. Además, han seguido controles periódicos por la posibilidad de evolución a ES definida. Con la realización de las exploraciones, en un grupo de enfermos evidenciábamos afección visceral incipiente (esfínter esofágico inferior discretamente hipotenso, alteraciones en la difusión de CO y/o disfunción diastólica) sin poder catalogarlos de ES definida. Este hecho fue confirmado por Valentini (123), en

su estudio el 42% de los enfermos con preesclerodermia tenían afecciones viscerales incipientes sugestivas de ES cuando se realizaban exploraciones específicas. Por lo tanto, para una mejor clasificación de la ES debemos subdividir el grupo con pre-esclerodermia en 2 subtipos: uno el de preesclerodermia o esclerodermia muy temprana en el que se incluyen enfermos con fenómeno de Raynaud con alteraciones capilaroscópicas y/o AAN a los que se les realizan las exploraciones adecuadas para descartar afección visceral temprana siendo todas negativas; y el segundo enfermos que reúnen los criterios de preesclerodermia pero en los que se detectan afecciones viscerales incipientes sin que se puedan diagnosticar de afecciones establecidas de ES y que pasan a denominarse ES temprana o precoz.

e) *Nuevos criterios de clasificación de ES ACR/EULAR.*

En el año 2013 la asociación americana de reumatología (ARA) y la europea (EULAR) publicaron unos nuevos criterios de clasificación de ES (124), ya que con los de 1980 la sensibilidad para detectar la ES temprana (pre-ES) y algunas formas de ES-I era baja. Los nuevos criterios valoran aspectos de tres de las características clínicas de la ES: fibrosis cutánea y/o de órganos internos, producción de ciertos autoanticuerpos y vasculopatía. Quedan incluidos también los criterios de la ARA de 1980 y los de 2001 de LeRoy y Medsger (117, 122). Uno de los criterios es suficiente por si mismo para que ser clasificado como ES, que es la esclerodactilia bilateral que se extiende proximalmente y sobrepasa las articulaciones metacarpofalángicas, que puntúa 9 puntos, que es la cifra necesaria para que un paciente sea clasificado como ES.

Criterios de clasificación de ES CAR/EULAR 2013

Ítem	Subítem	Puntuación
1. Esclerodactilia bilateral proximal		9
a articulaciones metacarpofalángicas (Criterio suficiente)	Dedos “en salchicha”	2
Esclerodactilia (Sólo la puntuación mayor)	Distal a metacarpofalángicas y proximal a interfalángica proximal	4
2. Lesiones en pulpejo de dedos (Sólo puntuación la mayor)	Úlceras digitales	2
	Cicatrices en pulpejos (“pitting”)	3
3. Telangiectasias		2
4. Capilaroscopia anormal		2
5. HTAP y/o EPID (Puntuación máxima 2)	HTAP	2
	EPID	2
6. Fenómeno de Raynaud		3
7. Auto-anticuerpos (Puntuación máxima 3)	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerasa I (Scl70)	3
	Anti-RNA polimerasa III	3

Los nuevos criterios superan la mayoría de las limitaciones que presentaban los criterios del 1980 en relación a la mejoría de la sensibilidad y de la especificidad y a una mayor inclusión de enfermos en estadios iniciales. En cuanto a la clasificación en subtipos clínicos tendremos que seguir utilizando la clasificación en subtipos cutáneos: esclerodermia limitada, esclerodermia difusa y sin esclerosis cutánea para la esclerodermia definida y para las fases iniciales: pre-esclerodermia (*very early scleroderma*) y esclerodermia inicial (*early scleroderma*).

3.1.5. Manifestaciones clínicas

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad se pueden subdividir en tres apartados, que serían los siguientes (125):

a) *Afección cutánea*: Caracterizada por engrosamiento y endurecimiento cutáneo, que puede ser precedido por edema y eritema. Generalmente las primeras zonas afectas son dedos, manos y cara. Entre otras manifestaciones cutáneas estaría el prurito, las úlceras digitales, el punteado en pulpejo de dedos, las telangiectasias y la calcinosis

b) *Afección vascular periférica*:

La manifestación característica más precoz es el fenómeno de Raynaud (FR), que en ocasiones puede ser prolongado y causar úlceras digitales y puede preceder en muchos años a otras manifestaciones de ES.

c) *Afección de órganos*:

Los más frecuentemente afectados son el tracto gastrointestinal, el sistema respiratorio, los riñones y el aparato cardiovascular.

c.1. *Afección gastrointestinal*

Está presente en mas del 90% de pacientes con ES, sin haberse encontrado diferencias significativas respecto a la prevalencia en la forma difusa y en la limitada, excepto una pequeña diferencia en la afección gástrica, a favor de la difusa (126). La afección esofágica es la más frecuente, con hipomotilidad e incompetencia del esfínter esofágico inferior (127), en la serie española estaba presente en el 71,2% de

pacientes con ES-d, en el 57,3% de ES-I y en el 44,9% de ES sine-sclerodermia (91). También se encuentra con frecuencia el llamado “estómago en sandía” o ectasias vasculares antrales gástricas (GAVE) que son causa frecuente de hemorragias digestivas y anemización. Otras manifestaciones son la alternancia de diarrea y estreñimiento, la malabsorción secundaria a sobrecrecimiento bacteriano, la incontinencia fecal, etc.

Aunque menos frecuente, también puede haber afección hepática, en forma de cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune o hiperplasia nodular regenerativa.

c.2. Enfermedad pulmonar

Presente en alguna de sus formas en más del 70% de SS. Las dos manifestaciones clínicas son a nivel del intersticio, pudiendo desembocar en una fibrosis pulmonar, y, como enfermedad pulmonar vascular en forma de hipertensión arterial pulmonar.

i. Enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Se define cuando se encuentra patrón intersticial en la TAC de alta resolución (TACAR).

La afección intersticial es mas frecuente en la ES-d (91,126). La sintomatología suele ser de instauración progresiva, con tos y disnea de esfuerzo y crepitantes en “velcro” basales. Para su diagnóstico es imprescindible la TACAR. Las pruebas de función respiratoria (PFR) pueden mostrar un patrón restrictivo con una

disminución de la difusión de monóxido de carbono. El anticuerpo anti-Scl70 se correlaciona con la aparición de EPI, y es más frecuente en la ES-d (128).

ii. Enfermedad pulmonar vascular.

La afección vascular pulmonar por ES ocasiona una hipertensión arterial pulmonar (HTAP) que se define como la presencia de una PAP media medida por cateterismo cardíaco derecho superior a 25 mm Hg, con PCP < 15 mm Hg y sin presencia de EPI o EPI leve-moderada (CVF>60% del valor esperado). Se trata de una complicación grave, y su diagnóstico y tratamiento precoz mejora el pronóstico (129). En el año 2014, el registro PHAROS (130) definió unos criterios de riesgo para el desarrollo de HTAP en pacientes con ES, PAPs >40 mm Hg, DLCO <55% o cociente CVF/DLCO>1.6, con lo que se consigue el diagnóstico en fases precoces y una mejoría de la supervivencia. Hay otros marcadores que predicen la aparición de HTAP pero no en fases tempranas, entre ellos, el que se trate de ES-I, postmenopausia, algunas formas de HLA (B35, DRw6, DRw52), anticuerpos anti-U3-RNP y anti-B23, y aumento de NT-proBNP (131). Asimismo, la disnea es un buen predictor de HAP en pacientes con ES (132). Para su sospecha es de gran utilidad la utilización de la ecocardiografía transtorácica, pero el diagnóstico debe confirmarse mediante cateterismo derecho. Su prevalencia es variable en las distintas series, en un estudio multicéntrico

español publicado en 2012 de 916 pacientes con ES la prevalencia fue del 21,8% en ES-d, del 16,2% en la ES-l y del 24,6% en la ES-sine esclerodermia(91). Dos estudios recientes han mostrado prevalencias de 19 y 13,6% respectivamente (133, 134).

c.3. Afección renal

Es frecuente en pacientes con ES aunque suele ser moderada, y es más frecuente en la forma difusa. La forma más grave es la crisis renal esclerodérmica (CRE), que es una microangiopatía trombótica renal, cuya incidencia ha ido disminuyendo en el tiempo.

Más frecuente que la CRE es la aparición de proteinuria, cierto grado de deterioro de la función renal, y/o hipertensión arterial (HTA) (135).

La CRE aparece prácticamente siempre en los primeros años de evolución de la enfermedad, pudiendo ser incluso la primera manifestación de la misma; es más frecuente en la forma difusa (7,8% vs 0,77%, $P < 0,0001$) (91); se caracteriza por insuficiencia renal aguda, aparición brusca de HTA con lesión de órganos diana y proteinuria sin llegar a ser de rango nefrótico; puede acompañarse de anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia cardíaca, encefalopatía hipertensiva incluso con crisis comiciales. El factor de riesgo más importante es la afección cutánea difusa, otro factor de riesgo de aparición de CRE es el uso de corticoesteroides, sobre todo a dosis

moderadas o altas (>15 mg/día de prednisona) (136). Existe una fuerte asociación entre la presencia de anticuerpos-antiRNA polimerasa III (POL3) y la CRE (74), hasta el 30% de pacientes con ES y este anticuerpo presentarán una CRE y de forma característica la evolución de la afección cutánea es rápidamente progresiva. La base del tratamiento es el inicio precoz de IECAs, a pesar de lo cual una proporción no despreciable de pacientes evolucionan a insuficiencia renal crónica, incluso con necesidad de hemodiálisis y trasplante renal.

c.4. Afección cardíaca

Las manifestaciones cardíacas de la ES son diversas y frecuentemente comportan un mal pronóstico. Puede afectarse el miocardio, las arterias coronarias, el pericardio y el sistema de conducción (137). La afección cardíaca puede ser primaria o secundaria a otras afecciones orgánicas de la ES, sobre todo a la HTAP. Su prevalencia está infravalorada ya que los síntomas y signos pueden ser larvados y además su detección depende de los métodos diagnósticos utilizados. Su prevalencia en el subtipo sine-esclerodermia es alta, sobre todo hay diferencia respecto a otros subtipos en la existencia de cardiopatía isquémica, en el registro español se encontró una prevalencia del 49,3% de afección cardíaca en la ES sine-esclerodermia (91).

La fibrosis miocárdica es característica, con una distribución parcheada por todo el miocardio de ambos ventrículos, se considera que es el resultado de un vasoespasmo recurrente de pequeños vasos que genera

un mecanismo de isquemia-reperfusión y que da lugar a un estado inflamatorio crónico.

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, en la esclerodermia se ha demostrado que los pacientes con ES tienen más aterosclerosis (138). En un estudio poblacional realizado en Gran Bretaña se demostró por primera vez que los pacientes con ES tienen mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), de ictus y de enfermedad vascular periférica (139). Recientemente se ha publicado un estudio poblacional realizado en British Columbia (Canadá) en pacientes con ES incidente y comparándolos con población general, los pacientes con ES tenían un incremento considerable del riesgo de IAM (OR 3,49) y de ictus (OR 2,35). El aumento de riesgo era máximo durante el primer año tras el diagnóstico, pero permanecía alto hasta 5 años tras el diagnóstico de ES, tanto para IAM como para ictus (140).

En los pacientes con ES es frecuente la existencia de disfunción ventricular, tanto sistólica como diastólica en ausencia de enfermedad coronaria. Puede ser el resultado de la fibrosis miocárdica, aunque también puede haber cierto grado de miocarditis, que explicaría la mejoría de la función ventricular tras aumentar el tratamiento inmunosupresor. La reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se hace más patente durante el esfuerzo y se puede objetivar mediante gammagrafía cardíaca en esfuerzo y en reposo. La ecocardiografía en pacientes con ES pone de manifiesto la existencia de disfunción diastólica con disminución de la relajación de VI que empeora

con el ejercicio (137). La introducción del doppler tisular en la ecocardiografía ha permitido aumentar la sensibilidad para la detección de la afección tanto de ventrículo izquierdo como de ventrículo derecho en pacientes con ES (141).

Aunque la afección pericárdica en la ES en estudios necrópsicos es frecuente, la enfermedad pericárdica sintomática es poco frecuente (5-16%) (137). Puede haber derrame pericárdico, en la mayoría de ocasiones moderado y asintomático, pero en ocasiones puede llegar a producir taponamiento cardíaco (142).

También es frecuente la aparición de arritmias en pacientes con ES, como consecuencia de fibrosis y/o isquemia del sistema de conducción. La afección cardíaca esclerodérmica con arritmias ventriculares incrementa mucho el riesgo de muerte súbita, por lo que en estos pacientes se aconseja la realización de un estudio electrofisiológico y la implantación de un desfibrilador automático (143).

3.1.6. Pronóstico, supervivencia y causas de mortalidad

La historia natural de la enfermedad puede variar desde ser relativamente indolente hasta una enfermedad rápidamente progresiva con alto riesgo de muerte. La morbimortalidad de la enfermedad puede estar condicionada por la afección de varios órganos o por la afección de un solo órgano, y dada la heterogeneidad de la enfermedad, en ocasiones su pronóstico es de difícil predicción.

La supervivencia de pacientes con ES ha ido aumentando a lo largo del tiempo. Ferri y cols. (144) publicaron en el año 2002 un estudio retrospectivo que incluía 1012 pacientes con ES, en el que compararon la supervivencia a 10 años de pacientes incluidos antes y después de 1985, y observaron diferencias significativas (60,6% vs 76,8%, $p < 0,0001$) entre ambos períodos.

Se han publicado múltiples estudios sobre supervivencia y factores de mal pronóstico en ES (88, 144, 145, 146), realizados en poblaciones de un único centro, pero también en años recientes se han publicado estudios de registros nacionales que aportan datos sobre la historia natural de la enfermedad en la vida real (144, 147, 148). Las diferencias reportadas respecto a supervivencia en las distintas series pueden ser debidas a varias causas, tanto metodológicas como clínicas. Estas marcadas diferencias son debidas, entre otras razones, a la diferente consideración que los estudios hacen del período de supervivencia. En algunos trabajos se calcula desde la fecha del diagnóstico, y en otros desde la fecha del inicio de la enfermedad, que en la mayoría de los casos, sobre todo en el subtipo de la ES limitada, es el FR, pero no todos los autores consideran el FR de referencia para el cálculo de la supervivencia, y realizan la estimación desde el primer síntoma diferente al FR. No sólo los motivos metodológicos y la diferencia en el año de realización del estudio de supervivencia justifican la gran variabilidad entre las cohortes estudiadas; también hay que tener en cuenta la diferente proporción de subtipos en cada serie, ya que, si predomina la ES-d la supervivencia es menor que si predomina la ES-l.

En el registro español (RESCLE), que engloba de forma retrospectiva una cohorte de pacientes españoles con ES, se analizó la supervivencia desde el

inicio de la enfermedad, las causas de muerte y los factores de riesgo asociados con la mortalidad en 879 pacientes (148). Se demostró una alta prevalencia de causas de muerte relacionadas con la enfermedad. El subtipo de ES-difusa, la edad avanzada al inicio de la enfermedad (>65 años), la EPI, la HTAP y la CRE demostraron ser factores independientes de mortalidad. En este estudio las causas de muerte fueron similares a las objetivadas en otros estudios (147, 149, 150). La afección pulmonar, tanto en forma de EPI como de HTAP, fue la primera causa de muerte; a diferencia de lo que se creía hace años, la HTAP también se evidenció en ES-d, en el registro español fue responsable del 22% de muertes de pacientes con ES-d. sin embargo, desde la introducción de fármacos IECAs la CRE ha disminuido como causa de mortalidad, el 8,7% de muertes fueron secundarias a CRE en el RESCLE. En cuanto a causas de muerte no directamente relacionadas con la ES, la mas frecuentemente identificada es la insuficiencia cardíaca, y en segundo lugar las neoplasias.

En el Registro español el tiempo medio de supervivencia fue de 46,4 (4,2) años y los porcentajes de supevivencia a 5, 10, 20 y 30 años tras el primer síntoma fueron de 96%, 93%, 83% y 73% respectivamente, sin encontrarse diferencias entre el subtipo de limitada y sine-esclerodermia, sin embargo la supervivencia en la ES-difusa fue menor. En esta serie las tasas de supervivencia fueron mejores que las halladas en otros estudios (150, 151, 152), probablemente por la inclusión de pacientes en estadios tempranos, y porque el 85% de pacientes se diagnosticaron a partir de 1990.

Hasta el momento se han definido como factores pronósticos de mortalidad:

- 1) Extensión cutánea: subtipo difusa, sobre todo con rápida progresión cutánea dentro del subgrupo antitopoisomerasa-I positivo;
- 2) Afectación orgánica: CVF<70%, presencia de HAP, desarrollo de crisis renal esclerodérmica, derrame pleural, arritmia clínicamente significativa en ECG, IMC < 18,5 Kg/m²;
- 3) Autoinmunidad: presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I (Scl-70), ausencia de ACA,
- 4) Epidemiológicos: edad al diagnóstico > 60 años, raza no-caucásica;
- 5) Genéticos: presencia de los alelos HLA-DRB*0802 y DQA1*0501;
- 6) Serológicos: VSG >15, Hb <12,5, la elevación en suero de KL-6, proteínas A y D, de surfactante pulmonar y homocisteína puede predecir la EPI; la elevación en suero de CD40L, NT-ProBNP, progenitores endoteliales circulantes (CD34+, CD62+, CD 45-, P1H12+), endotelina A y factor de Von Willebrand, predicen la aparición de HAP;
- 6) Capilaroscopia: la serie de Simeón et al. (146) describió entre otros factores pronósticos independientes, el patrón activo como factor de mal pronóstico.

En el trabajo realizado por Iriarte y cols. (Datos no publicados) se determinaron cinco factores pronósticos independientes de mortalidad: edad al diagnóstico \geq 65 años, subtipo ES-d, diagnóstico de EPI, diagnóstico de HAP y desarrollo de CRE. Los últimos cuatro han sido corroborados en la reciente publicación del Registro Español de Esclerodermia (RESCLE) como factores pronósticos independientes; en dicho estudio fue la edad al inicio de la enfermedad \geq 65 años, y no la edad al diagnóstico \geq 65 años, la variable que resultó factor pronóstico independiente (148).

Pocos trabajos comparan la mortalidad de pacientes con ES con la de la población general mediante los SMR (Standardized Mortality Ratios), el

SMR es el ratio entre la mortalidad observada en los pacientes con ES y la mortalidad esperada en la población de referencia ajustada por edad y sexo. Scussel-Lonzetti y cols. (145) publicaron en el año 2002 una serie de 309 pacientes canadienses con ES, en los que objetivaron unos SMR mayores en ES (2,69), tanto en limitada como en difusa, el mayor fue de 8,06 en mujeres con ES difusa.

En la serie noruega de Hoffman-Vold y cols. (153) el SMR observado en pacientes con ES fue de 2,03. Simeón y cols. (146) publicaron en el año 2003 una serie de 79 pacientes con ES, en los que encontraron como factores pronósticos independientes de mortalidad la edad mayor de 60 años, una CVF<70% y la existencia de CRE; la supervivencia a 5, 10 y 15 años fue del 71%, 64% y 62% respectivamente, y el índice estandarizado de mortalidad (SMR) respecto a la población catalana de 1990 fue de 4. En el año 2014 Rubio y cols. (154) realizaron un metanálisis en el que revisaron la evidencia publicada respecto a supervivencia en ES, en el que se incluyeron 17 estudios en los que se había calculado el SMR, siendo la media de 2,72 (IC 95% 1,93-3,83); estratificado por género, SMR de 3,62 (3,50-3,74) para el sexo masculino y de 2,29 (2,18-2,39) para el sexo femenino; estratificado por subtipos cutáneos la forma difusa presenta un SMR de 2,13 (2,04-2,23) y la limitada 2,06 (1,96-2,15); estratificado según grupos de edad al diagnóstico, un SMR 1,29 (1,26-1,33) para aquellos pacientes con edad igual o superior a 65 años al diagnóstico y un SMR 7,06 (6,71-7,41) para aquellos pacientes menores de 65 años al diagnóstico. Asimismo los autores observaron una tendencia a menor SMR en décadas recientes respecto a estudios mas

antiguos, sin llegar a alcanzar significación estadística, este hecho podría tener relación con el diagnóstico y tratamiento más tempranos de las complicaciones viscerales en los últimos años.

3.2 Esclerodermia y edad avanzada. (Anexo)

El envejecimiento es un proceso que convierte a las personas adultas sanas en ancianos frágiles y que conlleva una disminución de la reserva fisiológica de la mayoría de órganos y sistemas con la consiguiente vulnerabilidad de los mismos a diferentes enfermedades (155, 156, 157).

