

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ASPECTOS CLÍNICOS Y AVANCES DIAGNÓSTICOS Y  
TERAPÉUTICOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

**MONOGRAFÍA**

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de  
Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**

**Arleney Rosinia González Santos**

**Herberth Augustín Pérez Tucubal**

**Andrea Astrid Carolina Reyes Rivera**

**Urian Isaías Martínez Hernández**

**Médico y Cirujano**

**Guatemala, Guatemala, octubre de 2020**

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

- |    |                                     |           |               |
|----|-------------------------------------|-----------|---------------|
| 1. | HERBERTH AUGUSTIN PÉREZ TUCUBAL     | 201110322 | 2117527030101 |
| 2. | ARLENY ROSINIA GONZÁLEZ SANTOS      | 201310159 | 2569624480101 |
| 3. | ANDREA ASTRID CAROLINA REYES RIVERA | 201317923 | 2588951790101 |
| 4. | URIAN ISAIAS MARTINEZ HERNÁNDEZ     | 201400307 | 3306493881712 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

### ASPECTOS CLÍNICOS Y AVANCES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Trabajo asesorado por el Dr. Estuardo Anzueto Fortuny y revisado por el Dr. César Oswaldo García García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

#### ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre del dos mil veinte:



Dr. César Oswaldo García García  
Coordinador



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO

Vo Bo  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- |  |           |               |
|--|-----------|---------------|
| 1. HERBERTH AUGUSTIN PÉREZ TUCUBAL     | 201110322 | 2117527030101 |
| 2. ARLENY ROSINIA GONZÁLEZ SANTOS      | 201310159 | 2569624480101 |
| 3. ANDREA ASTRID CAROLINA REYES RIVERA | 201317923 | 2588951790101 |
| 4. URIAN ISAÍAS MARTÍNEZ HERNÁNDEZ     | 201400307 | 3306493881712 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**ASPECTOS CLÍNICOS Y AVANCES DIAGNÓSTICOS  
Y TERAPÉUTICOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

El cual ha sido revisado y aprobado como profesor de esta Coordinación: Dr. César Oswaldo García García y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre del año dos mil veinte.



“... Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. C. César Oswaldo García García  
Coordinador

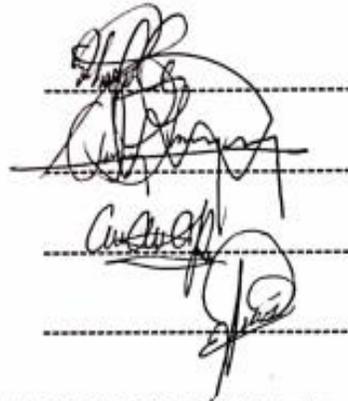
Guatemala, 8 de octubre del 2020

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinador de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. HERBERTH AUGUSTIN PÉREZ TUCUBAL
2. ARLENY ROSINIA GONZÁLEZ SANTOS
3. ANDREA ASTRID CAROLINA REYES RIVERA
4. URIAN ISAÍAS MARTÍNEZ HERNÁNDEZ



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

**ASPECTOS CLÍNICOS Y AVANCES DIAGNÓSTICOS  
Y TERAPÉUTICOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

Asesor: Dr. Estuardo Anzueto Fortuny

**Dr. Estuardo Anzueto Fortuny**  
Maestro en Medicina Interna  
Especialista en Reumatología  
Col. 13,585

Revisor: Dr. César Oswaldo García García  
Reg. de personal 97-0248



**Dr. César O. García G.**  
Médico y Cirujano  
Colegiado 3950

## **DEDICATORIA**

### **A Dios**

Por darnos salud y hacer posible alcanzar este logro de importancia en nuestra vida profesional y académica, al otorgarnos la capacidad intelectual que requiere nuestra formación y permitirnos desarrollar nuestra vocación de servicio a la sociedad.

### **A nuestros padres**

Por ser ejemplo de fuerza y perseverancia, y por ser guía en nuestras vidas, tanto por sus sabios consejos, como por su soporte emocional incondicional.