La edad es el principal factor de riesgo de cualquier enfermedad, incluyendo las enfermedades autoinmunes sistémicas, tal como se ha comentado con anterioridad.

El pronóstico y evolución de la ES depende básicamente del subtipo, la afección orgánica y la edad. Se han publicado algunos artículos en los que se intenta analizar las diferencias en cuanto a formas de presentación, clínica, pronóstico y tratamiento, entre pacientes con ES de edad avanzada y los más jóvenes, que muestran una falta de uniformidad en sus conclusiones. Esta disparidad en los resultados puede ser debida a varias causas, entre ellas el momento en que se incluyen a los pacientes para valorar el tiempo de evolución, ya que en ocasiones se incluyen desde el inicio de la enfermedad, que suele ser la aparición del fenómeno de Raynaud, y en otros estudios se incluyen desde el momento del diagnóstico de ES, cuando aparece algún

síntoma cutáneo diferente del FR o comienza alguna afección sistémica.

Ante el envejecimiento de la población, con el consiguiente incremento en el diagnóstico de enfermedades autoinmunes en pacientes de edad avanzada, la potencial relevancia de definir el pronóstico de la enfermedad y así poder plantear una adecuada estrategia diagnóstico-terapéutica, decidimos analizar las diferencias en supervivencia y características clínicas de pacientes diagnosticados de ES antes y después de los 65 años de edad controlados en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron (90).

3.2.1. Introducción

Aunque no hay estudios sobre la incidencia de ES en la población de edad avanzada, sí que hay estudios de prevalencia y de características clínicas de pacientes mayores con ES, así como algunos que analizan la supervivencia.

Derk y cols. (89) revisaron las historias clínicas de 769 pacientes con ES diagnosticados y en seguimiento durante 16 años, de los cuales 13 (1,7%) se diagnosticaron de la enfermedad con 75 años de edad o más. Los autores observaron tanto formas difusas como limitadas en este grupo de edad, y fue significativamente mayor la prevalencia de afección pulmonar entre los pacientes de edad avanzada. Asimismo la ES en pacientes añosos tenía peor pronóstico, con mayor mortalidad en los pacientes con más multimorbilidad.

El grupo europeo de esclerodermia (EUSTAR) dentro de la asociación europea de reumatología (EULAR), analizó los datos de las ES incluidas en su base de datos y comparó los pacientes con ES de inicio tardío, este subgrupo incluye a

los pacientes que han presentado los primeros síntomas, excepto FR, por encima de 75 años, con los pacientes de menos de 75 años al diagnóstico de la enfermedad. Se analizaron 8554 pacientes con ES, de los cuales 123 (1,44%) habían iniciado la enfermedad con 75 o más años. Los autores observaron que en los pacientes de edad avanzada había menos demora diagnóstica, era más prevalente el subtipo de ES-limitada y tenían más ACA, menor prevalencia de úlceras digitales, mayor porcentaje de pacientes con HTAP, con HTA, bloqueos cardíacos y disfunción diastólica de ventrículo izquierdo. La mortalidad era mayor en el grupo de edad avanzada, como es esperable, a pesar de que en este estudio no se calcularon los SMR. En los pacientes en los que la muerte se atribuyó a la enfermedad, el tiempo de supervivencia medio fue mayor en los pacientes mayores (158).

Basados en datos de los pacientes incluidos en el Registro Español de esclerodermia (RESCLE), Alba y cols. (159) realizaron un estudio con 1037 pacientes con ES para determinar si la edad al inicio de la enfermedad influía en las características clínicas y el pronóstico. Se definió la edad de inicio como la edad a la que el paciente refería el primer síntoma, que en la mayoría de casos fue el FR, y la edad al diagnóstico de la enfermedad como la edad a la que el paciente cumplía los criterios de la ACR o los de LeRoy-Medsger. Se consideraron cuatro subtipos de ES: pre-ES (FR \pm alteraciones capilaroscópicas \pm autoanticuerpos), ES-limitada, ES-difusa y ES-sine esclerodermia. Los autores dividieron la muestra en tres subgrupos en función de la edad de inicio de la enfermedad: inicio temprano (\leq 30 años), inicio habitual o standard (31-59 años), e inicio tardío (\geq 60 años). En el subgrupo de inicio por encima de 60 años hubo mayor prevalencia de ES-l, menor

frecuencia de úlceras digitales, y más alteraciones de la conducción cardíaca así como mayor prevalencia de HTA, y de ACA; también fue mas prevalente en este subgrupo la HAP estimada mediante ecocardiografía, aunque esta diferencia no se pudo confirmar en el escaso número de pacientes sometidos a cateterismo derecho. Al igual que otros autores, el grupo español también constató que los pacientes de edad avanzada se diagnosticaban mas rápidamente, tenían menos demora diagnóstica, que los mas jóvenes. Finalmente, en este estudio también se confirmó la mayor mortalidad de los pacientes con ES comparados con la población de igual edad y sexo, aunque las diferencias fueron menores respecto a la población general en el subgrupo de edad avanzada, el SMR de la cohorte completa fue de 3,80 (95%IC; 3,18-4,43), siendo el SMR mas alto en el subgrupo de inicio temprano (SMR 26,22; IC95%, 14,43-38,01), seguido por el SMR en pacientes de edad intermedia (31-59 años) (SMR 13,32; IC95%, 10,55-16,08), y el menor SMR correspondía a los pacientes de edad avanzada (SMR 1,78; IC95%, 1,17-2,39).

3.2.2. Hipótesis y objetivos

Hipótesis:

En pacientes con ES la edad al diagnóstico marca una serie de diferencias clínicas, así como diferencias respecto a pronóstico.

Objetivos:

1. Analizar las características clínicas de una serie de pacientes diagnosticados de ES a la edad de 65 años o mas en nuestro centro y valorar las diferencias con pacientes diagnosticados a una edad menor de 65 años.
2. Analizar las diferencias entre ambos subgrupos respecto a la presentación clínica de la enfermedad.
3. Analizar las diferencias entre ambos subgrupos en cuanto a supervivencia.
4. Analizar la influencia de la edad en la mortalidad de ambos subgrupos y compararla con la de la población general.

3.2.3 Pacientes y método

a) *Revisión de historias clínicas.*

Se revisó la historia clínica de 319 pacientes diagnosticados de esclerodermia entre 1976 y 2007 y seguidos en nuestra unidad. El inicio de la enfermedad se consideró la fecha de aparición de la primera manifestación clínica (principalmente el fenómeno de Raynaud), y para la fecha de diagnóstico se consideró aquella fecha en que se cumplían los criterios de clasificación de LeRoy (118). Se recogieron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, edad al inicio de la clínica y al diagnóstico, edad en el momento del fallecimiento. Se completó un protocolo clínico estandarizado para cada paciente para valorar las afecciones viscerales (afección pulmonar, cardíaca, digestiva y renal), cutáneas, osteoarticulares, así como las alteraciones inmunológicas y el subtipo de ES. También se registró el tiempo entre el diagnóstico de ES y cada una de las manifestaciones de la enfermedad, así como las causas de morbi-mortalidad.

b) *Protocolo de estudio diagnóstico de manifestaciones clínicas.*

b.1. Afección cutánea.

Se consideraron cuatro subtipos cutáneos, siguiendo la clasificación de LeRoy modificada (2001) (122) : ES difusa (ES-d), que incluye a pacientes con esclerosis distal y proximal a codos y rodillas; ES limitada (ES-l), que incluye a pacientes con esclerosis distal a codos y rodillas, incluyendo cara

y cuello; ES *sine escleroderma*, que incluye pacientes con afección visceral característica de ES (HAP, EPID, afección gastrointestinal...) sin esclerosis sistémica, con alteraciones vasculares (FR o equivalentes) y con AAN; pre-esclerodermia, FR con alteraciones inmunológicas (Ac específicos de ES o AAN con patrón nucleolar en la IFI) y alteraciones capilaroscópicas compatibles con E, pero sin afección cutánea ni visceral característica. Otras alteraciones vasculares cutáneas recogidas fueron úlceras digitales, Fenómeno de Raynaud y telangiectasias.

b.2. Afección digestiva.

Se definió la afección digestiva como hipomotilidad de los dos tercios distales del esófago, y/o disminución del peristaltismo confirmada por manometría o estudio video-radiológico; hipomotilidad gástrica o detección de ectasia vascular antral; y/o disminución del peristaltismo intestinal dando lugar a malabsorción y sobrecrecimiento bacteriano, con o sin diarrea, se realizó un test del aliento cuando se detectaron dichas alteraciones.

b.3. Afección pulmonar.

Se consideró afección pulmonar característica de ES a la aparición de HAP y/o EPID.

Se consideró HP como una presión sistólica de arteria pulmonar (PAPs) >40 mmHg estimada por ecocardiografía doppler o una presión media de

arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho.

Se definió EPI en aquellos pacientes que presentaban : (i) patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias, (ii) evidencia radiológica de patrón intersticial en TC torácico o radiología convencional de tórax.

b.4. Afección cardíaca.

Se consideró la existencia de afección cardíaca ante la presencia de uno o mas de los siguientes: sintomatología clínica compatible con cardiopatía con o sin alteraciones en exploraciones complementarias; defectos de perfusión en la gammagrafía con Talio reversibles tras un estímulo frío, alteraciones en ecocardiografía-Doppler (FEVI < 50%), alteraciones electrocardiográficas, o FEVI < 40% mediante ventriculografía isotópica, siempre que estos hallazgos no estén justificados por otra patología.

b.5. Afección renal.

Se consideró afección renal secundaria a la ES ante la presencia de: (i) elevación sérica de creatinina, (ii) alteración en la analítica urinaria (hematuria, proteinuria > 500 mg/24h) sin otra causa evidente justificable, o (iii) desarrollo de CRE de acuerdo con los criterios de Traub et al. (160).

b.6. Afección osteoarticular.

Incluye diagnóstico de artralgiyas, artritis, miopatía inflamatoria y no inflamatoria, roces tendinosos, calcinosis y osteolisis evidenciada mediante radiología. Esta variable se ha contemplado a nivel descriptivo, pero dado que según la literatura no tiene implicaciones pronósticas no se ha incluido en el estudio de supervivencia.

b.7. Síndrome seco.

Se consideró cuando el paciente refería síntomas subjetivos de xeroftalmia y/o xerostomía.

c) *Parámetros analíticos*

Se determinaron parámetros hematológicos y bioquímicos generales. El estudio inmunológico incluyó la determinación de anticuerpos antinucleares (AAN) mediante inmunofluorescencia indirecta utilizando como sustrato celular la línea Hep-2. Los anticuerpos antitopoisomerasa I (anti-Scl-70) y los anticuerpos-anticentromero (ACA) se detectaron por inmunoblotting. También se determinaron antiRNP y antiPM-Scl, así como anti-Ro, anti-La, anti-cardiolipina, anti-RNP y factor reumatoide.

d) Patrones capilaroscópicos

Se llevó a cabo un estudio capilaroscópico utilizando un estereomicroscopio Wild M3 con luz fría Intralux 5000 Volpi. Se estudiaron del segundo al quinto dedo de ambas manos. Se recogió de forma cualitativa, alteraciones como: aumento de tamaño capilar (dilataciones, megacapilares), pérdida capilar, presencia de tortuosidades, ramificaciones y/o hemorragias. Según dichas alteraciones, y basándose en la obra de Maricq et al. (161) se clasificó a los pacientes en dos patrones capilaroscópicos; un Patrón Activo caracterizado por la pérdida capilar y la presencia de hemorragias, y un Patrón Lento en que predominan las dilataciones y megacapilares, con escasa pérdida capilar.

e) Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 15.0 para Windows.

Los resultados de variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (DE), y los de las variables categóricas como porcentajes.

Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fischer.

Para analizar las diferencias en las variables continuas entre subgrupos se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney.

Para realizar las curvas de supervivencia se aplicó el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en supervivencia entre ambos subgrupos (mayores vs. jóvenes) se analizaron mediante el test de Mantel-Cox).

La significación estadística se definió como $p \leq 0,05$.

Para estimar los ratios estandarizados de mortalidad (SMR) y los intervalos de confianza (IC) al 95% para personas-años de riesgo se utilizaron los datos de mortalidad de la población catalana del año 2006 y se utilizó el programa PAMCOMP 1.41 (162).

3.2.4 Resultados

De los 319 pacientes con ES evaluados, 67(21%) tenían 65 años o mas en el momento del diagnóstico.

a) Análisis descriptivo

En el subgrupo de pacientes mayores la edad media fue de 71,7 años (65-98). Sesenta y una pacientes (91%) eran mujeres y 6 (9%) hombres.

La clasificación por subtipos de ES se recoge en la Tabla 1.

El fenómeno de Raynaud (FR) fue el primer síntoma en 64 (95.5%) pacientes. El tiempo medio entre el inicio del FR y el diagnóstico de ES fue de 10,7 años (12,6; -0,34 a 56,5).

En cuanto a la afección cutánea y vascular periférica, 27 (40,3%) de los pacientes mayores de 65 años tenían úlceras isquémicas en el pulpejo de dedos, 50 (74,6%) tenían telangiectasias y 9 (13,4%) calcinosis.

La afección orgánica extracutánea está referida en la Tabla 2. En los pacientes de edad avanzada la afección extracutánea más frecuente fue la pulmonar, que se objetivó en 58 (86,6%) pacientes, de los cuales 43 (64,2%) habían desarrollado una EPI y 19 (28,4%) tenían HAP. En segundo lugar de frecuencia se encontraron las alteraciones cardíacas, presentes en 47 (70,1%) de los pacientes mayores de 65 años. Asimismo fueron frecuentes la afección gastrointestinal (67,2%) y la musculoesquelética (59,7%).

Respecto al patrón encontrado en la capilaroscopia, 42 (75%) de los pacientes \geq 65 años tenían un patrón lento, 9 (16,1%) un patrón activo y 5 (8,9%) un patrón inespecífico.

Veinticuatro (35.8%) de los pacientes fallecieron durante el seguimiento. Las causas de los fallecimientos fueron las siguientes:

- Insuficiencia cardíaca en 9 pacientes.
- Afección pulmonar por la ES en 8 pacientes, HAP en 5, EPI en 2 y en 1 paciente HAP + EPI.
- Afección renal en 2 casos.
- Cardiopatía isquémica en un paciente.
- Enfermedad neoplásica en un paciente.

b) Estudio comparativo de las características clínicoepidemiológicas, subgrupo mayores vs. jóvenes

Cuando se analizaron los subtipos de ES, la forma limitada fue más frecuente en los pacientes de edad avanzada (74,6% vs. 54%), y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos de edad (Tabla 1.) (Fig. 1).

El FR se encontró en el 98,5% de pacientes ≥ 65 años y en el 90,5% de los < 65 años ($p=0,037$).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos subgrupos en el tiempo entre la aparición de la primera manifestación y el diagnóstico de la enfermedad.

El tiempo medio de seguimiento fue de 13,2 (13,1) años en los pacientes mayores y de 17,7 (12,3) en los más jóvenes (p NS.).

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos en cuanto a las manifestaciones cutáneovasculares (telangiectasias, calcinosis, úlceras en pulpejo de dedos).

Respecto a las afecciones extracutáneas (Tabla 2), se hallaron diferencias entre pacientes mayores y jóvenes en:

- la afección esofágica (43,3% vs. 57,5%; $p= 0,040$);
- la afección pulmonar (86,6% vs. 73,8%; $p= 0,034$), tanto en la enfermedad intersticial como en la HP;
- la afección cardíaca (70,1% vs. 49,6%; $p= 0,004$);

- la presencia de síndrome seco (37,3% vs. 20,6%;
 $p=0,006$);

La presión media sistólica de arteria pulmonar (PAPs) fue de 53,5 (24,4) mm Hg en ≥ 65 años y de 42,6 (20,4) mm Hg en < 65 años ($p=0,002$). También se encontró diferencia respecto a la EPI, pero cuando se analizó la capacidad vital forzada (CVF) y se dividió en $\leq 70\%$ y $> 70\%$, no se encontraron diferencias entre mayores y jóvenes, CVF $\leq 70\%$ en 52 (25,9%) pacientes < 65 años y en 21 (38,2%) pacientes ≥ 65 años.

Cuando se analizó el tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y las diferentes afecciones sistémicas se encontró que éste era menor en los pacientes mayores (Tabla 3) (Fig. 2). También se analizó si había diferencias entre ambos grupos de edad respecto a la aparición de manifestaciones sistémicas en los 6 primeros meses tras el diagnóstico de la ES, y se encontraron las siguientes diferencias:

- La EPI aparecía mas precozmente (en los primeros 6 meses) en pacientes mayores; 15 (22,4%) pacientes ≥ 65 años vs. 17 (6,7%) en < 65 años ($p=0,001$).
- Era mas frecuente la aparición de HAP en los primeros seis meses tras el diagnóstico en los pacientes mayores, 13,4% vs. 3,2% ($p=0,003$).
- En los primeros 6 meses tras el diagnóstico, 24 (35,8%) pacientes ≥ 65 años y 37 (14,7%) pacientes < 65 años presentaron alguna manifestación cardíaca ($p<0,005$).

En cuanto a la presencia de autoanticuerpos, AAN, anticentromero, y anti-Scl70, no se objetivaron diferencias significativas entre ambos subgrupos (Tabla 4); aunque se observa una diferencia no significativa respecto a la presencia de anti-Scl-70 (anti-topoisomerasal), que se encontró en 6 (10,2%) pacientes \geq 65 años y en 49 (21,3%) de los menores de 65 años ($p= 0,062$).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos subgrupos de edad en cuanto al patrón capilaroscópico.

c) Estudio comparativo de la mortalidad, causas de muerte y supervivencia entre pacientes \geq 65 años y $<$ 65 años.

La mortalidad durante el período de seguimiento fue diferente en los dos subgrupos de edad, 35,8% vs. 19% ($p= 0,005$); también se encontraron diferencias respecto a las causas de muerte ($p= 0,001$).

La supervivencia media del total de la serie (319 pacientes) fue de 26,5 años. Se encontraron diferencias significativas en la supervivencia media entre ambos subgrupos de edad, 12,3 años en los \geq 65 años y 35,6 años en los $<$ 65 años ($p < 0,005$), lo que da lugar a una clara diferencia en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (Fig. 3.). En la tabla 5 se describe la supervivencia acumulada a 5,10,15 y 20 años. A los 5 años del diagnóstico de ES la supervivencia fue del 80% en los pacientes mayores vs. 92% en los más jóvenes; a los 10 años fue del 64% y 85% respectivamente; a los 15 años del 42% y 77% respectivamente; y a los 20 años del diagnóstico la supervivencia fue del 42% en los pacientes de mas de 65 años y del 68% en los de menos de 65 años.

El ratio estandarizado de mortalidad (SMR) del total de la cohorte de pacientes con ES analizada comparada con la población catalana de igual sexo y edad fue de 1,9 (IC 95%; 1,5-2,3) (Tabla 6.). Cuando se calculó el SMR dividiendo por grupos de edad al diagnóstico de la enfermedad se observó que fue de 2,6 (IC 95%; 1,9-3,5) en los pacientes < 65 años, y de 1,2 (IC 95%, 0,8-1,7) en los ≥ 65 años. Cuando se dividió la cohorte por sexos sólo se encontró un SMR mayor al de la población general en mujeres. En cuanto al SMR según los subtipos de ES se objetivaron SMR mayores tanto en el subtipo de ES-I, 1,7 (IC 95%, 1,2-2,2), como en el de ES-d, que fue de 6,5 (IC 95%, 4,1-9,8) (Tabla 6).

3.2.5 Discusión

En nuestra serie de pacientes con esclerodermia, 319 pacientes diagnosticados de ES y seguidos en la Unidad de enfermedades Autoinmunes sistémicas del Hospital Vall d'Hebron, un 21% de pacientes tenían 65 años o mas en el momento del diagnóstico.

a) Epidemiología.

La incidencia real de la ES en pacientes de edad avanzada es desconocida, y no se dispone prácticamente de datos en la literatura, sólo encontramos una publicación que hace referencia a la incidencia en pacientes ancianos, el autor revisa 15 casos de ES diagnosticados por un geriatra durante 11 años, que representan una incidencia de 1/1000 pacientes ancianos, y concluye que la incidencia podría ser mayor dado que la enfermedad en pacientes ancianos

esta infradiagnosticada ya que los cambios cutáneos en algunos casos podrían confundirse con los cambios propios del envejecimiento, y además la evolución puede ser mas benigna en pacientes mayores, por el predominio de ES limitada (163).