### **A nuestros maestros**

Por convertirse en la fuente de inspiración de nuestras vidas, y por la excelente contribución para nuestra vida académica.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Universidad de San  
Carlos de Guatemala**

Por ser la casa de estudios que permitió nuestra formación académica y profesional.

**A la Facultad de  
Ciencias Médicas**

Por ser ejemplo de fuerza y perseverancia, y por ser guía en nuestras vidas, tanto por sus sabios consejos, como por su soporte emocional incondicional.

**A nuestros maestros**

Por darnos los conocimientos necesarios para el desarrollo de nuestra carrera y formarnos con valores de servicio, empatía y solidaridad.

**A nuestro asesor Dr.  
Estuardo Anzueto y  
revisor Dr. Cesar García**

Por proveer de su tiempo para nuestra orientación y hacer con esmero las revisiones y sugerencias que nuestra monografía requirió.

**A los Dr. Jose Gonzálo  
Anzueto y Dra. Mayra  
Cifuentes**

Por brindarnos tiempo y contribuir con su conocimiento a la realización de nuestra monografía.



FACULTAD DE  
**CIENCIAS MÉDICAS**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## ÍNDICE

Introducción.....	vi
Planteamiento del Problema.....	viii
Objetivos .....	x
Método y técnicas .....	xi
Contenido temático .....	1
Capítulo 1: aspectos generales del síndrome de Sjögren primario.....	1
Capítulo 2: estructuras glandulares asociadas al síndrome de Sjögren primario.....	12
Capítulo 3: aspectos clínicos en el síndrome de Sjögren primario .....	27
Capítulo 4: avances terapéuticos en el síndrome de Sjögren primario .....	60
Capítulo 5: síndrome de Sjögren en el embarazo .....	88
Capítulo 6: análisis .....	95
Conclusiones.....	100
Recomendaciones.....	101
Referencias Bibliográficas .....	102
Anexos .....	119

## PRÓLOGO

En el siguiente trabajo de investigación se presenta, una revisión sistemática, de los aspectos clínicos, métodos diagnósticos y terapéuticos actuales del síndrome de Sjögren primario (SSp).

Esta revisión está estructurada en seis capítulos presentando: definición de síndrome de Sjögren; anatomía y fisiología de las glándulas exocrinas; antecedentes; historia; epidemiología; patogenia; manifestaciones clínicas; diagnóstico; clasificación; tratamiento; síndrome de Sjögren en el embarazo; diagnóstico diferenciales y complicaciones. Presentando además entrevistas de médicos especialistas reumatólogos y oftalmólogo, con experiencia en manejo de pacientes con síndrome de Sjögren.

Esta monografía, incluye 156 citas bibliográficas entre artículos (artículos de revisión, metaanálisis, estudios analíticos y observacionales) y libros con un nivel de información bibliográfica de tipo primario, por lo que este trabajo puede considerarse como una fuente informativa muy completa, está dirigida, para médicos residentes, médicos generales y médicos especialistas, para fomentar el interés en el desarrollo de nuevos proyectos en salud con referente a la investigación del síndrome de Sjögren, en nuestro país, siendo SS una de las tres enfermedades autoinmunes más prevalentes después de la artritis reumatoide.

Síndrome de Sjögren una enfermedad multiorgánica que presenta retos diagnósticos muchas veces es subdiagnosticada. “Vemos solo lo que conocemos, pero si conocemos lo que vemos, vemos mucho más”.

Dr. Estuardo Anzueto  
Reumatólogo Asesor

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una patología autoinmune inflamatoria sistémica común y de progresión lenta. Es una de las tres enfermedades autoinmunes crónicas más frecuente en el mundo, siendo de mayor predominio en el sexo femenino, con una incidencia elevada entre las edades de 40 a 60 años. Se han realizado estudios comparativos de diferentes grupos étnicos donde se ha concluido que es una enfermedad homogénea, teniendo prevalencias similares en varias regiones <sup>1-3</sup>.