La prevalencia de la ES en pacientes mayores es muy diferente en las distintas series publicadas, así, Medsger en 1971 refirió que el 14% de sus pacientes con ES fueron diagnosticados con 65 años o más (164); en 1997 Laing publicó un estudio de mujeres con ES en el que el 2,7% eran diagnosticadas con 75 años o más (165); en 2006 Derk describió una prevalencia del 1,7% de ES por encima de los 75 años de edad. Si se analizan estudios más recientes; la prevalencia de ES en edad avanzada en la serie de la base de datos del EUSTAR fue del 1,44% (≥ 75 años) (158); en el estudio multicéntrico español realizado con la base de datos del RESCLE con 1037 pacientes diagnosticados de ES, el 18% de pacientes tenían 60 años o mas en el momento de inicio de la enfermedad (159). Aunque los datos del registro español de esclerodermia respecto a prevalencia en edad avanzada son similares a los obtenidos en nuestro estudio, es importante destacar que el criterio de inclusión fue diferente, en nuestro caso se incluyeron pacientes diagnosticados de ES por encima de los 65 años de edad, y en la serie del registro español se incluyeron pacientes con ES en los que el primer síntoma apareció por encima de los 60 años de edad.

Se ha referido en la literatura que la mayor prevalencia de ES en mujeres, con ratios de hasta 14:1, no es tan notable cuando se analizan series de pacientes de edad avanzada (164, 166), sin embargo este hecho no se observa en

nuestra serie, en la que se mantiene un ratio mujer: hombre de 9:1 en el subgrupo de pacientes mayores, al igual que en otras cohortes (159).

b) Primera manifestación.

En la gran mayoría de casos la primera manifestación de la enfermedad es el FR, en nuestros pacientes el FR fue la primera manifestación en el 98,5% de pacientes diagnosticados por encima de 65 años y en el 90,5% de pacientes diagnosticados de ES con menos de 65 años de edad. En la serie del EUSTAR en la que comparan pacientes mayores de 75 años con menores de 75 en el momento de la aparición del primer síntoma no-FR, el porcentaje de FR como primera manifestación fue del 92,6% y 95,2% respectivamente (158). En el trabajo de Alba y cols.(159), el FR como primera manifestación estaba presente en el 88% de pacientes menores de 30 años al inicio de la enfermedad, en el 84% de pacientes entre 31 y 59 años, y, en el 78% de pacientes con 60 años o más al inicio de la enfermedad. Aunque en todos los casos las diferencias no son significativas, sí destaca en nuestros pacientes de edad avanzada la alta prevalencia del FR como primera manifestación de la ES, hecho que puede justificarse por el predominio de ES limitada en los pacientes de mayor edad.

c) Subtipos de ES.

En cuanto a los subtipos clínicos de ES, en nuestro estudio sí encontramos diferencias significativas relacionadas con la edad en el momento del diagnóstico. En nuestra cohorte la forma limitada es más frecuente en

pacientes de edad avanzada. Esta observación ha sido corroborada por otros autores; Hügle y cols. en la serie del EULAR (158) encontraron que la frecuencia de ES-I en pacientes de mas de 75 años era significativamente mayor que en los de menos de 75 años (74,1 vs 58,2%); y, Alba y cols. en la serie del RESCLE (167) también describieron una mayor prevalencia de ES limitada en los pacientes de mas de 60 años (67,5% en ≥ 60 años, 60,5% en pacientes entre 31 y 59 años, y 51,3% en los < 30 años). Aunque esta diferencia no se había podido objetivar en estudios previos, probablemente era debido a que se trataba de series pequeñas (89).

d) Manifestaciones cutáneas y vasculares periféricas.

En nuestra serie, el 40% de pacientes mayores tenían, o habían tenido, lesiones isquémicas en el pulpejo de dedos, no se halló diferencia significativa respecto a los pacientes de menor edad, así como tampoco hubieron diferencias en cuanto a presencia de telangiectasias ni de calcinosis. En diversos trabajos que comparan pacientes de edad avanzada con más jóvenes se ha descrito menor prevalencia de úlceras digitales en los mayores. Se ha sugerido que este hecho podría estar en relación con un curso mas benigno de la enfermedad en los pacientes de edad avanzada y con la mayor prevalencia de la forma limitada, ya que la afección cutánea difusa es un factor de riesgo independiente para la aparición de úlceras digitales. Otros factores podrían estar relacionados con el propio envejecimiento, la inmunosenescencia, los cambios en la microcirculación cutánea propios del envejecimiento, la evitación del frio por los pacientes mayores, así como con los tratamientos que estos

pacientes reciben por su multimorbilidad, como antiagregantes y antagonistas del calcio.

e) Manifestaciones extracutáneas.

Las manifestaciones orgánicas o viscerales de la ES fueron diferentes en algunos aspectos en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años.

Respecto a la afección pulmonar las diferencias fueron significativas, con mayor prevalencia en pacientes mayores, tanto de EPI como de HAP. La mayor prevalencia de afección pulmonar en pacientes de edad avanzada con ES ha sido descrita por otros autores (89, 126, 168), aunque no se pudo evidenciar en el trabajo del RESCLE que compara tres subgrupos de edad (167).

Es bien conocida la asociación de la forma limitada de ES con la HAP, aunque también se ha demostrado que no es infrecuente en formas difusas. La mayor prevalencia de HAP en pacientes de edad avanzada observada en nuestro estudio podría estar asociada a la mayor frecuencia de ES-I en este subgrupo de edad. En el año 2003 Schachna y cols.(168) publicaron una serie de 709 pacientes con ES y los subdividían en dos subgrupos, con y sin HTAP, y observaron que la mayor edad al inicio de la enfermedad era un factor de riesgo para la aparición de HAP, con un incremento aproximado del 50% por cada 10 años mas de edad; además, al comparar los pacientes mayores de 60 años al inicio de la enfermedad con los menores, el riesgo de presentar HAP era 2 veces mayor en los de ≥ 60 años, incluso cuando se ajustaba por sexo y edad.

Se ha especulado con otros mecanismos asociados al propio envejecimiento que podrían aumentar la prevalencia de HAP en pacientes mayores con ES. Al igual que en el caso de la HTA sistémica, el envejecimiento disminuye la distensibilidad vascular con una mayor rigidez e incremento de las presiones, disminuye la liberación endotelial de óxido nítrico, con un aumento de la vasoconstricción, y se reduce la relajación endotelial dependiente de acetilcolina. Otro mecanismo implicado sería la excesiva generación de radicales libres derivados de oxígeno y el mayor defecto de los mecanismos de reparación endotelial in vivo con la edad. Por último la inmunosenescencia produciría proliferación de células T aberrantes con un incremento en la producción de autoanticuerpos. Todos estos cambios unidos a los mecanismos fisiopatológicos propios de la ES dan lugar a una mayor susceptibilidad a la aparición de HTAP en pacientes de edad avanzada con ES. Por tanto, además del predominio de ES limitada, la edad por sí misma supone un factor de riesgo de desarrollo de HP (168).

En cuanto a la EPI, en nuestro estudio también encontramos diferencias significativas en cuanto a su prevalencia entre ambos grupos de edad (64,2% en mayores vs 42,9% en < 65 años). Este hecho no ha sido demostrado por otros autores (158, 167).

Respecto a la afección del tracto gastrointestinal, en nuestros pacientes la afección esofágica fue mas frecuente en pacientes de menor edad, tal como se refiere en otros trabajos, como los de Hügler y Alba (158, 167). En el 43% de pacientes se objetivó patología esofágica asociada a ES, dicha disfunción añadida a los trastornos de motilidad esofágica presentes en algunos pacientes de edad avanzada puede provocar el incremento notable de síntomas de reflujo

gastroesofágico y/o disfagia, que a su vez aumentan la probabilidad de microaspiraciones bronquiales de repetición con el consiguiente deterioro de la capacidad pulmonar. Cuando se analizó globalmente la afección gastrointestinal no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de edad, así como tampoco las hallaron otros autores que analizaron diferentes subgrupos de edad (89, 158, 167).

La afección cardíaca en nuestra serie fue más frecuente que la descrita por otros autores, y resultó más frecuente, con diferencias muy significativas, en el subgrupo de pacientes de edad avanzada; sobre todo a expensas de la mayor prevalencia de alteraciones de la conducción cardíaca en pacientes mayores. Como ya se ha comentado las alteraciones de la conducción pueden ser consecuencia de la fibrosis y de la isquemia del sistema de conducción cardíaca que se producen en la ES, aunque a esto hay que añadir los cambios propios del envejecimiento a nivel cardíaco, así como otras patologías, como la cardiopatía isquémica y miocardiopatías de otro origen, mas prevalentes en pacientes de edad avanzada (169, 170). Como ya se ha comentado, la afección cardíaca en la ES incluye un amplio espectro de entidades clínicas, desde trastornos asintomáticos hasta otros con gran morbimortalidad. Clásicamente la enfermedad cardíaca esclerodérmica se había asociado a la ES difusa, pero cada vez es más evidente que también se asocia a la forma limitada. El reconocimiento de este hecho ha venido facilitado por el extenso uso de las técnicas no invasivas de imagen, principalmente ecocardiografía y RMN, que permiten identificar las alteraciones cardíacas incluso antes de que aparezca sintomatología. La característica de la enfermedad miocárdica asociada a ES es la fibrosis miocárdica parcheada, a diferencia de la fibrosis

secundaria a enfermedad isquémica, la de la ES no sigue la distribución regional de las arterias coronarias. La fibrosis miocárdica da lugar a disfunción diastólica, que es el hecho característico del corazón de la esclerodermia, además no se limita al ventrículo izquierdo, sino que también hay disfunción diastólica del ventrículo derecho, que se correlaciona con la HAP y con la disfunción del ventrículo derecho. La enfermedad vascular asociada a la ES afecta a arterias pequeñas y arteriolas más que a las arterias coronarias epicárdicas, de forma que los pacientes con ES pueden tener ágor o IAM sin lesiones coronarias evidentes en el cateterismo cardíaco (171).

No encontramos diferencias en cuanto a la afección renal por ES entre los dos grupos de edad, la CRE fue muy poco frecuente, sólo se diagnosticó en el 4,4% del total de pacientes, y concretamente en el subgrupo de pacientes de edad avanzada sólo un paciente presentó una CRE. Al igual que en otros trabajos, no se evidenciaron diferencias respecto a la prevalencia de afección renal entre ambos subgrupos de edad (89, 158, 167). Esta baja incidencia de CRE en pacientes de edad avanzada se debe en parte a la menor prevalencia de ES difusa en pacientes mayores, y probablemente también se justifique por la amplia utilización en este grupo de edad de diferentes tipos de vasodilatadores por la mayor multimorbilidad (HTA, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica) en pacientes de edad avanzada.

El síndrome seco en nuestros pacientes mayores fue mas frecuente que en los mas jóvenes, a diferencia de otros trabajos que no han observado diferencias asociadas a la edad respecto a la presencia de síndrome seco (167). Este hecho también se ha objetivado en la población general, con el envejecimiento

se produce un síndrome seco secundario a atrofia glandular y a falta de hidratación (170).

En los pacientes de edad avanzada las manifestaciones sistémicas eran más precoces que en los más jóvenes. Las diferencias fueron muy significativas en cuanto a la aparición de la afección pulmonar y la afección cardíaca en los primeros seis meses tras el diagnóstico de la enfermedad. Hasta la fecha este hallazgo no ha sido descrito por otros autores que han comparado diferentes grupos de edad. Podría pensarse que este diagnóstico precoz de afecciones extracutáneas en pacientes mayores con ES es debido al diagnóstico más tardío de la ES en este grupo de edad, pero como ya se ha comentado el retraso diagnóstico en nuestros pacientes de edad avanzada no fue mayor que en pacientes jóvenes. Por ello creemos que realmente las afecciones orgánicas son más precoces en los pacientes de edad avanzada, y que debería intensificarse el control de estos pacientes en los primeros meses tras el diagnóstico de la ES para poder realizar una detección precoz de las complicaciones graves, y así iniciar el tratamiento adecuado para intentar mejorar el pronóstico.

Además, en los pacientes mayores la ES frecuentemente era diagnosticada a raíz de la aparición de una manifestación extracutánea. Esto podría explicar el menor tiempo entre la aparición del FR y el diagnóstico de ES hallado en nuestra serie de pacientes de edad avanzada con ES a pesar de la mayor proporción de ES-I.

El diagnóstico más precoz de la enfermedad en grupos de pacientes de edad avanzada también ha sido observado por otros autores (167, 172). Además de

la aparición de afecciones sistémicas precozmente, en especial la pulmonar y la cardíaca, que pueden llevar a un diagnóstico temprano de la enfermedad, probablemente puede influir que los pacientes de edad avanzada, dada su multimorbilidad, siguen controles médicos frecuentes, en los que se pueden detectar dichas alteraciones.

f) Alteraciones inmunológicas.

Respecto a las alteraciones inmunológicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos subgrupos de edad, aunque el anticuerpo anti-topoisomerasa I (Ac anti-Scl 70) se halló con menor frecuencia en pacientes mayores, este hecho está relacionado con la mayor prevalencia de la forma limitada en este grupo de edad. En otros trabajos ya mencionados en los que se comparan subgrupos de edad, sí se encontraron algunas diferencias, así en el registro del EUSTAR (158) los ACA fueron mas frecuentes en pacientes \geq de 75 años y los anti-Scl 70 fueron mas frecuentes en los pacientes $<$ de 75 años; en el registro español no se encontraron diferencias respecto a los anti-Scl 70, pero si respecto a los ACA, que fueron mas frecuentes en los pacientes mayores (167).

g) Supervivencia y mortalidad.

Los datos sobre supervivencia en ES pueden diferir según el momento desde el que se estime la supervivencia, desde el momento de inicio de la enfermedad (en la mayoría de ocasiones el FR), o desde el momento del

diagnóstico de la ES. Nosotros, al igual que otros autores (144, 145, 158), hicimos el cálculo desde el momento del diagnóstico de la enfermedad, para evitar el sesgo de error en definir con certeza el inicio del primer síntoma, que puede ser alto en pacientes mayores.

La supervivencia global a 10 años en nuestra serie fue algo superior a la reportada en otros estudios previos (144, 173), y similar a la de estudios publicados posteriormente (148, 167). En la serie de la cohorte del RESCLE publicada por Simeón y cols. (148) la supervivencia a 10 años en pacientes mayores de 65 años fue del 81%, mayor a la obtenida en nuestro trabajo, que fue del 64%, esta diferencia es debida a la diferencia en el momento de inclusión de los pacientes, ya que en el caso de la cohorte del RESCLE se valoró la supervivencia desde el inicio del primer síntoma de la enfermedad, sin embargo nosotros lo hicimos desde el diagnóstico de la ES. En cuanto a la supervivencia acumulada a 5, 10, 15 y 20 años, como era esperable, fue menor en los pacientes de mayor edad, dada la menor supervivencia de la población general de edad avanzada, a pesar de la mayor prevalencia de la forma limitada.

Las curvas de Kaplan-Meier resultaron diferentes en ambos subgrupos de edad, dadas las diferencias en la supervivencia, al igual que resultaron diferentes en otros trabajos que también analizaron diferencias asociadas a la edad en cuanto a supervivencia (148, 167).

Se ha especulado sobre si la mortalidad de la ES ha mejorado en los últimos años, así la Dra. Pope en una editorial publicada en 2012 (174), comenta que cuando se comparan series históricas con otras más recientes sí que se

observa una mayor supervivencia (144, 146, 147, 150, 152, 153). Esta mejora en el pronóstico de la ES podría estar en relación con el diagnóstico más precoz de las afecciones sistémicas y con la aparición de tratamientos más efectivos para las mismas.

Aunque la edad al inicio de la enfermedad es un reconocido factor independiente de riesgo de menor supervivencia (145, 146, 175), para interpretar correctamente los datos sobre mortalidad debe tenerse en cuenta la mortalidad esperada en la población general de igual sexo y edad. Para ello calculamos los índices estandarizados de mortalidad (SMR) en nuestra serie, de la serie global el SMR fue de 1,9; sin embargo al dividir la serie en los dos subgrupos de edad, los pacientes menores de 65 años sí tenían una mortalidad mayor que la de la población de la misma edad (SMR 2,6), pero esta diferencia no era significativa en los pacientes de 65 años o más (SMR 1,2). En el metanálisis publicado por Ioannidis en 2002 (147), se observaba una gran variabilidad en los SMR, que estaban entre 1,5 y 7,2, probablemente en relación a la variabilidad entre las poblaciones estudiadas y a los diferentes criterios de inclusión. En la serie del registro español (RESCLE) (159) el SMR del total de la serie fue de 3,8, y al dividir en subgrupos de edad, el menor SMR correspondió a los pacientes de 60 años o más (SMR 1,78 (IC95%, 1,17-2,39)). En el trabajo realizado por Rubio (datos no publicados) también basado en pacientes incluidos en el RESCLE obtuvo un SMR en pacientes de 65 años o más en el momento del diagnóstico de la ES de 1,29 (IC95%, 1,26-1,33), y en pacientes menores de 65 años de 7,06 (IC95%, 6,71-7,41). Por tanto, parece que en pacientes de edad avanzada con ES la mortalidad no sería muy diferente de la de la población general de igual edad, sin embargo en pacientes

de menor edad la ES si condicionaría una mortalidad muy superior a la esperada en población de igual edad y sexo.

Por tanto, el considerar la edad avanzada en el momento del diagnóstico como un factor asociado a mal pronóstico, no implica que la ES en este grupo de edad se comporte de una manera más agresiva, sino que la menor supervivencia está asociada a la edad del enfermo y no a la evolución de la enfermedad, ya que cuando se calcula el SMR en la cohorte de edad avanzada, el riesgo de muerte es similar al de la población general de igual edad.

3.2.6 Fortalezas y limitaciones del estudio

Uno de los puntos fuertes de este estudio es el que se trata de una serie amplia de pacientes con una enfermedad muy poco prevalente, de una única localización geográfica. Además se realizó una recogida de datos muy amplia y rigurosa, que incluyó el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la aparición de las diferentes afecciones sistémicas.

Otra fortaleza del trabajo es haber calculado el SMR para cada subgrupo de edad.

En cuanto a las limitaciones, el que se trata de un estudio unicéntrico, y el no disponer de datos sobre comorbilidad y valoración geriátrica del subgrupo de pacientes de edad avanzada.

3.2.7 Conclusiones

- 1) La ES se diagnosticó en edad avanzada en un porcentaje no menospreciable de enfermos.
- 2) En los pacientes diagnosticados de ES mayores de 65 años el subtipo cutáneo de esclerodermia limitada fue el predominante.
- 3) La afección pulmonar y cardíaca fueron significativamente más prevalentes en pacientes mayores de 65 años.
- 4) El porcentaje de enfermos que presentaron afección pulmonar y cardíaca secundarias a la ES en los primeros 6 meses tras el diagnóstico de la enfermedad fue significativamente mayor en los pacientes de más de 65 años.
- 5) La supervivencia fue inferior en los pacientes mayores.
- 6) La tasa de mortalidad de los pacientes de edad avanzada con ES no fue mayor a la de la población general de igual edad, a diferencia de los pacientes de menor edad con ES, en los que la tasa de mortalidad sí fue mayor respecto a la población general.

4 SÍNDROME DE SJÖGREN EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA: SUPERVIVENCIA Y DIFERENCIAS CON PACIENTES DE MENOR EDAD.

4.1. Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por disminución de la secreción de glandular exocrina, especialmente de las glándulas lacrimales y salivares, lo que puede resultar en la aparición de xerostomía y/o xeroftalmía, así como síndrome seco de otras superficies mucosas y un amplio abanico de manifestaciones extraglandulares (176, 177).

La primera descripción de este síndrome se atribuye a Mikulicz, en 1892, que describió un paciente con aumento de tamaño de las parótidas y de las glándulas lacrimales con un infiltrado de células pequeñas en la muestra histológica. Posteriormente, en 1933, un oftalmólogo sueco llamado Sjögren describió una serie de 19 pacientes afectos de queratoconjuntivitis seca, que después se conocería por síndrome de Sjögren (177).

El SS puede presentarse de forma aislada (SS primario), o asociado a otras enfermedades autoinmunes, principalmente a artritis reumatoide y a lupus eritematoso sistémico (178).

4.1.1. Epidemiología

La incidencia anual del SS varía en los diferentes trabajos publicados entre 4/100.000 y 7/100.000 (179, 180). Aunque su distribución es mundial, se ha descrito mayor incidencia en Europa y Asia.

Su prevalencia oscila entre 0,01 y 0,09% (181, 182, 183).

En cuanto a la distribución por sexos, hay una clara preponderancia en mujeres, con ratios de 9:1 (176, 177).

El SS primario se ha descrito en dos picos de edad, el primero entre los 20 y 30 años de edad, y el segundo, más frecuente, hacia los 50 años, en edad perimenopáusica (177).