Entre las principales manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren encontramos los síntomas *sicca* (ojo y boca secos) debido a que es una enfermedad que afecta predominantemente a las glándulas exocrinas y con menor frecuencia a otros sistemas <sup>1,3</sup>.

Se describe que el fenotipo sistémico del síndrome de Sjögren está influenciado por factores personales como la edad, sexo, etnia y lugar de residencia<sup>4</sup>.

Esta patología no es hereditaria, sin embargo, se ha visto su incidencia aumentada en pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas (síndrome de Sjögren secundario) como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, entre otras<sup>5</sup>.

El síndrome de Sjögren primario (SSp) puede presentarse del 70-80% asociado a trastornos del sueño, depresión, fatiga, síntomas respiratorios, gastrointestinales, renales, neurológicos entre otros. Se describe que los pacientes con síndrome de Sjögren primario al ser diagnosticados y encontrar aumentados los marcadores inmunológicos, indicativo de actividad sistémica, tienen peor pronóstico<sup>1,6,7</sup>.

Se considera que es una enfermedad difícil de diagnosticar y sin cura definitiva por lo que en la actualidad únicamente se da tratamiento de alivio sintomático y para prevenir complicaciones. Dentro de las complicaciones más frecuentes encontramos las neuropatías periféricas, así como las complicaciones linfoproliferativas, y cobra relevancia el linfoma de células B no Hodgkin pues representa mayor riesgo de mortandad y reducción de calidad de vida del paciente con SSp<sup>8</sup>.

La metodología utilizada para la elaboración de este documento se conformó de varias etapas, iniciando desde la identificación del problema, su planteamiento y delimitación, hasta la búsqueda exhaustiva y recopilación de la información más relevante y actualizada encontrada en textos científicos de prestigio relacionada al SSp. Asimismo, se expone un análisis sistemático informativo de los autores, y opiniones de expertos en reumatología y oftalmología respecto a los aspectos clínicos y avances diagnósticos y terapéuticos del SSp.

El presente texto monográfico consta de seis capítulos, donde se describen a detalle los aspectos relacionados al SSp. En el primer capítulo se abordará sobre las generalidades del SSp, haciendo énfasis en la etiopatogenia de la enfermedad. Debido a que el SSp se caracteriza por afectar principalmente a las glándulas exocrinas localizadas en boca y ojo se describe en el segundo capítulo la anatomía y fisiología de dichas glándulas para ayudar a entender al lector sobre la sintomatología que el deterioro de éstas puede ocasionar. En los siguientes se desarrollan ampliamente lo relacionado a las manifestaciones clínicas, clasificación y terapéutica de los pacientes con SSp, además, se describen los avances diagnósticos utilizados con frecuencia en dicha patología, incluyendo los imagenológicos. El estudio del SSp en el embarazo cobra relevancia, ya que cuando hay descontrol de esta patología pueden originarse trastornos importantes contra el feto, por lo que el quinto capítulo enfatiza en estos detalles. Se culmina el trabajo mediante el análisis de la información recopilada y expuesta en la presente monografía.

Por lo anterior expuesto, se espera que esta investigación sea de beneficio para optimizar el manejo del paciente con SSp, aportando un texto actualizado que ayude a comprender de manera más amplia esta enfermedad, los riesgos que representa, los métodos diagnósticos actualmente implementados y los tratamientos que pueden llevarse a cabo para mejorar la calidad de vida. También se pretende que la presente monografía sirva como base para el desarrollo de futuras investigaciones sobre esta patología en nuestro país, teniendo como punto de inicio la caracterización de los pacientes con SSp a nivel nacional, que coadyuva a la elaboración de un algoritmo clínico-terapéutico de estos pacientes y de esta manera brindar una guía enfocada en el tratamiento oportuno del SSp.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Sjögren (SS) es una patología crónica autoinmune, que pueda presentar una gama alta de síntomas y signos los cuales en su mayoría se relacionan con las glándulas exocrinas, provocando síntomas de sequedad de mucosas como xerostomía y xeroftalmía <sup>1</sup>.