4.1.2. Etiopatogenia

La causa del SS es desconocida, si bien se cree que pudiera ser multifactorial, con participación de un componente ambiental y otro genético, de forma que los factores ambientales actuarían como desencadenantes de la respuesta inflamatoria en un sujeto genéticamente predispuesto. En su patogenia están involucrados tanto los linfocitos B como los T. La hiperreactividad de los linfocitos B se expresa por la presencia hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos circulantes. Los autoanticuerpos organoespecíficos incluyen anticuerpos contra antígenos celulares de conductos salivares, tiroides, mucosa gástrica, eritrocitos, páncreas, próstata y células del sistema nervioso. Los autoanticuerpos no órgano-específicos mas frecuentes son los AAN, factor

reumatoide, y los anticuerpos anti Ro/SS-A y anti La/SS-B. Todos estos autoanticuerpos pueden contribuir a la disfunción tisular, incluso antes de que el proceso inflamatorio sea evidente (176).

En fases iniciales de la enfermedad, probablemente se afecten las células endoteliales vasculares glandulares y ello daría lugar a una infiltración glandular por linfocitos facilitada por proteínas de adhesión y por citoquinas; posteriormente estos linfocitos se activarían y se produciría destrucción celular, producción de más citoquinas y autoanticuerpos, así como liberación de metaloproteinasas; por último, secundariamente a la disfunción glandular producida por este proceso, disminuiría la secreción glandular (184).

El factor ambiental desencadenante puede ser cualquier tipo de infección intercurrente, que activaría el sistema inmune innato HLA-dependiente; además el proceso puede verse influido por factores ligados al cromosoma X.

La activación intraglandular de los linfocitos estaría mediada por las células presentadoras de antígeno HLA-DR, con la colaboración de moléculas coestimuladoras. Dicha activación se perpetuaría con la aparición de linfocitos de memoria y la producción de autoanticuerpos. La destrucción glandular es parcial en la mayoría de casos, pero la producción de citoquinas, autoanticuerpos y metaloproteinasas provocarían la disfunción del resto de la glándula. Las manifestaciones extraglandulares se producirían como resultado de la infiltración linfocitaria de otros tejidos y la producción de autoanticuerpos patógenos (185).

4.1.3. Histopatología

El hallazgo histopatológico básico es la infiltración glandular por linfocitos, localizada principalmente alrededor de los conductos. Se pueden encontrar dichos infiltrados linfocitarios en glándulas salivares y lacrimales, así como en otras glándulas exocrinas del tracto respiratorio, gastrointestinal y vagina.

Los infiltrados glandulares contienen linfocitos B, T y células plasmáticas, aunque con predominio de linfocitos T helper CD4⁺. Estas células T producen interleuquinas (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-1 β y TNF-alfa (186).

4.1.4. Manifestaciones clínicas

a) *Manifestaciones exocrinas.*

La pérdida de función glandular lleva al llamado síndrome seco, característica principal del SS, combinación de ojo seco (xeroftalmia o queratoconjuntivitis seca) y boca seca (xerostomía) (177).

La queratoconjuntivitis seca se manifiesta como irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, escozor y fotofobia. A la exploración se puede apreciar un acúmulo de filamentos mucosos en la parte interna del ojo. Se produce por una disminución del componente acuoso de la lágrima. Habitualmente su aparición es progresiva, a lo largo de años, y la sintomatología suele empeorar a lo largo del día.

Los síntomas de la xerostomía serían la dificultad para la deglución de alimentos sólidos sin ingesta de líquidos, mayor frecuencia de caries y

enfermedad periodontal, disminución del sentido del gusto y cambios en la flora oral que pueden llevar a la aparición de infecciones incluyendo la candidiasis orofaríngea (187). En la exploración se puede apreciar un aumento del tamaño de parótidas, glándulas submandibulares y de otras glándulas salivares, que puede ser crónico o episódico. Es importante realizar una detallada exploración, ya que el cambio de consistencia a mayor dureza así como el aumento de tamaño y/o la aparición de adenopatías pueden ser sugestivos de transformación neoplásica.

Secundariamente a la disminución de producción de saliva puede haber reflujo laringotraqueal que daría lugar a necesidad continua de aclararse la garganta, tos y dolor retroesternal; se produce por la ausencia del tamponamiento del ácido gástrico por parte de la saliva o reflujo del ácido gástrico en el esófago y la tráquea. En algunos pacientes puede llegar a haber una esofagitis crónica, que se produciría por el mismo mecanismo referido previamente (188). Los pacientes con SS tienen también mayor predisposición a hacer tapones mucosos bronquiales, especialmente en contexto de infecciones respiratorias y de administración de fármacos anticolinérgicos.

Por afección de las glándulas cutáneas puede haber xerosis; también, secundariamente a sequedad vaginal, puede haber dispareunia y una mayor prevalencia de infecciones genitales tanto bacterianas como candidiásicas (189).

b) Manifestaciones sistémicas

Las manifestaciones extraglandulares del SS se pueden dividir en órgano-específicas o viscerales, y no organo-específicas (cutáneas, artralgias, mialgias, fatiga).

b.1. Manifestaciones cutáneas:

Puede aparecer púrpura palpable y no palpable, asociada a crioglobulinemia o a hipergammaglobulinemia. Algunos pacientes presentan urticaria-vasculitis o vasculitis necrotizante de vasos de mediano tamaño, con aparición de úlceras cutáneas, así como lesiones trombóticas arteriales y venosas. Otras lesiones que podrían objetivarse son vitíligo, xerosis, anetoderma, eritema anular, alopecia y linfomas cutáneos, así como fenómeno de Raynaud (190).

b.2. Afección musculoesquelética:

La afección articular del SS es intermitente, poliarticular, con afección inicial de pequeñas articulaciones. Las artralgias suelen estar presentes en más del 50% de pacientes. Las características y distribución de las artralgias y/o artritis son prácticamente idénticas a las de la artritis reumatoide o a las del lupus eritematoso sistémico, aunque raramente se objetivan erosiones óseas (191).

Las mialgias son frecuentes en el SS, estando presentes hasta en el 30% de pacientes. Sus causas pueden ser tanto de origen no inflamatorio como inflamatorio, en forma de miositis. De hecho, en

biopsias musculares de pacientes con SS se ha encontrado un porcentaje considerable de miositis subclínica (192).

b.3. Fatiga:

La fatiga es uno de los síntomas mas frecuentemente referidos por pacientes con SS (176). El mecanismo por el que se produce este síntoma no es bien conocido. Pueden intervenir varios factores, entre ellos las alteraciones del sueño, favorecidas a su vez por la xerostomía; el hipotiroidismo presente en algunos pacientes que genera fatiga; la mayor frecuencia de fibromialgia en pacientes con SS; y, el estado inflamatorio crónico propio de la enfermedad (193).

b.4. Trastornos psiquiátricos:

La ansiedad y la depresión son frecuentes en pacientes con SS, se ha atribuido en muchas ocasiones al estrés generado por la enfermedad crónica, aunque su frecuencia indicaría que podrían estar en relacion a alguna otra alteración subyacente; además estos síntomas en muchas ocasiones preceden al diagnóstico de la enfermedad. En pacientes con SS y sintomatología psiquiátrica se han confirmado alteraciones tanto en test neuropsicológicos como en el SPECT cerebral (194, 195).

b.5. Afección pulmonar:

Aunque clásicamente se había descrito la enfermedad intersticial (EPI) como la afección pulmonar característica del SS, algunos estudios refieren la gran importancia de la afección bronquial y bronquiolar con la aparición frecuente de bronquiectasias (196).

Para su diagnóstico es importante correlacionar los resultados de las pruebas de función respiratoria con los del TAC de alta resolución (197), para posteriormente plantear la necesidad de realizar una fibrobroncoscopia.

La enfermedad intersticial pulmonar se puede desarrollar tanto en el SS primario como secundario. Se había referido que podía encontrarse una neumonía intersticial linfocítica propia del SS, pero estudios mas recientes han puesto de manifiesto que la neumonia intersticial no específica (NINE) es la más habitual, al igual que en otras EAS (198). En la TAC se afectan con mayor frecuencia las zonas subpleurales y las bases, con imágenes de cambios intersticiales y en “vidrio deslustrado”.

También puede encontrarse un patrón sugestivo de bronquiolitis, así como adenopatías y lesiones quísticas pulmonares. La existencia de nódulos sólidos, quistes y/o adenopatías obliga a descartar un linfoma.

Otras alteraciones que pueden aparecer en el SS primario a nivel pulmonar son la HTAP, pleuritis y derrame pleural, y amiloidosis peribronquial.

La alteración de las pruebas funcionales respiratorias habitualmente se produce tempranamente en el curso de la enfermedad, aunque la mayoría de pacientes no desarrollarán una enfermedad pulmonar progresiva (199).

Respecto al pronóstico, la mortalidad se ha asociado a la disminución de presión arterial de oxígeno y a la presencia de un patrón de fibrosis pulmonar (198).

b.6. Afección cardiovascular:

Aunque infrecuente, la pericarditis aguda puede ser una manifestación del SS. Sí es mas frecuente la evidencia en la ecocardiografía de signos de una pericarditis previa (200).

También se ha descrito una incidencia aumentada de bloqueo cardíaco congénito en bebés de madres con SS y anti-Ro (201).

Al igual que en otras EAS, como la AR y el LES, en el SS se ha descrito mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, sobre todo de HTA e hipertrigliceridemia. La HTA podría ser el resultado de una aterosclerosis acelerada causada por una lesión inmunomediada de la pared arterial. Además en el SS no se evalúa rutinariamente el riesgo cardiovascular, por lo que estas alteraciones podrían estar infradetectadas y por tanto infratratadas (202).

b.7. Afección gastrointestinal:

El síntoma mas frecuente es la disfagia, en la mayoría de casos secundaria a la xerostomía, aunque también se ha descrito una alteración de la motilidad esofágica parecida a la de la ES hasta en el 36-90% de pacientes con SS (203, 204).

Se ha descrito cambios atróficos leves a nivel del antro gástrico en pacientes con SS, aunque la atrofia de la mucosa gástrica es rara; en pacientes con lesiones de gastritis atrófica debe descartarse siempre la presencia de *Helicobacter pylorii*, ya que se ha asociado con mayor incidencia de linfomas gástricos tipo MALT en pacientes con SS (177).

La presencia de alteraciones analíticas sugestivas de hepatitis y/o pancreatitis leves es frecuente. La afección hepática, presente en menos del 10% de pacientes con SS, se asocia con la presencia de anticuerpos antimitocondriales y anatomopatológicamente se corresponde con un estadio precoz de cirrosis biliar primaria; de hecho el SS es una de las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes de la cirrosis biliar primaria, por lo que se ha sugerido que esta entidad sería una forma de SS secundario (204, 205).

Con menor frecuencia se puede producir un síndrome malabsortivo secundario a infiltrados linfocitarios intestinales, también se ha descrito mayor prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con SS.

b.8. Afección nefrourológica:

Las manifestaciones renales del SS incluyen la nefritis intersticial, y la disfunción tubular renal que puede llevar a la acidosis tubular renal. También puede haber afección glomerular, en casos de glomerulonefritis en pacientes con SS siempre se deberá realizar el diagnóstico diferencial con el LES, y descartar una amiloidosis. Asimismo algunos pacientes pueden presentar vasculitis renal con HTA e insuficiencia renal (176).

La afección tubular se considera una epitelitis tubular específica, que habitualmente se encuentra en pacientes jóvenes, con un curso indolente, sin desarrollar insuficiencia renal. Sin embargo, la afección glomerular se considera una manifestación extraepitelial grave, que se asocia con crioglobulinemia e hipocomplementemia, con una aparición

tardía en el curso de la enfermedad, y, asociada a una alta morbimortalidad (206, 207).

Los síntomas de cistitis intersticial son mucho mas frecuentes en pacientes con SS que en la población general (208).

b.9. Afección neurológica:

El sistema nervioso en el SS primario se puede ver afectado, hasta en el 20% de pacientes con SS, a cualquier nivel, desde afección del sistema nervioso central (SNC), de pares craneales hasta mielopatía y neuropatías periféricas (209). Además, la afección neurológica en el SS puede preceder al diagnóstico de la enfermedad.

La afección mas frecuente es una neuropatía asimétrica motora y sensitiva que indicaría vasculitis de mediano y pequeño vaso. (210). La forma de presentación de la neuropatía periférica puede ser muy variada:

- ataxia sensitiva, el síntoma inicial suele ser parestesias en dedos de pies y/o manos, y en fases avanzadas los pacientes no pueden mantener la bipedestación.
- neuropatía sensitiva dolorosa, los síntomas iniciales son disestesias dolorosas en zonas distales de piernas, de inicio unilateral; con la evolución de la enfermedad dichas disestesias se diseminan y se cronifican, característicamente la electroneurografía es normal, ya que la afección es de fibra pequeña.

- mononeuritis múltiple, los síntomas iniciales suelen ser disestesias en zonas distales de piernas, y posteriormente aparecen síntomas tanto sensitivos como motores en diferentes localizaciones; la instauración habitualmente es brusca, ello junto con el patrón de mononeuritis múltiple sugieren una neuropatía por vasculitis, aunque se requerirá confirmación mediante la realización de biopsia de nervio periférico.

En cuanto a la afección de pares craneales, la mas frecuente es la neuropatía sensitiva del trigémino, aunque pueden afectarse otros pares craneales, con mayor frecuencia el facial, con aparición de parálisis facial periférica, el VIII par con sordera neurógena y alteraciones vestibulares; así como el III, IV o VI, con diplopía. También puede haber neuropatías isquémicas, incluyendo atrofia óptica, asociadas a desmielinización y fenómenos tromboembólicos.

Con menor frecuencia se puede encontrar una radiculopatía, caracterizada por síntomas sensitivos y motores, que estaría producida por una radiculoneuropatía inflamatoria (210).

Asimismo, aunque en pocas ocasiones, puede producirse una neuropatía autonómica, con hipotensión ortostática, hipohidrosis o anhidrosis, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y pupilas de Adie. También puede haber síntomas muy similares a la cistitis intersticial presente en ocasiones en pacientes con SS. La afección del SN autónomo puede contribuir a las alteraciones de la motilidad esofágica presentes en los pacientes con SS, así como a la disminución de secreción salivar y lacrimal propias del SS.

La afección del SNC en el SS, puede presentarse de formas diversas, desde lesiones focales a demencia. Ocasionalmente la afección del SNC se ha confundido con esclerosis múltiple, ya que pueden haber lesiones desmielinizantes y a veces bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo. Además, el síndrome seco es relativamente frecuente en pacientes con esclerosis múltiple, y en pacientes con enfermedad de Alzheimer, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico. También puede manifestarse como episodios ícticos que sugerirían la influencia de un mecanismo isquémico (209).

b.10. Linfomas:

Se ha descrito un aumento en la incidencia de linfomas no Hodgkin (LNH) en pacientes con SS primario, algunos autores han descrito un incremento hasta de 44 veces respecto a la población normal (211).

En cuanto a los subtipos histológicos, se han reportado diversos, linfoma folicular, difuso de células B grandes (LDCBG), y, especialmente, linfoma asociado a tejido linfoide de mucosas (MALT), sobre todo en glándulas salivares mayores. No se conoce por qué mecanismos la activación de células B en el SS predispone al desarrollo de linfomas.

En cuanto a los datos clínicos o analíticos que podrían ser predictores de la aparición de linfoma en pacientes con SS se ha referido una amplia variedad: adenopatías, aumento del tamaño de la glándula parótida, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, anemia, linfopenia, hipocomplementemia y crioglobulinemia.

En el estudio realizado por Solans et al. (212), que incluía 244 pacientes con SS, con un seguimiento de 20 años, la prevalencia de linfoma fue de 4,5% (11 pacientes), que es similar a la referida por otros autores (213) (214). Se estimó que el riesgo de desarrollar linfoma en pacientes con SS era 16 veces superior al de la población general, y similar al referido en otros trabajos (214, 215).

El riesgo de aparición de linfoma aumenta con el tiempo tras el diagnóstico de SS, y se mantiene hasta 15 años después, por lo que en estos pacientes debe hacerse un seguimiento prolongado especialmente si presentan algún factor de riesgo añadido. En el trabajo de Solans et al. (212) se identificaron como factores de riesgo la hipocomplementemia y la linfopenia, aunque también había más crioglobulinemia, esta no alcanzó significación estadística. En cuanto a las alteraciones clínicas asociadas a la aparición de linfoma, encontraron: el aumento de tamaño asimétrico de las parótidas o de las glándulas lacrimales, la presencia de una masa palpable intraglandular, la existencia de adenopatías persistentes y de esplenomegalia. Los subtipos MALT y LDCBG se diagnosticaron por igual (4 pacientes MALT, 3 LDCBG, y un paciente MALT + LDCBG), aunque los linfomas MALT aparecían más precozmente tras el diagnóstico de SS y los LDCBG más tardíamente.

4.1.5. Diagnóstico. Criterios de clasificación.

No existe una prueba o exploración diagnóstica de SS, por lo que el diagnóstico se realizará en base a la presencia de alteraciones clínicas y de laboratorio compatibles con SS tras la exclusión de otras etiologías.

El paciente con síndrome seco no atribuible a otras causas tiene que ser sometido a exploraciones que confirmen el diagnóstico de SS .

Debe realizarse una exploración oftalmológica que incluya:

- test de Schirmer;
- tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT);
- examen de la superficie ocular con Rosa de Bengala, con fluoresceína para valorar la córnea, o con verde de lisamina para valorar la conjuntiva.

Si hay xerostomía deberá valorarse la hipofunción de glándulas salivares mediante:

- medición del flujo salivar, que indicará la hipofunción de las glándulas salivares. La medida de la producción sin estimular de saliva es relativamente simple y no requiere de material específico. Una producción de saliva de $\leq 0,1$ ml/min se considera un test positivo. También puede determinarse la producción estimulada de saliva que reflejará la función de las parótidas, mediante la masticación de sustancias sialagogas, como en el test de Saxon (216), en el que se masticará durante 2 minutos una

esponja con pilocarpina y se compara el peso de la misma antes y después;

- ecografía y/o RMN de glándulas salivares, en las que se pueden apreciar cambios característicos en el parénquima glandular, en especial la ecografía tiene una adecuada sensibilidad con gran especificidad para el diagnóstico de SS (217), además se puede utilizar para realizar punciones eco-guiadas de glándulas salivares mayores en caso de aparición de masas u otras lesiones sospechosas de neoplasia o de linfoma.
- gammagrafía de glándulas salivares con tecnecio (218), hasta la actualidad ha sido la técnica mas utilizada en nuestro medio, aunque muy probablemente se verá sustituida en un futuro inmediato por la ultrasonografía.

En todos los pacientes con síndrome seco de causa no aclarada estaría indicada la realización de determinación de autoanticuerpos:

- AAN, anti-SSA/Ro y anti-SSB/La, presentes uno de ellos o ambos en el 60-80% de pacientes con SS. Para apoyar el diagnóstico de SS deberá encontrarse anti-Ro y/o anti-La positivos, o AAN \geq 1:320 con FR positivo, o Ac anticentrómero, que se pueden encontrar en pacientes con algún dato de ES, pero sin cumplir criterios diagnósticos para dicha enfermedad. Para el despistaje de SS no debe utilizarse únicamente la determinación de AAN, ya que en

algunos pacientes dicha determinación puede ser negativa y tener anti-Ro o anti-La,

- En caso de sospecha de cualquier otra enfermedad autoinmune se deberán realizar las determinaciones de autoanticuerpos correspondientes a la sospecha clínica.

En ocasiones hay algunas otras enfermedades sistémicas que pueden ser similares al SS y tienen que descartarse con alguna prueba de laboratorio o de imagen, así, en pacientes con factores de riesgo deberá determinarse la presencia de anticuerpos-anti VIH, anti-VHC anti-HTLV tipo I; en pacientes con aumento de tamaño de glándulas lacrimales y/o salivares hay que determinar inmunoglobulina G4 (IgG4); si se sospecha sarcoidosis debe realizarse una radiografía de tórax.

La biopsia de glándula salivar menor es fundamental para confirmar el diagnóstico en casos en los que la inmunología no es clara, o se sospechan otros diagnósticos, como una enfermedad por IgG4, una sarcoidosis o una amiloidosis. Se realiza sobre mucosa sana del labio inferior, y debe contener al menos 4 lóbulos de tejido glandular salivar. Habitualmente, se observan agregados focales de linfocitos típicamente periductales, denominándose este patrón sialoadenitis linfocítica focal, pero también puede haber atrofia del parénquima y/o fibrosis, aunque estos últimos cambios también pueden observarse en el envejecimiento sin patología asociada. El criterio histopatológico de SS es la presencia de uno o mas focos de linfocitos por 4 mm². En ocasiones también puede ser de utilidad para definir el pronóstico de la enfermedad, ya que un alto grado de infiltración linfoide o la presencia de

estructuras similares a centros germinales se asocian a mayor riesgo para un posterior desarrollo de linfoma (219).

Desde los años 80 (1980) se han propuesto múltiples criterios de clasificación de SS (220, 221, 222). Los criterios clasificatorios con frecuencia se utilizan para el diagnóstico, aunque ello sólo sería válido si su sensibilidad y especificidad fueran cercanas al 100%. En especial en fases precoces de la enfermedad los pacientes no cumplen los criterios de clasificación, por lo que habría un infradiagnóstico de la enfermedad.

En 1993 se publicaron los criterios europeos preliminares de SS, basados en un estudio multicéntrico que englobaba 693 pacientes diagnosticados de SS por expertos (220); posteriormente estos criterios se validaron con otra población de pacientes con SS y controles en un estudio multicéntrico que incluyó 278 pacientes y controles, ello llevó a una modificación de los criterios preliminares que mejoró su sensibilidad y especificidad (223). Esta clasificación fue ampliamente criticada, ya que pacientes con síntomas subjetivos, xeroftalmia y xerostomia y signos objetivos de xeroftalmia y/o xerostomia, pero sin datos inmunológicos sugestivos de SS ni anatomía patológica compatible, podían ser clasificados como SS primario, cuando eran síndromes secos de cualquier otra etiología; así como no se clasificaban como SS primario pacientes con anti-Ro/anti-La positivos y biopsia de glándula salivar con sialoadenitis focal pero sin claros síntomas ni signos de SS, ya que era necesario que cumplieran 4 de los 6 criterios.

Por lo anteriormente comentado, la Fundación del síndrome de Sjögren propuso que el Grupo de estudio europeo para los criterios de clasificación de

SS y un grupo de expertos americanos revisaran y modificaran los criterios clasificatorios de SS, lo que llevó a la publicación en el año 2002 de los Criterios clasificatorios de consenso americano-europeos (221), que se basan en los siguientes ítems:

I. Síntomas oculares (al menos una respuesta positiva a las siguientes preguntas):

1. ¿Ha tenido problemas diarios por sequedad ocular durante mas de 3 meses?
2. ¿Tiene sensación persistente de arena en los ojos?
3. ¿Tiene que utilizar lágrimas artificiales o similares mas de 3 veces al día?

II. Síntomas orales (al menos una respuesta positiva a las siguientes preguntas):

1. ¿Ha tenido a diario sensación de boca seca durante mas de 3 meses?
2. ¿Ha tenido o tiene problemas para tragar saliva?
3. ¿Necesita beber para poder tragar los alimentos sólidos?

III. Signos oculares, evidencia objetiva de afección ocular, demostrada por la positividad de al menos uno de las siguientes pruebas:

1. Test de Schirmer, realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 min)
2. Tinción con Rosa de Bengala u otra tinción ocular (fluoresceína, verde de lisamina)

IV. Anatomía patológica de glándula salivar menor obtenida de mucosa oral no lesionada con sialoadenitis linfocitaria focal evaluada por un experto con un índice focal ≥ 1 , definido como el número de focos linfocíticos (adyacentes a acinos mucosos de apariencia normal que contengan mas de 50 linfocitos) por 4 mm² de tejido glandular.

V. Evidencia objetiva de afección de glándulas salivares definida por un resultado positivo en al menos uno de las siguientes exploraciones diagnósticas:

1. Flujo salivar total sin estimular (≤ 1.5 ml en 15 minutos).
2. Sialografía parotídea que muestre sialectasia difusa (patrones punteados, cavitados o destructivos) sin evidencia de obstrucción de los conductos mayores.

3. Gammagrafía salivar que muestre captación retrasada, concentración reducida y/o excreción retardada del trazador.
- VI. Presencia en suero de autoanticuerpos:
1. Ac anti-Ro(SSA) y/o Ac. anti-La(SSB).

Se podrá clasificar como SS primario en las siguientes situaciones:

- a. Presencia de 4 de los 6 criterios, debe incluir obligatoriamente positividad del IV (biopsia) o el VI (autoinmunidad)
- b. Presencia de 3 de los 4 criterios objetivos (III, IV, V, VI)
- c. Como alternativa se puede usar la clasificación en función del árbol diagnóstico, aunque se utiliza principalmente en estudios clínico-epidemiológicos.

Se clasificará como SS secundario al paciente con una enfermedad potencialmente asociada a SS con el criterio I o II y con 2 de los criterios III, IV o V.

Como criterios de exclusión, es decir, no podrían ser clasificados como SS estarían los siguientes: antecedente de tratamiento con radioterapia de cabeza y cuello, infección por virus de hepatitis C, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), antecedente de linfoma, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped, utilización de fármacos anticolinérgicos (si la evaluación se hace en un tiempo de menos de 4 veces la vida media del fármaco).

La clasificación de consenso americana-europea ha sido ampliamente criticada por varios aspectos, la inclusión de síntomas subjetivos, la posibilidad de

realizar diferentes exploraciones diagnósticas par confirmar la xerostomía y la xeroftalmia que no son equivalentes, como por ejemplo el test de Schirmer y la tinción ocular con Rosa de Bengala, así como el uso de pruebas que valoran la funcionalidad glandular pero no son específicas de SS, y la exclusión diagnóstica de los pacientes que no presentan anticuerpos anti-Ro y/o anti-La pero presentan AAN y factor reumatoide positivos.

Ante estas controversias en la clasificación y dada la posibilidad de utilizar nuevos tratamientos (terapia biológica), con potenciales efectos secundarios importantes, siendo necesario clasificar adecuadamente a los pacientes para poder determinar su eficacia, la Asociación Americana de Reumatología (ARA) publicó en el año 2012 unos nuevos criterios basados en la opinión de expertos que analizaron los datos de los pacientes incluidos en el estudio del Grupo Internacional para el estudio del Síndrome de Sjögren (SICCA), y reclasificaron a los pacientes según los Criterios de consenso americano-europeos, comparando la especificidad y sensibilidad de ambos criterios clasificatorios, validándolos posteriormente en una cohorte externa (222). Los criterios de la ARA de 2012 para la clasificación de SS contemplan que se deben cumplir al menos 2 de los 3 criterios siguientes:

1. Anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB positivos en suero, o, factor reumatoide positivo y AAN \geq 1:320.
2. Biopsia de glándula salivar menor con sialoadenitis linfocitaria focal con un índice de \geq 1 foco/4 mm².
3. Queratoconjuntivitis seca con un índice de tinción ocular \geq 3, este índice es la suma de un índice de 0 a 6 puntos en el test de fluoresceína de la córnea y del índice de 0 a 3 puntos en la tinción conjuntival con verde de lisamina.

Los criterios de exclusión serían: antecedente de radioterapia de cabeza-cuello, infección por virus de hepatitis C, SIDA, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad por IgG4.

Por tanto, en el momento actual hay dos clasificaciones con criterios diferentes, para una misma enfermedad, los Criterios de consenso americano-europeos del 2002 y los Criterios de clasificación de la ARA de 2012. Este hecho puede provocar que pacientes clasificados como SS con métodos diferentes no sean comparables entre si, y por tanto los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados con nuevos fármacos no sean comparables. Ante estas potenciales diferencias, algunos autores abogan por intentar definir una nueva clasificación de consenso (224).

4.1.6. Síndrome de Sjögren en pacientes de edad avanzada

Aunque hay pocos trabajos que evalúen las diferencias entre el SS de presentación en edad avanzada con el SS de personas mas jóvenes, algunos autores han encontrado diferencias en varios aspectos.

Como ya es conocido, lo habitual es diagnosticar el SS en mujeres en la 5ª o 6ª décadas de la vida, aunque puede presentarse a cualquier edad. El SS es de diagnóstico difícil en el paciente de edad avanzada dada la falta de especificidad de los síntomas y la gran prevalencia, por diferentes causas, de xerostomía y xeroftalmia, en la población de edad avanzada (225, 226).

No obstante, su prevalencia no es despreciable en pacientes mayores de 65 años, a pesar de lo cual no hay datos exactos de la misma. Diferentes autores

han referido distintas prevalencias, que pueden variar en función de los criterios diagnósticos utilizados y de la edad a partir de la cual se considere. Haugen et al (227), encontraron una prevalencia del 1,4% en pacientes entre 71 y 74 años utilizando los criterios europeos de 1996; Thomas et al. (181), utilizando los criterios europeos de 1993 estimaron una prevalencia de SS en pacientes ancianos del 3-4%; Botsios et al. (228) en el año 2011 reportaron un a prevalencia del 6% en pacientes mayores de 65 años. En nuestro país, García-Carrasco y cols.(229), encontraron una prevalencia del 14% en pacientes de mas de 70 años aplicando los criterios europeos de 1993; Ramos-Casals y cols.(230), publicaron en 2010 un estudio multicéntrico descriptivo de una cohorte de 1010 pacientes españoles diagnosticados de SS, de los cuales, 156 (15%) habían sido diagnosticados por encima de los 70 años de edad, estos autores también utilizaron los criterios europeos de 1993.

En cuanto a la disfunción exocrina, fundamentalmente de glándulas salivares y lacrimales, es de muy difícil valoración en pacientes mayores en los que se sospecha un SS, ya que hay una serie de cambios asociados al envejecimiento o a la multimorbilidad propia de estas edades, que pueden dar lugar a xerostomía y/o xeroftalmia. En un estudio poblacional llevado a cabo en la población de Salisbury entre 65 y 84 años, se obtuvo una prevalencia de xeroftalmia o xerostomía del 27,4%, y el 4,4% presentaban ambos síntomas. El 62% de casos con síndrome seco se asoció a fármacos. Los autores también encontraron asociación entre la presencia de dichos síntomas y la comorbilidad (231). La prevalencia de xerostoma por múltiples causas puede llegar a ser del 30% en pacientes de mas de 65 años de edad; la causa mas común es la secundaria a fármacos, especialmente anticolinérgicos. La xerostomía en el

paciente anciano puede llegar a provocar alteraciones nutricionales importantes y mayor predisposición a presentar broncoaspiraciones. Asimismo secundariamente a deshidratación o en contexto de una anestesia general, los pacientes ancianos pueden presentar parotiditis. Además las infecciones orales y las caries son frecuentes, así como los problemas de sujeción de dentaduras postizas, todo ello puede dar lugar a alteraciones de la masticación, de la deglución y del habla, con disminución de su actividad social y con un incremento final de la dependencia (232).

El SS en pacientes de edad avanzada parece tener un curso mas benigno, con menos afección renal, menos plaquetopenia y menos adenopatías (233). También se ha descrito un mayor retraso diagnóstico en pacientes mayores con SS, probablemente en relación a la presentación con síntomas inespecíficos, como fatiga, pérdida de peso o mialgias.

Al igual que otras enfermedades crónicas, el SS puede provocar pérdida de autonomía en los pacientes de edad avanzada. Un estudio realizado en Newcastle ha puesto en evidencia la menor capacidad funcional de los pacientes con SS respecto a la población de similar edad y sexo sin SS; esta discapacidad estaría en relación con la presencia de fatiga, depresión, dolor, actividad de la enfermedad y con el deterioro de la calidad de vida, por lo que los autores proponen una valoración multidisciplinar para intentar detectar y frenar o mejorar las discapacidad en pacientes con SS (234).

El tratamiento del paciente de edad avanzada con SS no difiere del paciente de menor edad, aunque hay que prestar atención a la comorbilidad, al mayor

riesgo de efectos secundarios de los tratamientos y a la polifarmacia, por lo que hará falta un seguimiento mas estrecho de estos pacientes (226).

Ante la escasa evidencia en la literatura en cuanto a la forma de presentación, evolución y supervivencia del SS diagnosticado en pacientes de edad avanzada hemos creído de interés analizar las características de los pacientes mayores con SS diagnosticados y controlados en nuestra unidad, y realizar una comparación con los pacientes con SS de menor edad.

4.2 Hipótesis y objetivos

Hipótesis:

En pacientes con SS la edad al diagnóstico marca diferencias clínicas así como diferencias respecto al pronóstico.

Objetivos:

1. Analizar las características clínicas de una serie de pacientes diagnosticados de SS a la edad de 65 años o más en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Vall d'Hebron.
2. Analizar las diferencias entre pacientes con $SS \geq 65$ años y < 65 años en el momento del diagnóstico de la enfermedad, en cuanto a forma de presentación y manifestaciones clínicas.
3. Analizar el tiempo entre el diagnóstico de SS y la aparición de manifestaciones extraglandulares en ambos grupos de edad.
4. Analizar la influencia de la edad en la mortalidad.

4.3 Pacientes y método

4.3.1. Revisión de historias clínicas

Se revisó la historia clínica de 249 pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren entre enero de 1988 y diciembre de 2008 y controlados en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Vall d'Hebron. El inicio de la enfermedad se consideró la fecha en la que el paciente refería el primer síntoma (xerostomía o xeroftalmia en la mayoría de casos). La fecha de diagnóstico se consideró aquella en que los pacientes cumplían los criterios americano-europeos de SS de 2002 (221).

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa y las exploraciones complementarias indicadas en cada caso dependiendo de los órganos afectados. Se cumplimentó una hoja de recogida de datos para cada paciente. Se recogieron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, edad en el momento del diagnóstico, edad en el momento de aparición del primer síntoma y edad en el momento de presentación de las afecciones extraglandulares. También se registraron las manifestaciones de síndrome seco, la presencia o no de aumento de tamaño de las parótidas, la afección de órganos internos, la aparición de linfoma, el tratamiento recibido y la mortalidad.

4.3.2. Protocolo de estudio diagnóstico de manifestaciones clínicas

a) *Xerostomía y xeroftalmia*

Se definieron de acuerdo a los Criterios de consenso americano-europeos de 2002 (221). Se valoraron síntomas subjetivos y signos oculares y orales.

A todos los pacientes se les practicó un test de Schirmer, una prueba del tiempo de ruptura de la lagrime (BUT), un menisco lacrimal y una tinción corneal con Rosa de Bengala para descartar la presencia de úlceras corneales.

Para la constatación de afección de glándulas salivares se realizó una gammagrafía con tecnecio a todos los pacientes.

b) *Afección articular*

Se valoró la presencia de artralgiyas y/o artritis, mediante anamnesis y exploración física.

c) *Afección cutánea*

Se valoró la presencia de púrpura palpable en extremidades inferiores, o de lesiones urticariformes, tras excluir reacciones adversas a fármacos, infecciones y neoplasias, y de fenómeno de Raynaud o de lívido reticular (190).

d) Afección neurológica

La afección del sistema nervioso periférico se confirmó mediante electroneurografía, diferenciándose polineuropatía, multineuritis, ganglioneuritis, mononeuritis o síndrome del túnel carpiano.

La afección del sistema nervioso central se evaluó mediante TAC y/o RMN cuando estaba indicado. La aparición de signos de extrapiramidalismo o parkinsonismo y el deterioro cognitivo se investigaban en caso de aparición de síntomas sugestivos de los mismos.

e) Afección pulmonar

A todos los pacientes se les realizó una radiografía simple de tórax, si esta mostraba alteraciones (infiltrado intersticial, pérdida de volumen pulmonar, etc.) y/o el paciente presentaba tos persistente o disnea se practicaron pruebas de función respiratoria y TAC torácico, y, en función de la evolución, fibrobroncoscopia con aspirado bronquial y biopsia transbronquial.

f) Afección renal

Se sospechó en caso de proteinuria persistente $> 0,5$ g/día, alteración del sedimento de orina (hematuria, piuria o cilindros), acidosis tubular renal, y se diagnosticó nefritis intersticial o glomerulonefritis mediante biopsia renal.

g) Afección gastrointestinal

Se realizaron exploraciones complementarias en función de la sintomatología referida por el paciente o de los hallazgos objetivados en la exploración física.

En pacientes que referían disfagia se realizó una fibrogastroscofia y una manometría esofágica. En los pacientes con epigastralgia o déficit de vitamina B12 se practicó una fibrogastroscofia para descartar la existencia de una gastritis crónica autoinmune o asociada a *H. Pylorii*.

La hepatoesplenomegalia se confirmó mediante ecografía y/o TAC. En caso de sospecha de pancreatitis se determinaron enzimas pancreáticos en sangre y se realizó una TAC abdominal.

h) Afección tiroidea

Se consideró la posibilidad de afección tiroidea por SS secundaria a tiroiditis autoinmune cuando en la analítica había alteración de las hormonas tiroideas con positividad de anticuerpos antitiroideos.

i) Linfoma

El diagnóstico de linfoma se basó en el diagnóstico histológico de la clasificación de 2001 de tumores de tejidos linfoides y hematopoyéticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (235).

Ante la sospecha se realizaron pruebas de imagen (ecografía, TAC o PET-TAC) en función de los síntomas y/o hallazgos en la exploración física (adenopatías, nódulos pulmonares, visceromegalias, parotidomegalia persistente o tumoral).

4.3.3. Parámetros analíticos

A todos los pacientes se les realizó una analítica de sangre completa con determinación de parámetros bioquímicos y hematológicos habituales.

En todos los casos se realizaron las siguientes determinaciones inmunológicas:

- Anticuerpos antinucleares (AAN), se determinaron por inmunofluorescencia utilizando secciones de criostato de triple tejido (hígado-estómago-riñón).
- Anticuerpos extraíbles del núcleo, anti Ro/SS-A y anti-La/SS-B por ELISA.
- Factor reumatoide, crioglobulinas séricas y fracciones C3 y C4 del complemento, se determinaron por nefelometría.

En todos los paciente se descartó infección por virus de hepatitis C mediante la determinación de anticuerpos-anti VHC.

A los pacientes que durante el seguimiento presentaron un linfoma se les realizo serologías de virus de Ebstein-Bar, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana. En casos de linfoma tipo MALT se descartó infección por *Helicobacter pylorii*.

4.3.4. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 19.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL).

Los resultados de las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar (DE), y los de las variables categóricas como porcentajes.

Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el test exacto de Fischer.

Para analizar las diferencias en las variables continuas entre subgrupos se utilizó el test no paramétrico de U de Mann-Whitney.

La significación estadística se definió como $p \leq 0,05$.

Cuando se obtuvieron diferencias significativas ($p \leq 0,05$), se realizó una estimación del riesgo mediante el cálculo de las odds-ratio con un intervalo de confianza del 95%.

Para analizar la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en supervivencia entre ambos subgrupos (mayores vs. jóvenes) se analizaron mediante el test de Mantel-Cox.

4.4 Resultados

Se incluyó un total de 249 pacientes diagnosticados de SS primario. De los 249 pacientes, 238 (95,6%) eran mujeres y 11 (4,4%) hombres. La edad media fue de 55,9 (14,6) años, la mediana de 58 años, con un intervalo de edad entre 17 y 92 años en el momento del diagnóstico.

Todos los pacientes cumplían los criterios clasificatorios de SS del consenso americano-europeo del año 2002 (221).

El tiempo medio de seguimiento fue de 8,6 años (1-20 años).

4.4.1 Análisis descriptivo subgrupo de pacientes mayores (≥ 65 años)

En el momento del diagnóstico de SS, 81 (33,2%) pacientes tenían 65 o mas años. La edad media de los pacientes ≥ 65 años fue de 71,2 (65-92) años. Setenta y cinco (92.6%) de los 81 pacientes mayores eran mujeres.

La manifestación inicial mas frecuente fue el síndrome seco (xeroftalmia y/o xerostomía) en 55 (67,9%) de los pacientes, en 3 pacientes la primera manifestación fue una parotiditis, en 3 casos la afección pulmonar, en 2 casos la aparición de una manifestación neurológica, en 1 paciente el fenómeno de Raynaud y en 2 pacientes una vasculitis cutánea.

La existencia de xeroftalmia se objetivó, mediante los test descritos, en 78 (96,3%) de los pacientes y la xerostomía mediante gammagrafía de glándulas salivares (estadios III-IV) en 65 (80,2%) pacientes, presentando el resto un estadio II.

Se observó aumento de tamaño de las glándulas parótidas en 18 (22,2%) pacientes.

En cuanto a factores de riesgo cardiovascular:

- 14 (17,3%) pacientes tenían diabetes mellitus.
- 25 (30,9%) pacientes tenían dislipemia.
- 32 (39,5%) tenían hipertensión arterial.