El SS afecta alrededor del 0.1 – 0.2% de la población femenina adulta. Se han realizado estudios comparativos de diferentes grupos étnicos donde se ha concluido que es una enfermedad homogénea en todo el mundo teniendo prevalencias similares en varias regiones <sup>2</sup>.

Este síndrome es una de las tres enfermedades reumáticas autoinmunes más prevalentes a nivel mundial, que tiene un inicio entre la cuarta y quinta década de la vida, siendo más común en edades avanzadas, pero pudiéndose manifestar a cualquier edad, incluso en la infancia. De acuerdo con la Fundación del síndrome de Sjögren, se estima que existe alrededor de cuatro millones de habitantes en Estados Unidos afectados por esta patología <sup>3,6</sup>.

Se realizó un estudio multicéntrico por Sjögren Big Data Consortium en donde se describe que el fenotipo sistémico del síndrome de Sjögren está influenciado por factores personales como la edad, sexo, etnia y lugar de residencia, se determinó que los pacientes menores de 35 años tienen un índice de actividad de la enfermedad más alta. Asimismo, se demostró que el índice de actividad de la enfermedad aumenta en afroamericanos, a diferencia de los hispanoamericanos, quienes mostraron el índice más bajo <sup>4</sup>.

El SS puede ocurrir de forma primaria, la cual no está asociada a otras enfermedades reumáticas; o secundaria, que se relaciona con otras condiciones reumáticas. Las enfermedades más frecuentemente asociadas son artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES) <sup>5</sup>.

El 70% - 80% de los pacientes con SS puede experimentar fatiga, trastornos del sueño y depresión. El 30 – 60% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario experimentan síntomas como poliartalgias y mialgias incluso antes del inicio de los síntomas glandulares. El 5 – 10% de los pacientes con vasculitis presentan púrpura palpable. Las manifestaciones respiratorias son frecuentes, sin embargo, son clínicamente significativas tan solo en el 10% de la población de pacientes <sup>5</sup>.

Las principales manifestaciones gastrointestinales están relacionadas con resequeidad faríngea, esofágica, alteraciones de la motilidad y enfermedad ácido-péptica. En menor frecuencia se pueden presentar compromiso renal, neurológico, cardiaco y hematológico, entre otras <sup>1,6</sup>.

Para el diagnóstico del SS existen varias ayudas diagnósticas existentes, desde la anamnesis, con preguntas guiadas hacia el paciente con ayuda de escalas de clasificación internacional que estadifican el SS y pueden medir su índice de actividad, hasta estudios paraclínicos como pruebas serológicas, en las que se identifican los autoanticuerpos involucrados, y estudios ecográficos, que permiten evaluar al paciente de una forma menos invasiva que efectuando una biopsia de glándulas salivales categorizada como el “*gold estándar*” <sup>52</sup>. En una investigación clínica y epidemiológica Brito P, et al. describieron que los pacientes con síndrome de Sjögren primario al ser diagnosticados con alta actividad sistémica o marcadores inmunológicos predictivos presentan un mayor riesgo de mortalidad <sup>7</sup>.

De las enfermedades crónicas reumáticas autoinmunes, el SS es de las más difíciles de evaluar y tratar. No existe un medicamento curativo que permita la remisión total de la enfermedad. Los objetivos terapéuticos se basan en el alivio sintomático, prevención de complicaciones y una adecuada selección de la terapia inmunosupresora en quienes lo ameriten <sup>8</sup>.

En Latinoamérica existen pocos estudios sobre la caracterización del síndrome de Sjögren, únicamente Argentina, Brasil y Colombia han desarrollado algunos estudios de prevalencia <sup>9</sup>.