Las principales manifestaciones extraglandulares en los pacientes \geq 65 años fueron las siguientes:

- Afección neurológica en 14 (17,3%) pacientes
- Afección pulmonar en 29 (35,8%) de los pacientes
 - o Bronquiectasias en 17 (21%).
 - o Fibrosis pulmonar en 14 (17,3%).
- Afección renal en 4 (4,9%) de los pacientes.
- Afección hepática en 8 (9,9%), con cirrosis biliar primaria en 4 (4,9%).
- Alteraciones tiroideas en 22 (27,2%).
- Afección articular
 - o Artralgias en 58 (71,6%) de los 81 pacientes.
 - o Artritis en 16 (19,8%) casos.
- Vasculitis cutánea en 9 (11,1%) de los pacientes.
- Fenómeno de Raynaud en 23 (28,4%).
- Fatiga en 34 (42%) de los pacientes.
- Depresión en 22 (27,2%) pacientes.

Respecto a la prevalencia de linfomas en el subgrupo de edad avanzada, esta fue del 9,90% (8 pacientes).

De este grupo de edad, 11 (13,6%) pacientes desarrollaron una neoplasia durante el período de seguimiento.

En cuanto a los hallazgos analíticos, fueron los siguientes:

- En 81 (100%) pacientes los AAN resultaron positivos ($\geq 1:160$).
- Los anticuerpos anti-Ro estaban presentes en 44 (54,3%) pacientes.
- Los anticuerpos anti-La se encontraron en 21 (25,9%) de los casos.
- El Factor reumatoide fue positivo en 38 (46,9%).
- En 11 (13,6%) pacientes se observó leucopenia ($< 4000 \times 10^9/L$), y en 13 (16%) linfopenia ($< 1000 \times 10^9/L$).
- En 22 (27,2%) pacientes se observó anemia (hemoglobina < 12 g/dl).
- 33 (40,7%) pacientes tenían hipergammaglobulinemia.
- 6 (7,4%) tenían hipogammaglobulinemia.
- La fracción 3 del complemento (C3) estaba disminuida en 4 (5,1%) pacientes, y la fracción 4 (C4) en 5 (6,3%).
- Hipoalbuminemia en 6 (7,4%) pacientes.

En 44 pacientes se practicó una biopsia de glándula salivar menor, que resultó diagnóstica en 34 (77,3%) de ellos.

4.4.2. Comparación resultados entre subgrupos de edad (≥ 65 a. vs. < 65 a.).

(Tablas 7, 8 y 9)

Cuando se realizó el análisis comparando los pacientes de 65 años o más con los de menor edad no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la presencia de xeroftalmia, ni subjetiva (referida por el paciente), ni objetiva valorada mediante las pruebas anteriormente mencionadas. Tampoco se obtuvieron diferencias respecto a la presencia de xerostomía objetiva valorada mediante gammagrafía de glándulas salivares.

Sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la prevalencia de parotiditis, que estuvo presente en 10 (12,3%) de los pacientes ≥ 65 años, y en 63 (38%) de los de menos de 65 años ($p=0,00$), OR 4,343 (IC 95%; 2,088-9,034).

No se encontraron diferencias significativas en las diferentes afecciones orgánicas entre los dos grupos de edad (Tabla 7), ni respecto a la presencia de fenómeno de Raynaud o a la aparición de vasculitis cutánea.

Respecto a la aparición de linfomas, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad, aunque fue más frecuente en pacientes ≥ 65 años, en 8 (9,9%) de los 81 pacientes mayores se diagnosticó un linfoma durante la evolución de la enfermedad, y en 8 (4,8%) de los 168 pacientes menores de 65 años ($p=0,16$).

La prevalencia de neoplasias sólidas fue algo mayor en los pacientes de ≥ 65 años (13,8% vs. 9,6%) aunque sin alcanzar la significación estadística.

Cuando se analizaron los parámetros analíticos (Tabla 8), se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de anti-Ro, anti-La y factor reumatoide, mas frecuentes en jóvenes, así como la hipergammaglobulinemia y la leucopenia. La hipoalbuminemia fue significativamente mayor en los pacientes de edad avanzada.

Respecto a la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipemia e hipertensión arterial), se hallaron diferencias estadísticamente significativas, con mayor prevalencia en los pacientes de edad avanzada (Tabla 9)

En cuanto al retraso diagnóstico del SS, desde la aparición del primer síntoma hasta el diagnóstico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo de 4,8 (3,99) años en los pacientes \geq 65 años y de 5,2 (6,41) en los $<$ 65 años ($p= 0,81$).

Se analizaron las afecciones extraglandulares que podrían estar relacionadas con un peor pronóstico, que serían la afección pulmonar, la renal, la hepática y la neurológica.

No se encontraron diferencias asociadas a la edad respecto a la afección pulmonar globalmente, ni respecto a la fibrosis pulmonar, si bien cuando se realizó un subanálisis del grupo de pacientes con fibrosis pulmonar (FP), se objetivó que:

- 34 (13,7%) de los 249 pacientes desarrollaron una FP durante la evolución de la enfermedad con una edad media al diagnóstico de la FP de 58,6 (14,4) años (32-83).

- En relación a la edad en el momento del diagnóstico de SS, 14 (17,3%) de los 81 pacientes ≥ 65 años al diagnóstico desarrollaron una FP, y sólo 19 (11,3%) de los 168 < 65 años, si bien no se halló significación estadística ($p=0,245$).
- En cuanto al intervalo entre el diagnóstico del SS y el diagnóstico de la FP, en el grupo de pacientes mayores de 65 años al diagnóstico del SS la FP se diagnosticó previamente al diagnóstico de SS en 5 de los 14 casos (35,7%), y simultáneamente en 4 (28,6%) casos; es decir, en el 64,3% de los pacientes mayores el diagnóstico de FP fue previo o simultáneo al del SS. En contraste, en los pacientes < 65 años, el diagnóstico de FP fue previo al del SS sólo en 3 de los 19 casos (15,8%), y en 1 (5,3%) caso se diagnosticaron simultáneamente la FP y el SS; es decir, en pacientes de menos de 65 a la FP se diagnosticó previa o simultáneamente al SS sólo en el 21,1%. Las diferencias entre ambos grupos de edad resultaron significativas ($p<0,001$) (Fig. 4)
- El tiempo medio entre el diagnóstico de SS y el de FP en ≥ 65 años fue de 9 meses (0,75 años, rango -1,5 a +7,5 años); en los < 65 años fue de 5,7 años (-6 a +19 años) ($p<0,001$).
- La mortalidad en el grupo de pacientes de edad avanzada fue del 57,1% (14/33), y la del grupo de pacientes de menor edad fue del 42,1% (8/33), ($p<0,005$).

No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la afección hepática, renal y neurológica entre los dos grupos de edad, ni en cuanto a su prevalencia, ni en cuanto al momento de aparición durante el curso de la enfermedad.

Tampoco se hallaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de fenómeno de Raynaud o vasculitis y la edad al diagnóstico de SS.

Se dispusieron de datos sobre mortalidad de 248 pacientes. Durante el seguimiento fallecieron 41 (16,5%) pacientes, 24 de los 81 pacientes ≥ 65 años al diagnóstico de SS (29,6%), y 17 de los 168 < 65 años al diagnóstico del SS (10,2%), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En la figura 5 se muestran las curvas de supervivencia en ambos grupos de edad.

Al analizar las variables relacionadas con una mayor mortalidad en el grupo de pacientes ≥ 65 años al diagnóstico de SS, se halló una relación estadísticamente significativa entre:

- la afección pulmonar global y exitus ($p=0,021$) (OR 3,4, IC 95% 1,2-9,3).
- la fibrosis pulmonar y exitus ($p=0,019$) (OR 4,6, IC 95% 1,4-15,4).
- la afección hepática y exitus ($p=0,038$) (OR 5,1, IC 95% 1,1-23,5).
- la presencia de anemia al diagnóstico y exitus ($p=0,013$) (OR 3,9, IC 95% 1,3-11,2).

No se halló relación significativa entre el desarrollo de linfoma y exitus en este grupo de edad ($p=0,214$), aunque de los 8 pacientes que desarrollaron un linfoma 4 fallecieron.

Tampoco se halló relación significativa entre la presencia de hipocomplementemia (C3 0 C4) en el momento del diagnóstico y exitus ($p=0,072$ y $p=0,625$), si bien en este caso fue probablemente debido al reducido número de pacientes con hipocomplementemia en el momento del diagnóstico (5 pacientes).

En el análisis multivariado, en el grupo de pacientes con 65 años o más al diagnóstico de SS, se objetivó que existía una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la presencia de anemia al diagnóstico del SS, el desarrollo de fibrosis pulmonar o afección hepática, y la aparición de neoplasias:

- Anemia, $p=0,009$, OR 5,41 (IC 95%; 1,54-19,06)
- Fibrosis pulmonar, $p=0,049$, OR 3,93 (IC 95%; 1,01-15,37)
- Afección hepática, $p=0,011$, OR 9,80 (IC 95%; 1,69-57,2)
- Neoplasias, $p=0,008$, OR 7,95 (IC 95%; 1,73-36,49)

4.5 Discusión

Nuestro estudio demuestra que el SS primario no es una enfermedad infrecuente en pacientes de edad avanzada. Mas de una tercera parte de los pacientes con SS diagnosticados y en seguimiento en nuestro Servicio tenían 65 años o mas en el momento del diagnóstico. Esta prevalencia es mayor a la descrita por otros autores.

Aunque hay pocos estudios que refieran la prevalencia del SS en pacientes de edad avanzada, en las diferentes series oscila entre el 1.4 y el 15% (181, 227, 229, 230). La prevalencia de SS en pacientes mayores puede estar maximizada en algunas series por la utilización de los criterios europeos de 1993 (220), que son menos restrictivos que los americano-europeos de 2002, aunque todos nuestros pacientes cumplían los criterios de 2002. También puede variar en función de la edad de inclusión, algunos autores consideran edad avanzada por encima de 65 años, y otros por encima de 70 años de edad.

El diagnóstico de SS en pacientes de edad avanzada es difícil, ya que los síntomas principales del SS, xerostomia y xeroftalmia, son frecuentes en este grupo de edad por diversos motivos, entre ellos el propio envejecimiento, la multimorbilidad, y la polifarmacia (231, 232). Ante la sospecha de SS en un paciente mayor, siempre se debe descartar que sea un SS secundario, para lo que es obligado realizar una exhaustiva historia farmacológica, así como excluir la presencia de infección por el virus de la hepatitis C, alcoholismo, neoplasias y enfermedades granulomatosas.

La biopsia de glándula salivar menor puede ser de difícil interpretación, ya que se producen cambios asociados al envejecimiento a nivel glandular, con atrofia acinar, fibrosis y dilatación ductal (236).

En nuestra serie encontramos mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipemia e hipertensión arterial) en pacientes de edad avanzada, ya que son patologías, sobre todo la diabetes y la HTA, asociadas al envejecimiento.

La mayoría de pacientes mayores presentaban en el momento del diagnóstico xerostomia y/o xeroftalmia subjetivas y objetivas, y en mas de la mitad de ellos el síndrome seco fue la forma de inicio. No hallamos diferencias en la presencia de síntomas o signos de síndrome seco en relación a la edad, a pesar de la mayor prevalencia del mismo en la población general de edad avanzada.

El aumento de tamaño de las glándulas parótidas fue mas frecuente entre pacientes de menos de 65 años de edad al diagnóstico de SS, hallazgo ya descrito previamente por otros autores (228, 229, 230), y que podría estar en relación a la atrofia glandular asociada al proceso de envejecimiento (236).

Al igual que en otros estudios, (228, 229), no hemos encontrado diferencias asociadas a la edad respecto a la presencia de fenómeno de Raynaud ni de vasculitis cutánea, aunque Ramos-Casals en la serie publicada en 2008 sí halló diferencias significativas en la presencia de fenómeno de Raynaud entre pacientes mayores y menores de 70 años, con mayor prevalencia de FR en menores de 70 años de edad (230).

Tampoco hallamos diferencias asociadas a la edad en cuanto a la prevalencia de fatiga. A pesar de que se trata de un síntoma muy inespecífico, es uno de

los criterios que se valoran para definir la fragilidad en pacientes de edad avanzada (156), por lo que hubiera sido esperable haber encontrado una mayor prevalencia en pacientes mayores. Por tanto, el hecho de que no hubieran diferencias entre los dos grupos de edad sugiere que la fatiga, como ya se ha descrito, es considerablemente mas frecuente de lo habitual en pacientes jóvenes.

En cuanto a la prevalencia de manifestaciones extraglandulares, no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos de edad. La ausencia de diferencias asociadas a la edad en la prevalencia de manifestaciones clínicas del SS también ha sido descrito en otros trabajos (228, 229).

En el estudio de Ramos-Casals realizado con una cohorte española de 1010 pacientes, al comparar las manifestaciones clínicas del SS en mayores y menores de 70 años, se encontraron diferencias en las manifestaciones pulmonares, que resultaron mas frecuentes en los pacientes jóvenes (230). Sin embargo, en nuestra cohorte no se hallaron diferencias asociadas a la edad ni respecto a la afección pulmonar global, ni en la enfermedad pulmonar intersticial en el SS, destacando el hecho de que en los pacientes mayores de 65 años el intervalo entre el diagnóstico del SS y la aparición de fibrosis pulmonar fue mucho menor que en los pacientes mas jóvenes.

Aunque se ha descrito que la edad podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de neuropatía periférica en pacientes con SS, probablemente a causa de la existencia de alteraciones microangiopáticas secundarias al envejecimiento (237), en nuestra serie no encontramos diferencias asociadas a

la edad en cuanto a la presencia de neuropatía periférica, ni tampoco en cuanto a la afección del sistema nervioso central.

La relación entre el SS y el riesgo de presentar un linfoma durante la evolución de la enfermedad es bien conocida, hasta 16 veces el de la población general (212). Se han descrito algunas alteraciones clínicas y analíticas presentes en el momento del diagnóstico de SS que aumentan el riesgo de aparición de linfoma, la parotidomegalia asimétrica persistente, el aumento de tamaño persistente y asimétrico de glándulas lacrimales, presencia de adenopatías, de púrpura palpable, crioglobulinemia, valores bajos de complemento (C3 y C4), , neutropenia, linfopenia y esplenomegalia (212, 238). En nuestra serie no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad, pero si que se observó una tendencia, con mayor porcentaje de linfomas en los pacientes de edad avanzada.

En cuanto a las manifestaciones serológicas, sí se obtuvieron algunas diferencias significativas entre ambos grupos de edad: los anticuerpos anti-Ro y anti-La fueron menos frecuentes en pacientes mayores; asimismo, la hipergammaglobulinemia y leucopenia también fueron mas prevalentes en pacientes jóvenes. Esta menor expresión de las alteraciones inmunológicas características del SS en pacientes de edad avanzada podría ser consecuencia de la inmunosenescencia (8). Otros autores que han comparado diferentes subgrupos de edad, han obtenido resultados similares respecto a las alteraciones serológicas (230, 239).

Si bien como era de esperar la mortalidad fue mayor en los pacientes de edad avanzada, la variable “edad \geq 65 años al diagnóstico” se halló independientemente relacionada con la mortalidad.

Cuando se analizó en ambos grupos de edad la afección extraglandular que puede comportar mas riesgo vital y mayor deterioro de la capacidad funcional, no hallamos diferencias significativas. Sin embargo al comparar los pacientes con fibrosis pulmonar, sí se apreciaron diferencias, no en cuanto a la prevalencia de la misma, pero sí respecto al momento del diagnóstico de la FP que era con mayor frecuencia mas cercano e incluso anterior al del diagnóstico de SS en pacientes de edad avanzada (Fig. 4). Asimismo la mortalidad en pacientes mayores con FP fue superior a la de pacientes de menor edad con FP. Estas diferencias respecto a la FP entre ambos grupos de edad indicarían la necesidad, especialmente en pacientes mayores, de prestar atención a la aparición de síntomas respiratorios desde el momento del diagnóstico de SS, así como a la realización de pruebas de función respiratoria y TAC pulmonar de alta resolución ante la mínima sospecha, para realizar un diagnóstico precoz de la FP e iniciar el tratamiento adecuado.

Los pacientes mayores de 65 años en el momento del diagnóstico del SS presentaron una supervivencia significativamente menor que los de menos del 65 años al diagnóstico (Fig. 5).

En el estudio multivariado se hallaron como factores relacionados con una mayor mortalidad el desarrollo de fibrosis pulmonar o de afección hepática durante la evolución de la enfermedad, así como la presencia de anemia en el

momento del diagnóstico, y, tal como se ha comentado previamente, la edad de mas de 65 años en el momento del diagnóstico.

4.6 Fortalezas y limitaciones del estudio

Uno de los puntos fuertes de este trabajo es que se trata de una serie amplia de pacientes con una enfermedad poco prevalente de una misma localización geográfica, y de un único centro.

Además la recogida de datos fue muy rigurosa y exhaustiva, e incluyó el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el diagnóstico de las afecciones extraglandulares.

Otra fortaleza es que todos los pacientes cumplían los criterios diagnósticos de 2002 que son mas restrictivos que los anteriores.

En cuanto a las limitaciones, no se dispone de datos sobre valoración geriátrica del grupo de pacientes de edad avanzada, y no se comparó la mortalidad con la de la población general.

4.7 Conclusiones

1. No es infrecuente que el Síndrome de Sjögren se diagnostique en pacientes de edad avanzada.
2. En los pacientes mayores de 65 años las alteraciones inmunológicas son menos frecuentes en el momento del diagnóstico, con menor prevalencia de autoanticuerpos específicos.
3. En pacientes mayores de 65 años es menos frecuente la parotidomegalia.
4. Aunque se ha descrito que la afección extraglandular o sistémica es mas frecuente en pacientes jóvenes, en nuestra serie no encontramos diferencias significativas asociadas a la edad.
5. En pacientes mayores de 65 años la afección pulmonar aparece de forma mas temprana en el curso de la enfermedad que en los mas jóvenes.
6. La mortalidad fue mayor en los pacientes mayores de 65 años en el momento del diagnóstico del SS.

SUMARIO

No es infrecuente que las enfermedades autoinmunes sistémicas se diagnostiquen en pacientes de edad avanzada, como se evidencia en el presente estudio, si bien en los pacientes mayores de 65 años las alteraciones inmunológicas son menos llamativas en el momento del diagnóstico, con menor prevalencia de autoanticuerpos específicos, hecho que dificulta su diagnóstico.

Tanto en la esclerodermia como en el síndrome de Sjögren las manifestaciones orgánicas aparecen mas precozmente en pacientes de edad avanzada y se observa una tendencia hacia mayor mortalidad.

La edad ≥ 65 años en el momento del diagnóstico se asocia por si misma a un peor pronóstico.

Por todo ello es importante que los médicos de atención primaria, internistas y geriatras, conozcan las manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinmunes sistémicas en el anciano, su forma de presentación y evolución, con la finalidad de realizar un diagnóstico lo mas precoz posible y mejorar el pronóstico y calidad de vida de los pacientes afectados de estas enfermedades, poco prevalentes, pero muy limitantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR GN. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84:223–43.
2. Silverstein AM RN. There is only one immune system! The view from immunopathology. *Semin Immunol.* 2000;12:173–8.
3. Davidson A DB. AUTOIMMUNE DISEASES. 2001;345(5):340–50.
4. Kuo C, Grainge MJ, Valdes AM et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med.* 2015;doi:10.100.
5. Encinas JA KV. Mapping and identification of autoimmunity genes. *Curr Opin Immunol.* 2000;12:691–7.
6. Klein J, Sato A. Advances in Immunology THE HLA COMPLEX, Second of Two Parts. *N Engl J Med.* 2000;343(11):782–6.
7. Vilardell-Tarrés, Miquel; Selva-O'Callaghan A. Enfermedades sistémicas. *Farreras Rozman Medicina Interna.* 2009. p. 1100.
8. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito MP, López-Soto A FJ. Autoimmunity and geriatrics: clinical significance of autoimmune manifestations in the elderly. *Lupus.* 2003;12:341–55.
9. Moulias R, Raynaud-simon A, Moulias S, Meaume S. MALADIES SYSTÉMIQUES DU SUJET ÂGÉ (2 e partie) Immunité , auto-immunité et vieillissement : des interactions complexes. 2002;441–5.
10. Gruver AL, Hudson LL SG. Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 2007;21(6):144–56.
11. Johnson S a, Cambier JC. Ageing, autoimmunity and arthritis: senescence of the B cell compartment - implications for humoral immunity. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):131–9.
12. Urbán L, Bessenyei B, Márka M SI. On the role of aging in the etiology of autoimmunity. *Gerontology.* 2002;46:179–84.
13. MM. N. Rheumatoid factors: host resistance or autoimmunity?. 2002;104:1-13. *Clin immunol.* 2002;104:1–13.
14. Solans R, Pérez- Bocanegra C, Salud Salvia A, Fonollosa Plá V, Rodrigo MJ, Armadans L, Simeón Aznar CP VTM. M. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. 2004; 13: 1-6. *Lupus.* 2004;13:1–6.
15. Juby A, Davis P, Genge T MEJ. Anticardiolipin antibodies in two elderly subpopulations. *Lupus.* 1995;4:482–5.
16. Maillefert JF, Pfitzenmeyer P, Thenet M et al. Prevalence of ANCA in a hospitalized elderly French population. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15:603–7.