En Guatemala, en el año 2002, Cárdenas P realizó un estudio de tesis sobre la prevalencia del SS en pacientes con artritis reumatoide. Se identificaron 24 pacientes con síntomas de boca seca, de los cuales 10 fueron positivos para síndrome de Sjögren, siendo el 90% de sexo femenino. Se pudo identificar que la edad más frecuente de aparición de síntomas bucales es entre los 41 a 50 años <sup>10</sup>.

Para poder alcanzar en Guatemala más investigaciones respecto a esta patología es importante obtener información actualizada que permita responder a la pregunta ¿Cuáles son las características clínicas y avances diagnósticos y terapéuticos de los pacientes con síndrome de Sjögren?

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Determinar los aspectos clínicos y avances diagnósticos y terapéuticos de los pacientes con síndrome de Sjögren primario.

## Objetivos específicos

1. Definir los aspectos clínicos actuales en pacientes con síndrome de Sjögren primario.
2. Describir los avances diagnósticos en pacientes con síndrome de Sjögren primario.
3. Detallar los avances terapéuticos en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

## MÉTODO Y TÉCNICAS

Se plantea un estudio de diseño descriptivo tipo documental, posterior en la primera etapa se inicia con la delimitación del problema y tema de investigación. Se siguieron los pasos requeridos para una investigación documental. Se realizó una previa revisión bibliográfica para conocer los aspectos del tema que requirieran mayor enfoque, con la finalidad de establecer el contenido temático de cada capítulo a desarrollarse. La compilación de la información se efectuó mediante la búsqueda en plataformas digitales educativas y/o científicas, tomando en cuenta metaanálisis, revisiones sistematizadas, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios observacionales y ensayos clínicos. Cada fuente de información, tanto primaria como secundaria, se seleccionó de las bases de datos como Google Académico, Hinari, NCBI PubMed, Scielo, BMJ, UpToDate, Hundawi, Plos One, Elsevier, BVS, NEJM, Oxford Medicine Online y la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Para la búsqueda de la información de inreres en estas bases de datos se empleó la terminología estandarizada MeSH, para las plataformas en inglés, y DeCS para aquellas en español.

Se utilizó información actualizada encontrada en sociedades científicas prestigiosas como el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés). Las fuentes de información se organizaron en el gestor académico Mendeley para mejorar el manejo y acceso a las mismas de acuerdo con las referencias de cada documento. Como paso siguiente, se ejecutó un análisis y sistematización mediante la lectura de la información obtenida. Se pidió la opinión de expertos para el asesoramiento en la interpretación de la información, además, se entrevistaron a especialistas en oftalmología y reumatología con el objetivo de conocer el abordaje clínico que les daban a los pacientes con SSp, para estas entrevistas se usó la plataforma digital Microsoft Teams y el correo electrónico Gmail. Se unificó la investigación documental, a través de la organización de la información por capítulos que conformaban el cuerpo de la monografía, se realizó el análisis final de la monografía, se sometió el trabajo al análisis de plagio con el programa Viper. Asimismo, se presentaron las referencias bibliográficas ante la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas, quienes extendieron la constancia de aprobación. Finalmente, se hizo la presentación del producto final del trabajo de graduación ante las autoridades correspondientes (*ver anexos 2 y 3*).

# CONTENIDO TEMÁTICO

## CAPÍTULO 1

### ASPECTOS GENERALES DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

#### SUMARIO

- Aspecto histórico
- Concepto actual del síndrome de Sjögren
- Epidemiología del síndrome de Sjögren
- Etiología del síndrome de Sjögren
- Patogenia del síndrome de Sjögren
- Antecedentes del síndrome de Sjögren en América

El siguiente capítulo se presenta de forma introductoria ya que detalla la historia y antecedentes del síndrome de Sjögren, así como aspectos sobre la etiopatogenia y epidemiología de esta enfermedad.

#### 1.1 Aspecto histórico

En el año de 1871 se dio el primer reporte de caso por Hadden y Hutchinson de un paciente con la combinación de “boca y ojos secos” <sup>11</sup>.

En 1882 Leber describió la queratitis filamentosa. Posteriormente en 1892, Mikulicz describió la parotidomegalia y el agrandamiento de las glándulas submandibulares y lacrimales. En 1926, Gougerot documentó la xerostomía como parte de un síndrome. Un año después Hower demostró su asociación con artritis <sup>12</sup>.

En 1933 el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren identificó un grupo de 19 mujeres postmenopáusicas con la triada clínica de queratoconjuntivitis, xerostomía y poliartritis, que fue descrita en su tesis doctoral titulada “El conocimiento de la queratoconjuntivitis” donde concluyó que tal síndrome podría ser consecuencia de una afectación sistémica

<sup>13</sup>.

## 1.2 Concepto actual del síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de progresión lenta, caracterizada por la disminución de la función glandular salivar y lacrimal debido a la infiltración linfocítica, desencadenando sequedad oral y ocular. Además, el SS puede ocasionar manifestaciones sistémicas, asociadas a hiperactividad de las células B y producción de anticuerpos <sup>6,8,15</sup>.

El SS puede manifestarse de forma primaria, no asociada a otras enfermedades reumáticas; o secundaria, relacionada con otras condiciones reumáticas. Las enfermedades reumáticas más frecuentemente asociadas son artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). El SS se presenta comúnmente en mujeres de 45 a 55 años, <sup>12,16,18</sup> aunque también puede afectar a adolescentes, jóvenes y raramente a niños; tanto del sexo femenino como del masculino <sup>14</sup>.

## 1.3 Epidemiología del síndrome de Sjögren

El SS es una de las tres enfermedades autoinmunes más frecuentes. En Estados Unidos se estima que es la segunda enfermedad autoinmune crónica después de la AR. Esta enfermedad tiene su inicio entre la cuarta y quinta década de la vida siendo más común en edad avanzada, aunque se ha visto una incidencia aumentada en la juventud y es posible encontrarse en todas las edades, incluso en la infancia. Afecta de modo predominante a las mujeres con una proporción mujer: hombre de 9:1. La prevalencia del SS primario (SSp) es de 0.1 a 4%, además, el 30% de los pacientes con enfermedad reumática de origen autoinmune manifiesta un SS secundario (SSS) <sup>2, 4,17</sup>.

De acuerdo con la Fundación del SS, se estima que existen alrededor de 4,000,000 de habitantes en los Estados Unidos que padecen esta enfermedad. <sup>2,16</sup>

Se han realizado estudios comparativos de diferentes grupos étnicos donde se ha concluido que es una enfermedad similar en todo el mundo <sup>3,18</sup>.

Según informes de casos y estudios pequeños, la tasa estimada de concordancia y prevalencia de hermanos es baja, dejando en claro que los factores ambientales juegan un papel más importante, sin embargo, el riesgo de recurrencia

calculado para un hermano u otro familiar que tiene SS es aproximadamente 13-19 veces mayor que el de la población general <sup>18</sup>.

Se pueden encontrar factores de riesgo ambientales como la exposición al humo de tabaco, que tiene una fuerte relación con el desarrollo de enfermedades inflamatorias como AR y LES, sin embargo, en SS los pocos estudios que se han realizado han correlacionado al hábito de fumar con una supuesta protección contra la autoinmunidad humoral y celular, aunque no se ha encontrado protección para el desarrollo de enfermedades pulmonares en contraste a no fumadores. Además, se ha referido que ocasiona otras enfermedades como: cáncer de pulmón, aumento de enfermedades cardiovasculares, entre otras, por lo que se desalienta el uso de este. <sup>19</sup>

Respecto a los síntomas de ojo seco se ha comprobado que hay influencia de *factores de riesgo modificables* como los socioeconómicos, relacionados con el diagnóstico y tratamiento tardío. Laborales como la exposición prolongada a ámbito informático y otras condiciones de trabajo visualmente intensas. Entre los factores de riesgo no modificables el clima <sup>18</sup>.