17. Diep JT GP. Geriatric autoimmune diseases. *Geriatrics*. 2005;60(5).
18. Antolin J, Amerigo MJ, Cantabrana A, Roces A JP. Systemic lupus erythematosus: clinical manifestations and immunological parameters in 194 patients. Subgroup classification of SLE. *Clin Rheumatol*. 1995;14:678–85.
19. Font J, Pallares L, Cervera R, López-Soto A, Navarro M, Bosch X IM. Systemic lupus erythematosus in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis*. 1991;50:702–5.
20. Alonso, Martínez-Vázquez F, Díaz de Terán T, Miranda-Filloo JA, Dierssen T, Blanco R, González-Juanatey C, Llorca J G-GM. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literatura review. *Lupus*. 2012;21:1135–48.
21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
22. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
23. Feng X, Zou Y, PanW, Wang X, Wu M, Zhang M, Tao J, Zhang Y, Tan K, Li J, Chen Z, Ding X, Qian X, Da Z, Sang M SL. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23:327–34.
24. Arnaud L, Mathian a, Boddaert J, Amoura Z. Late-onset systemic lupus erythematosus: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Drugs and Aging [Internet]*. 2012;29(3):181–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364377299\nhttp://dx.doi.org/10.2165/11598550-000000000-00000>
25. Rovensky J TA. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimm Rev*. 2008;7:235–9.
26. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette J-C. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):348–59.
27. Roman MJ, Shanker B-A, 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.
28. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362(9388):971–82.

29. Vargas-Leguás H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Martí M, Hermosilla Pérez E, Grau-Junyent JM, Martínez Gómez X, et al. Polimiositis y dermatomiositis: incidencia en España (1997-2004). *Med Clin (Barc)* [Internet]. Elsevier; 2007;129(19):721–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13113285>
30. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B SJ. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatol*. 2015;54:50–63.
31. Catalán M, Selva-O'Callaghan A GJ. Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmun Rev*. 2014;13:363–6.
32. KS O. Myopathie in the elderly. 2000;26:647-72. *Rheum Dis clin North Am*. 2000;26:647–72.
33. Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot MF, Michon-Pasturel U, Courtois H DB. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. 1999;78:139-147. *Med*. 1999;78:139–49.
34. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population-based study. *Lancet*. 2001;357(9250):96–100.
35. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1065–7.
36. Watts R, Lane S, Hanslik T et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:222–7.
37. Jennette JC, Falk RJ, Bacon P a., Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 2013;65(1):1–11.
38. Stagnaro C, Cioffi E, Talarico R, Rossa a Della. Review Systemic vasculitides □ : a critical digest of the most recent literature. *Exp Rheumatol*. 2015;33(Suppl.89):S145–54.
39. Watts R a., Lane SE, Bentham G, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheumatol*. 2000;43(2):414–9.
40. Turcu A, Bielefeld P, Besancenot JF, Lorcerie B P. Vasculitis in the very elderly. *Gerontology*. 2002;48:174–8.
41. Mouthon L, Le Toumelin P, Andre MH, Gayraud M, Casassus P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(1):27–40.
42. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, et al. Treatment of Systemic Necrotizing Vasculitides in Patients over 65 Years. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015;67(4):1117–27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39011>

43. Solans R, Caminal L, Fraile G, Saez L, Rios JJ, Monica M et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in older patients (REVAS study). 2013;42:751.,. Press Med. 2013;42:751.
44. Weyand CM GJ. Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *New Engl J Med.* 2003;349:160–9.
45. Hutchinson J. Diseases of the arteries. N^o 1. On a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene. *Arch Surg.* 1:323–9.
46. Capobianco DJ SJ. Neurologic contributions of Bayard T. Horton. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:912–5.
47. Gonzalez-Gay M a, Miranda-Fillooy J a, Lopez-Diaz MJ, Perez-Alvarez R, Gonzalez-Juanatey C, Sanchez-Andrade A, et al. Giant cell arteritis in northwestern Spain: a 25-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(2):61–8.
48. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. 2009; 61:1454. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1454–61.
49. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: Epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology.* 2003;42(3):413–21.
50. Rodriguez-PLa A, Bosch-Gil JA, Echevarria-Mayo JE, Rosselló-Urgell J, Solans-Laue R, Huguet-redecilla P, Stone JH V-TM. No detection of parvovirus B19 or herpes virus DNA in giant cell arteritis. *J Clin Virol.* 2004;31:11–5.
51. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens RB, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1122–8.
52. Salvarini C, Cantini F, Boiardi L HG. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *New Engl J Med.* 2002;347(4):261–71.
53. Neshar G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Neshar R, Rubinow A, et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(2):114–22.
54. Tanaz A Kermani, Kenneth J Warrington, Cynthia S Crowson, Steven R Ytterberg, Gene G Hunder, Sherine E Gabriel ELM. Extended report: Large-vessel involvement in giant cell arteritis: a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1989–94.
55. Schmidt WA, Kraft HE, Volpahl K, Volker L G-IE. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med.* 1997;337:1336–42.
56. Blockmans D, Stroobants S, Maes A ML. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. 108:246. *Am J Med.* 2000;108:246.
57. Pipitone N SC. Improving therapeutic options for patients with giant cell arteritis. 2008;20:17-22.No Title. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:17–22.

58. Chevalet P, Masseur-Imbert A, Agard C, Brisseau J, Rodat O, Barrier J. MALADIES SYSTÉMIQUES DU SUJET ÂGÉ (1 re partie) Mise au point thématique Maladie de Horton chez le sujet âgé de plus de 75 ans. 2002;373–7.
59. Petri H, Nevitt A, Sarsour K, Napalkov P, Collinson N. Incidence of Giant Cell Arteritis and Characteristics of Patients: Data-Driven Analysis of Comorbidities. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015;67(3):390–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22429>
60. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. 1994;37:187-92. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187–92.
61. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: A systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group database. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):616–26.
62. Langford C a. Vasculitis in the Geriatric Population. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(1):177–95.
63. Puisieux F, Woesteland H, Hachulla E, Hatron PY, Dewailly P DB. Clinical symptomatology and prognosis of periarteritis nodosa in the elderly. Retrospective study of 25 periarteritis nodosa in young adults and 22 cases in aged patients. *Rev Med Intern.* 1997;18:195–200.
64. Guillevin L, Lhote F, Gauraud M et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Med.* 1996;75:17–28.
65. Chen M, Yu F, Zhang Y, Zhao M-H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in older patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(4):203–9.
66. Hoffman GS SU. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1521–37.
67. Krafcik SS, Covin RB, Lynch JP SR. Wegener's granulomatosis in the elderly. *Chest.* 1996;109:430–7.
68. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. 1999;42:421-30. *Arthritis Rheum.* 1999;42:421–30.
69. Solans R, Bosch J a, Pérez-Bocanegra C, Selva a, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(7):763–71.
70. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser W a., et al. Cardiac Involvement in Churg-Strauss Syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2009;88(4):236–43. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-200907000-00007>

71. Sinico R a., Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926–35.
72. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C, Selva-O'Callaghan A, Simeón-Aznar CP, Vilardell-Tarres M. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol.* 2008;35(2):294–304.
73. Benedek TG RG. The early history and nomenclature of scleroderma and of its differentiation from scleroderma neonatorum and scleroderma. *Semin Arthritis Rheum.* 1982;12:52–67.
74. VD. S. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:1–15.
75. Horteloup P. *De la sclerodermie.* Paris: Asselin; 1865.
76. RH. G. The pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. *Postgr Med Assoc.* 1945;(4):337–92.
77. Fonollosa-Pla V S-AC. Esclerodermia. *Med Clin.* 2004;122:418–9.
78. Boin F HL. Scleroderma-like fibrosing disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:199–220.
79. D. D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. 2000;112-113:421-32. *Toxicol Lett.* 2000;112-113:421–32.
80. Martín Alvarez H, Plaza Cano M, Estirado de Cabo E, García de Aguinaga M, Izquierdo Martines M P de la PM. Clinical and analytical findings in patients with toxic oil síndrome. Study of a cohort of 758 patients. 2000;200:305-9. *Rev Clin Esp.* 2000;200:305–9.
81. AJ. S. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:846–53.
82. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E SJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:223–35.
83. Allcock RJ, Forrest I, Corris P a, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(5):596–602.
84. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk a PJ, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):961–5.
85. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA DA. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:714–20.
86. Arias-Nuñez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy J a, Martin J, et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):272–80.

87. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ SD. Prevalence, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2246–55.
88. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Vilardell M, Candell J, Tolosa C, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(12):723–8.
89. Derk. CT, Arlet CM JS. Morbidity and mortality of patients diagnosed with systemic sclerosis after the age of 75: a nested case-control study. *Clin Rheumatol.* 2006;25:831–4.
90. Pérez-Bocanegra C, Solans-Laqué R, Simeón-Aznar CP, Campillo M, Fonollosa-Pla V, Vilardell-Tarrés M. Age-related survival and clinical features in systemic sclerosis patients older or younger than 65 at diagnosis. *Rheumatology.* 2010;49(6):1112–7.
91. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Clinical Pattern According to Cutaneous Subsets and Immunological Status. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;41(6):789–800. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.10.004>
92. Arnett FC, Bias WB MR et al. Connective tissue disease in southeast Georgia: a community-based study of immunogenetic markers and autoantibodies. *J Rheumatol.* 1990;17:1029–35.
93. Gladman D, Kung T, Siannis F, Pellett F, Farewell V LP. HLA markers for susceptibility and Expression in scleroderma. *J Rheumatol.* 2005;32:1481–7.
94. Arnett FC, Howard RF TF et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a native American tribe in Oklahoma. Association with an Ameridian HLA haplotype. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1362–70.
95. Simeón CP, Fonollosa V PE et al. Association of HLA class II genes with systemic sclerosis in spanish patients. *J Rheumatol.* 2009;36:2733–6.
96. Assassi S, Arnett FC, Reveille JD et al. Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis. 2007;56:2031-. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2031 – .
97. Silman AJ JS. What is the contribution of occupational environmental factors to the occurrence of scleroderma in men?. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:1322 – .
98. Janowsky EC, Kupper LI HB. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases. 2000;342:781-. *N Engl J Med.* 2000;342:781–90.
99. Jiminez S a, Derk CT. Following the Molecular Pathways toward an Understanding of the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004;140(2):37–50.
100. Gabrielli A, Avvedimento E KT. Scleroderma. *New Engl J Med.* 2009;360:1989–2003.

101. Arlett CM, Smith JB JS. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338:1186–91.
102. Selva O'Callaghan A, Mijares-Boeckh-Behrens T, Prades EB, Solans-Laqué R, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Pla V V-TM. Lack of evidence of foetal microchimerism in female Spanish patients with systemic sclerosis. *Lupus.* 2003;12:15–20.
103. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):80–93.
104. B. W. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North.* 1996;22:695–708.
105. Zuber JP, Spertini F. Immunological basis of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2006;45(SUPPL. 3):23–5.
106. B. K. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:57–71.
107. Koch AE, Distler O. Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 2:S3.
108. Fleming JN SS. The pathology of scleroderma vascular disease. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:41–55.
109. Solans R, Motta C, Sola R, La Ville a E, Lima J, Simeon P, et al. Abnormalities of erythrocyte membrane fluidity, lipid composition, and lipid peroxidation in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):894–900.
110. Block JA SW. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001;357:2042–8.
111. Flavahan NA. Regulation of vascular reactivity in scleroderma: new insights into Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:81–7.
112. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 2:S2.
113. Mulligan-Kehoe MJ SM. Vascular disease in scleroderma: angiogenesis and vascular repair. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:73–9.
114. Krieg T, Abraham D LR. Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblast-epithelial cell interactions. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(S4).
115. Varga JA TM. Fibrosis in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:115–43.
116. Johnson SR, Feldman BM, Hawker G a. Classification criteria for systemic sclerosis subsets. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1855–63.
117. Masi AT, Medsger TA, Rodnan GP, Fries JF, Altman RD, Brown BW et al. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581–90.

118. LeRoy EC, Black CM, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202 – .
119. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N MT. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43:444–51.
120. Simeón-Aznar C.P T-VCG-JLC-GMG del CAF-PVV-TM. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: Similarities and differences. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:S – 33–40.
121. Black C, Denton C KJ. Systemic sclerosis: current pathogenic concepts and future porspects for targeted terapy. *Lancet.* 1996;347(1453-1458).
122. LeRoy EC MT. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1573–6.
123. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S CA. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology.* 2011;50:317–23.
124. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737–47.
125. CM. B. Scleroderma:clinical aspects. *J Intern Med.* 1993;234:115–8.
126. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M and E co-authors. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(754-763).
127. Marie I, Dominique S, Lvesque H et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. 2001; 45:346-. *Arthritis Rheum.* 2001;45:346 – .
128. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl.* 2001;32:69s – 80s.
129. Rubin LJ. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Due to Scleroderma: Challenges for the Future. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):191–7.
130. HsuVM, ChungL, HummersLK, WigleyF, SimmsR, BolsterM E. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:55–62.
131. Preston IR HN. Evaluation and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:761–5.
132. Chung L, Chen H, Khanna D SV. Dyspnea assessment and pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis: Utility of the University of California, San Diego, Shortness of Breath Questionnaire. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:454–63.

133. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1340–9.
134. García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Montero Mateos E, González León R, López Haldón JE, Sánchez Román J. Cribado de hipertensión pulmonar en una cohorte española de pacientes con esclerosis sistémica. *Med Clin (Barc)* [Internet]. SEGO; 2015;146(xx):1–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002577531500322X>
135. Steen VD, Syzd A, Johnson JP et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol*. 2005;32:649 – .
136. Steen VD MT. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1613 – .
137. Champion HC. The Heart in Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):181–90.
138. Au K, Singh MK, Bodukam V et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2078–90.
139. Man A, Zhu Y, Zhang Y et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1188–93.
140. Aviña-Zubieta JA, Man A, Yurkovich M, Huang K, Sayre EC, Choi HK. Early Cardiovascular Disease After the Diagnosis of Systemic Sclerosis. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc; 2015;129(3):324–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603342>
141. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, Guillemin L, Kahan A AY. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1803–0809.
142. Perez-Bocanegra C, Fonollosa V, Simeon CP, Candell J, Solans R, Gomez a, et al. Pericardial tamponade preceding cutaneous involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1995;54(8):687–8. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.54.8.687-b>
143. Bernardo P, Conforti ML, Bellando-Randone S, Pieragnoli P, Blagojevic J, Kaloudi O, et al. Implantable Cardioverter Defibrillator Prevents Sudden Cardiac Death in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011;38(8):1617–21. Available from: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.100480>
144. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):139–53.
145. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld J-P, Roussin A, Rich E, Goulet J-R, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):154–67.

146. Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva a, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(1):71–5.
147. Ioannidis JP a, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger T a, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med*. 2005;118(1):2–10.
148. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Campillo-Grau M, Ramos-Casals M, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2015;94(43):e1728. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26512564>
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&rid=2&page=1>
149. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1809–15.
150. Elhai M, Meune C, Avouac J et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol*. 2012;51:1017–26.
151. Joven BE, Almodovar R, Carmona L et al. Survival, causes of death and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single University Hospital. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:285–93.
152. Al-Dhaher FF, Pope JE QJ. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:269–77.
153. Hoffman-Vold AM, Molberg O, Midtvedt O et al. Survival and causes of death in an unselected and complete cohort of Norwegian patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40:1127–33.
154. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. Elsevier; 2014;1–12. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931517>
155. Stenberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H CA. The identification of Frailty: A systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2129–38.
156. Al. FL et. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–56.
157. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
158. Hügler T, Schuetz P, Daikeler T, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Walker U a., et al. Late-onset systemic sclerosis-a systematic survey of the EULAR scleroderma trials and research group database. *Rheumatology*. 2011;50(1):161–5.

159. Alba M a, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al. Early- versus Late-Onset Systemic Sclerosis: Differences in Clinical Presentation and Outcome in 1037 Patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2014;93(2):73–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24646463>
160. Traub YM, Sahpiro AP, Rodnan GP et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Med.* 1983;62:335 – .
161. Maricq HR. Wide-field capillary microscopy. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1159–95.
162. Taeger D, Sun Y, Keil U SK. A stand alone Windows application for computing exact person-years, standardized mortality ratios and confidence intervals in epidemiological studies. *Epidemiology.* 2000;11:607–8.
163. Anonymous. Systemic sclerosis in old age. *Br Med J.* 1979;1:1313–4.
164. Medsger TA MA. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med.* 1971;74:714–21.
165. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum.* 1997;40:734–42.
166. AJ. S. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:846–53.
167. Alba M a., Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al. Early- versus Late-Onset Systemic Sclerosis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2014;93(2):73–81. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201403000-00002>
168. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise R a., Gelber AC. Age and Risk of Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma. *Chest.* 2003;124(6):2098–104.
169. Lakatta EG. Special Review □ : Clinical Cardiology □ : New Frontiers Arterial and Cardiac Aging □ : Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises - Part III: Cellular and Molecular Clues to Heart and Arterial Aging. *Circulation.* 2003;107:490–7.
170. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics society/National Institute of aging research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:991–1001.
171. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic Sclerosis and the Heart. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;40(1):87–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2013.10.007>
172. Manno RL, Wigley FM, Gelber AC, Hummers LK. Late-age onset systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1317–25.
173. Altman R, Medsger TA Jr, Bloch D MB. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1991;34:403–13.

174. Pope JE. Survival is improving in systemic sclerosis: True or false? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(6):959–61.
175. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French Itinér AIR-Sclérodermie study. *Rheumatol*. 2009;48:3043–8.
176. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004;164:1275–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.12.1275>
177. RI. F. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321–31.
178. Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2001;60(12):1103–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1753445&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
179. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobson LT et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:593–9.
180. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;74(11):1983–9. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2014-205375>
181. Thomas E, Hay EM, Hajeer A SA. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1069–76.
182. Maldini C, Seror R, Fain O et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res*. 2014;66:454–63.
183. Goransson LG, Haldorsen K, Brun JG et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:221–4.
184. Konttinen YT K-RL. Sjögren's syndrome: viewpoint on pathogenesis. One of the reasons I was never asked to write a textbook chapter on it. *Scand J Rheumatol*. 2002;Suppl 2002:15–22.
185. Fox RI SM. Sjögren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of autoimmune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol*. 2002;Suppl 2002:3–13.
186. Fox RI KH. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. 1992;18:517-538. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:517 – .
187. Schiodt M, Christensen LB, Petersen PE TJ. Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2001;7:106 – .
188. Belafsky PC PG. The laryngeal and esophageal manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5:297–303.

189. Skopouli FN, Papanikolau S, Malamou-Mitsi V et al. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:569-73.
190. Ramos-Casals M, Anaya J-M, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, et al. Cutaneous Vasculitis in Primary Sjögren Syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2004;83(2):96–106. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-200403000-00002>
191. Pease CT, Shattles W, Barrett NK MR. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32:609–13.
192. Lindvall B, Bengtsson A, Emerudh J EP. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol.* 2002;29:717–25.
193. Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome: Fatigue is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy. *Arthritis Care Res.* 2014;66(8):1227–32.
194. Valtysdottir ST, Gudbjornsson B, Lindqvist U et al. Anxiety and depression in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2000;27:165-9.
195. Le Guern V, Belin C, Henegar C, Moroni C, Maillet D, Lacan C, Dumas JL, Vigneron N GL. Cognitive function and 99m-TcECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjögren syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:132–7.
196. Wright SA, Convery RP LN. Pulmonary involvement in Sjögren's syndrome. *Rheumatol.* 2003;42:697–8.
197. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D GP. Thin-section chest CT findings of primary Sjögren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol.* 2002;12:504–11.
198. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005;171(6):632–8. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200403-417OC>
199. Davidson BK, Kelly CA GI. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:709–12.
200. Gyongyosi M, Pokorny G, Jambrik Z et al. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:450–4.
201. Borda E, Leiros CP, Bacman S, Berra A S-BL. Sjögren autoantibodies modify neonatal cardiac function via M1 muscarinic acetylcholine receptor activation. *Int J Cardiol.* 1999;70:23–32.
202. Juarez M, Toms P de PM. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res.* 2014;66:757–64.