Se realizó un estudio en Europa donde se encuestó a 738 pacientes llegando a la conclusión que 47% de la población manifestó que las condiciones estacionales tuvieron un impacto negativo en los síntomas, siendo el viento la condición climática reportada con más frecuencia en un 71%, seguido de la luz solar en 60%, el calor en 42% y el frío en 34%. El invierno y verano fueron las estaciones que se asociaron a más síntomas de ojo seco <sup>18,20</sup>.

Un estudio multicéntrico de cinco continentes por Sjögren Big Data Consortium, con una cohorte de 8310 pacientes donde 7,748 fueron mujeres con una edad media de 53 años, el cual concluye que el fenotipo sistémico del SS está muy influenciado por factores personales como la edad, género, etnia, lugar de residencia. Dicho estudio demuestra que los hombres tienen un índice de actividad de la enfermedad media más alto que las mujeres (8.1 vs. 6.0), también evidenció que los pacientes diagnosticados con SS menores de 35 años tienen un índice de actividad de la enfermedad más alto que los pacientes mayores de 65 años. Se demostró que por etnia el índice de actividad de la enfermedad se ve aumentado en afroamericanos, también este grupo mostró una frecuencia más alta en linfadenopatías, afectación del sistema nervioso central y periférico, afectación articular y biológica. Seguidos de la raza blanca, quienes

mostraron una frecuencia aumentada en afectaciones glandulares, cutáneas y musculares. Luego, la raza asiática con afectaciones pulmonar, renal y hematológica. Por último, los hispanos demostraron un índice de actividad menor con una frecuencia aumentada de afectación constitucional <sup>4,18, 20</sup>.

Los estudios epidemiológicos son limitados, por tal razón, es difícil determinar con exactitud el número de individuos afectados, y comúnmente se infradiagnostica la enfermedad porque los síntomas suelen superponerse a otras enfermedades autoinmunes <sup>3, 17</sup>.

#### **1.4 Etiología del síndrome de Sjögren**

La etiología del SS es desconocida, pero se ha visto la interacción entre factores genéticos y ambientales (virus, hormonas, estrés). No se han dado muchos reportes de casos en los que haya concordancia en gemelos homocigotos, por el contrario, sí es frecuente encontrar que los pacientes con SSp tengan familiares con otras enfermedades autoinmunes como LES, AR, enfermedad tiroidea autoinmune, psoriasis y esclerosis sistémica <sup>6</sup>.

El factor genético en SS es complejo e involucra genes asociados y no asociados al antígeno leucocitario humano (HLA, por sus siglas en inglés). De los genes asociados al HLA: DR y DQ son los que representan la mayor parte, específicamente el HLA-DR3 en el SSp, sin embargo, su prevalencia varía entre grupos étnicos <sup>6</sup>.

Los alelos DQA1\*05:01, DQB1\*02:01 y DRB1\*03:01 se asocian a un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad, mientras que DQA1\*03:01, DQA1\*0501 y DQB1\*05:01 han sido vinculados con protección. Dentro de los factores genéticos no asociados al HLA se ha ligado con susceptibilidad a la vía del interferón  $\alpha$  y genes que codifican la Interleucina-16 <sup>6</sup>.

Dentro de los factores ambientales asociados en la génesis de la enfermedad, los virus son los que se han visto implicados, bien sea por invasión local, inducción de migración linfocítica o por mimetismo molecular. Aunque no se ha encontrado una correlación directa con un virus en particular y el SS, sí se han hecho estudio donde han encontrado material genético de virus *Coxsackie* en glándulas salivares menores, o

en las células epiteliales glandulares del virus del Epstein-Barr, incluso virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis C <sup>6, 17, 21</sup>.