203. Pierce JL, Tanner K, Merrill RM, Kendall KA RN. Swallowing disorders in Sjögren's syndrome: prevalence, risk factors, and effects on quality of life. *Dysphagia*. 2016;31:49–59.
204. EC. E. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:25–30.
205. Sheikh SH S-ST. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:9–14.
206. Ramos-Casals M, Tzioufas a G, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(3):347–54.
207. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN MH. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Med*. 2000;79:241–9.
208. Leppilahti M, Tammela LT, Huhtala H et al. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med*. 2003;115:62–5.
209. Delallande S, de Seze J, Fauchais AL et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Med*. 2004;83:280–91.
210. 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(11):2518–34.
211. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978;89:888–92.
212. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Angel Bosch-Gil J, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, Predictors, and Clinical Characteristics of Lymphoma Development in Primary Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;41(3):415–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.04.006>
213. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M MH. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:284–93.
214. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R JL. Lymphoma and other malignancies in Sjögren's syndrome: a cohort study of cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:796–803.
215. Zintzaras E, Voulgarelis M MH. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases. *Arch Intern Med*. 2005;165:2337–44.
216. Kohler PF WM. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1128.
217. Luciano N, Baldini C, Trantini G et al. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases,. *Rheumatol*. 2015;54:2198-2204.

218. Hermann GA, Vivino FB GJ. Scintigraphic features of chronic sialadenitis and Sjögren's syndrome: a comparison. *Nucl Med Commun*. 1999;20:1123–32.
219. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R et al. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1537 – .
220. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli V, Bernstein RM et al. Preliminary classification criteria for Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*. 1993;36:340–7.
221. 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 [Internet]*. 2002;61(6):554–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1754137&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
222. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L a., Baer a. N, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):475–87.
223. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases. Results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:116–21.
224. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T, Gottenberg J-E, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: we actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):476–8.
225. Gentric-tilly A. Mise au point thématique Syndrome de Gougerot-Sjögren du sujet âgé. 2002;378–82.
226. Moerman R V., Bootsma H, Kroese FGM, Vissink A. Sj??gren's syndrome in older patients: Aetiology, diagnosis and management. *Drugs and Aging*. 2013;30(3):137–53.
227. Haugen Aj, Peen E, Hulten B 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;37:30–4.
228. Botsios C, Furlan A, Ostuni P, Sfriso P, Andretta M, Ometto F, et al. Elderly onset of primary Sj??gren's syndrome: Clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. *Jt Bone Spine [Internet]*. Elsevier Masson SAS; 2011;78(2):171–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.008>

229. Garcia-Carrasco M, Cervera R, Rosas J et al. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus*. 1999;8:20–3.
230. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren Syndrome in Spain. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2008;87(4):210–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626304>
231. Schein OD, Hochberg MC, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-roche K, Provost T, et al. Dry Eye and Dry Mouth in the Elderly. *Arch Intern Med*. 1999;159:1359–63.
232. Ship J a., Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(3):535–43.
233. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50:882–91.
234. Hackett KL, Newton JL, Frith J, Elliott C, Lendrem D, Foggo H, et al. Impaired functional status in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012;64(11):1760–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111856>
235. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW E. Pathology and genetics: tumours of the hematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumours. Lyon:LARC Press. 2001.
236. Kikuchi M, Inagaki T, Ogawa K et al. Histopathological investigation of salivary glands in the asymptomatic elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004;38:131–8.
237. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N et al. Neurological involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol*. 1999;18:299–303.
238. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A et al. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Med*. 2012;91:1–9.
239. Haga HJ JR. the influence of age on disease manifestations and serological characteristics in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:227–32.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Diferencias subtipos de ES según edad.

Subtipos ES	≥65 a. (n=67) n (%)	<65 a. (n=252) n (%)	P
Limitada	50 (74,6%)	136 (54%)	
Difusa	5 (7,5%)	59 (23,4%)	
Sine ES	11 (16,4%)	34 (13,5%)	
Pre-ES	1 (1,5%)	23 (9,1%)	0,002

Tabla 2. Afecciones extracutáneas en ES: ≥ 65 años y < 65 años de edad.

Afección sistémica	≥65 a. (n=67) n (%)	< 65 a. (n=252) n (%)	P
Musculoesquelética	40 (59,7%)	180 (71,4%)	0,075
Gastrointestinal	45 (67,2%)	190 (75,4%)	0,211
Esofágica	29 (43,3%)	145 (57,5%)	0,040
Pulmonar	58 (86,6%)	186 (73,8%)	0,034
EPID	43 (64,2%)	108 (42,9%)	0,002
HAP	19 (28,4%)	42 (16,7%)	0,036
Cardíaca	47 (70,1%)	125 (49,6%)	0,004
Alts. conducción	21 (31,3%)	46 (18,3%)	0,027
Renal	4 (6%)	17 (6,7%)	1,000
S. Seco	25 (37,3%)	52 (20,6%)	0,006
Neoplasia	7 (10,4%)	14 (5,6%)	0,167

Tabla 3. Tiempo desde el diagnóstico de ES hasta el inicio de afecciones sistémicas en ≥ 65 y < 65 años de edad.

Afección sistémica	<65 a. Años (DE)	≥65 a. Años (DE)
EPID	8,16 (7,4)	3,80 (4,2)
HAP	8,09 (7,2)	1,60 (3,1)
CRE	3,54 (4,8)	1,00 (1,5)
Gastrointestinal	1,61 (4,6)	-0,77 (3,7)
Cardíaca	6,14 (7,0)	2,01 (3,3)

Tabla 4. Alteraciones inmunológicas en ES: ≥ 65 y < 65 años.

Auto-anticuerpos	≥65 a. (n=67) n (%)	< 65 a. (n=252) n (%)	P
AAN	62 (92,5%)	244 (96,8%)	0,156
Anti-centromero	28 (45,2%)	99 (41,8%)	0,666
Anti-Scl70	6 (10,2%)	49 (21,3%)	0,062

Tabla 5. Supervivencia acumulada a 5, 10, 15 y 20 años pacientes con ES

Años*	< 65 a.	≥ 65 a.	Total
5	0,92	0,80	0,89
10	0,85	0,64	0,81
15	0,77	0,42	0,71
20	0,68	0,42	0,63

*Años desde el diagnóstico.

Tabla 6. Ratios de mortalidad estandarizados (SMR) en pacientes con ES.

	Nº muertes esperado	Nº muertes observado	SMR (IC 95%)
Total pacientes	39,38	73	1,9 (1,5-2,3)
Hombres	4,97	9	1,8 (0,8-3,4)
Mujeres	25,58	64	2,5 (1,9-3,2)
< 65 a.	18,18	48	2,6 (1,9-3,5)
≥ 65 a.	21,20	25	1,2 (0,8-1,7)
ES Limitada	26,76	45	1,7 (1,2-2,2)
ES difusa	3,53	23	6,5 (4,1-9,8)
ES sine	7,91	5	0,6 (0,2-1,5)

Tabla 7. Afección extraglandular en pacientes con SS: > 65 a vs. < 65 a.

Afección extraglandular	≥ 65 a. (n=81) n (%)	< 65 a. (n=168) n (%)	P
Neurológica	14 (17,3%)	38 (22,6%)	0,406
Respiratoria	29 (35,8%)	46 (27,4%)	0,187
Bronquiectasias	17 (21%)	27 (16,1%)	0,377
FP*	14 (17,3%)	20 (11,9%)	0,426
Hepática	8 (9,9%)	22 (13,1%)	0,538
CBP**	4 (4,9%)	13 (7,7%)	0,593
Renal	4 (4,9%)	13 (7,7%)	0,593
Tiroides	22 (27,8%)	47 (28%)	1,000
Fatiga	34 (42,5%)	83 (50,3%)	0,277
Artritis	16 (19,8%)	51 (30,5%)	0,093
Neoplasia	11 (13,6%)	16 (9,6%)	0,384
Linfoma	8 (9,9%)	8 (4,8%)	0,166

*Fibrosis pulmonar

**Cirrosis biliar primaria

Tabla 8. Alteraciones analíticas al diagnóstico en pacientes con SS

	≥65 a. (n=81)	< 65 a. (n=168)	P
	n(%)	n(%)	
AAN	81 (100%)	168 (100%)	1,000
Ac-anti Ro (-SSA)	44 (54,3%)	115 (68,5%)	0,035
Ac-anti La (-SSB)	21 (25,9%)	76 (45,2%)	0,004
FR	38 (46,9%)	109 (65,3%)	0,009
C3 bajo	4 (5,1%)	18 (11%)	0,157
C4 bajo	5 (6,3%)	13 (8,1%)	0,796
Anemia	22 (27,2%)	48 (28,6%)	0,881
Leucopenia	11 (13,6%)	51 (30,4%)	0,005
Linfopenia	13 (16%)	34 (20,2%)	0,492
Hipergammaglobulinemia	33 (40,7%)	94 (56%)	0,030
Hipoalbuminemia	6 (7,4%)	2 (1,2%)	0,016

AAN: Anticuerpos antinucleares; FR: Factor reumatoide; C3: fracción 3 del complemento;

C4: frcción 4 del complemento; anemia: hemoglobina<12 g/dL; leucopenia: leucocitos<4000/μL;

linfopenia: linfocitos<1000/μL

Tabla 9. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SS < 65 a. vs ≥ 65 a.

	≥65 a. (n=81) n (%)	< 65 a. (n=167) n (%)	P	OR (IC 95%)
HTA*	32 (39,5%)	29 (17,4%)	0,000	0,322 (0,177-0,586)
DM**	14 (17,3%)	16 (6,6%)	0,013	0,337 (0,146-0,782)
Dislipemia	25 (30,9%)	27 (16,2%)	0,012	0,432 (0,231-0,808)

*Hipertensión arterial

** Diabetes mellitus

Figura 1. Subtipos de ES en ≥ 65 y < 65 años de edad.

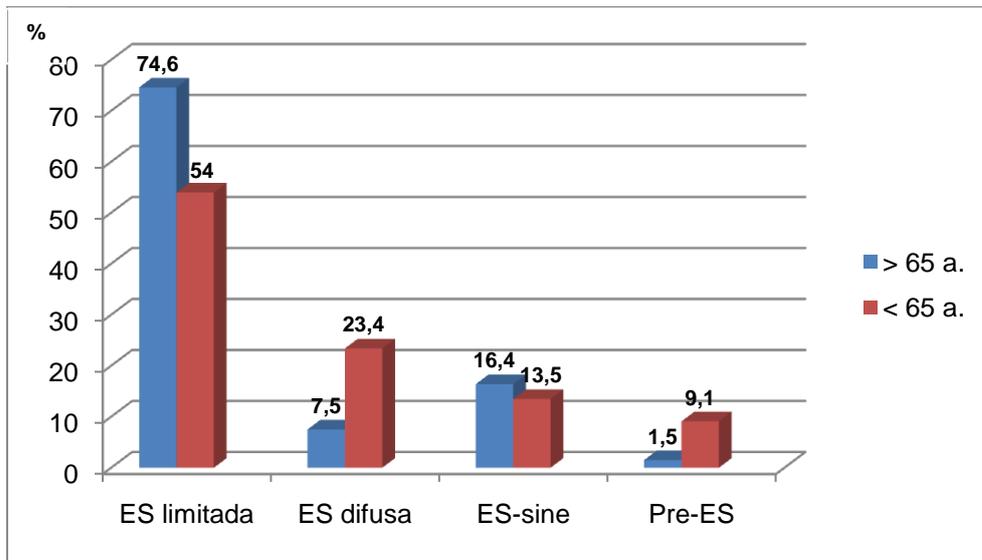


Figura 2. Tiempo desde el diagnóstico de ES hasta las afecciones sistémicas en ≥ 65 y < 65 años.

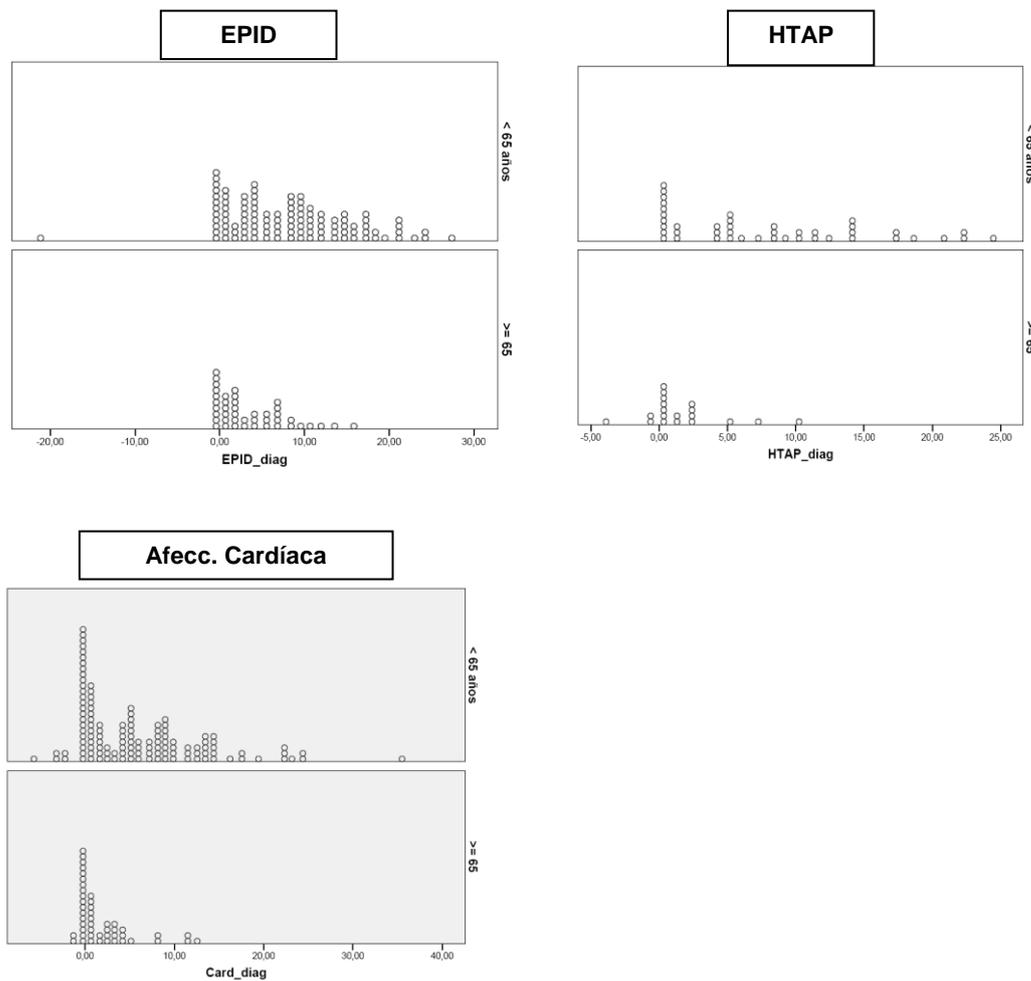


Figura 3. Curvas de supervivencia ≥ 65 y < 65 años con ES.

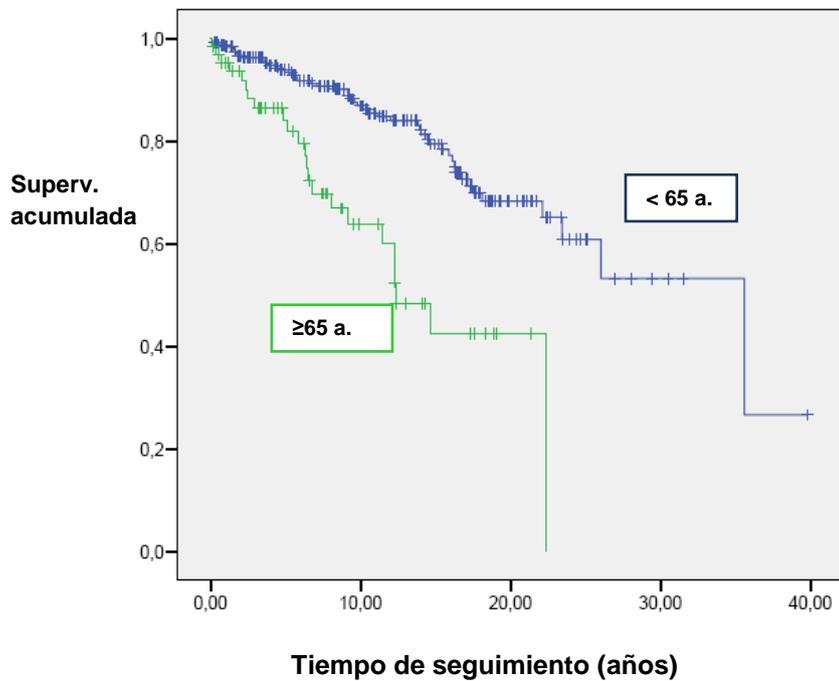


Figura 4. Tiempo entre el diagnóstico de SS y el diagnóstico de fibrosis pulmonar en pacientes ≥ 65 y <65 años.

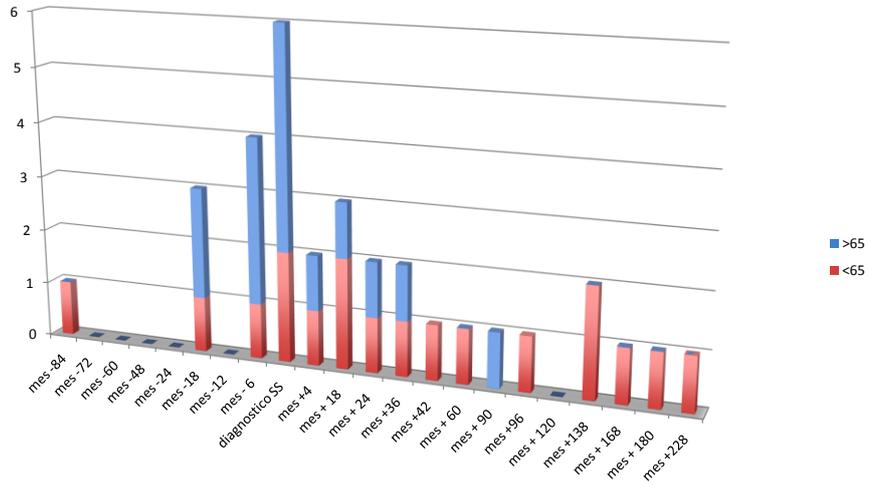
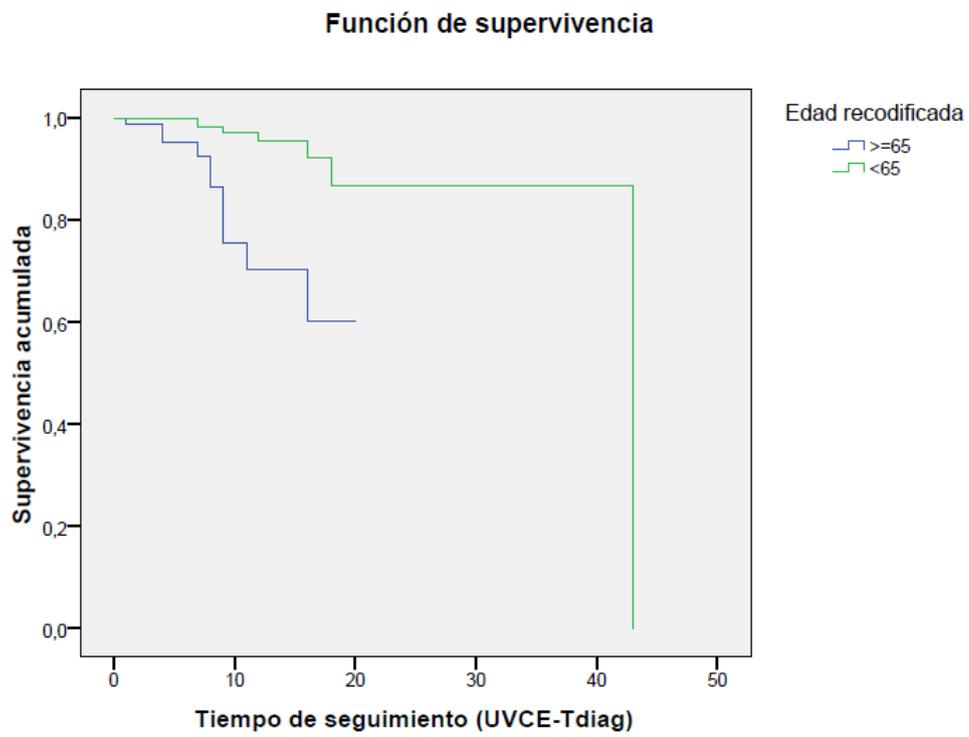


Figura 5. Curvas de supervivència en pacients amb SS ≥ 65 y < 65 anys.



ANEXO