Se han registrado, de igual forma, alteraciones endocrinas; como una disminución de la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Se han encontrado anticuerpos anti-21-hidroxilasa (OH) en pacientes con hiperactivación de linfocitos B con hipofunción suprarrenal, consecuentemente, esto conlleva a la disminución de andrógenos y por consiguiente las células epiteliales pueden sufrir apoptosis por falta tanto de andrógenos, como de estrógenos, pues la remodelación epitelial acinar depende de estas hormonas. Esto puede explicar por qué la incidencia de SS aumenta cuando las mujeres entran en estado menopáusico <sup>6, 22</sup>.

Otro aspecto que ha sido estudiado es que los pacientes con SS experimentan estrés psicológico con una gran cantidad de eventos negativos en su vida y ausencia de respuestas adaptativas satisfactorias para combatir el estrés. La deficiente cohesión social puede contribuir al riesgo relativo para el desarrollo de la enfermedad <sup>23</sup>.

## **1.5 Patogenia del síndrome de Sjögren**

El SS se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y una reacción exagerada de los linfocitos B. El suero de los pacientes con SS contiene varios autoanticuerpos dirigidos a órganos inespecíficos como ciertas inmunoglobulinas y los antígenos nucleares y citoplasmáticos (Ro/SS-A, La/SS-B). Generalmente, los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos Ro/SS-A, La/SS-B se detectan en el momento del diagnóstico y se vinculan con un inicio precoz de la enfermedad, hipertrofia de glándulas salivales e infiltración linfocítica más intensa de las glándulas salivales menores <sup>1</sup>.

Las principales células que infiltran las glándulas exocrinas dañadas son linfocitos T y B activados. Las células T son predominantes en las lesiones leves y las células B en las más graves. Asimismo, se ha demostrado aparición de macrófagos y células dendríticas. Se dice que la cantidad de macrófagos productores de interleucina (IL) 18 es directamente proporcional a la hipertrofia parotídea y la concentración reducida del componente C4 del complemento, los cuales pronostican la aparición de linfoma <sup>15, 17, 23</sup>.

Las células epiteliales ductales y acinares también juegan un papel crucial en la perpetuación de la lesión autoinmunitaria. Expresan al complejo mayor de histocompatibilidad de la clase 2 (MHC 2) moléculas coestimulantes y autoantígenos intracelulares, expresados en las membranas celulares, las cuales permiten la activación linfocítica <sup>15, 17, 23</sup>.

Además, emiten erróneamente citocinas proinflamatorias y quimiocinas linfocíticas para prolongar la respuesta autoinmune, se manifiestan receptores tipo Toll-3, 7 y 9 que son específicos de inmunidad innata y prolongan la lesión autoinmunitaria, además de contribuir a la elevación del factor activador de células B que permite la resistencia de los linfocitos a la apoptosis <sup>17</sup>.

El origen de las patologías autoinmunes no está bien descrito, sin embargo, se caracteriza por una compleja etiopatogenia, la cual incluye predisposición genética, factores hormonales, inmunológicos, ambientales y biológicos siendo de predominio viral <sup>1</sup>.

El SS se presenta principalmente en mujeres posmenopáusicas, debido a que los factores hormonales como los estrógenos se encuentran con una mayor producción de todo tipo de anticuerpos, así mismo se mantiene la proliferación de las células B y producción de anticuerpos, los niveles bajos de estrógenos reducen el efecto inflamatorio y activan vías como el tipo Toll TRL contribuyendo a una inflamación crónica que al estar expuestos a patógenos pueden activar el sistema inmunitario <sup>1,2,24</sup>.

Dicha patología se ha relacionado con la presencia de genes específicos del complejo de histocompatibilidad responsable de codificar las proteínas de histocompatibilidad HLA. Siendo vínculos entre HLA y autoanticuerpos Anti-Ro/La. Por lo que los pacientes con niveles altos de Anti-Ro y anti-La tienen una probabilidad alta de ser HLA DR3 DQ2 positivo, mientras que los pacientes que presentan SSsp con anticuerpos Anti-Ro positivos y anti-La negativos tiene frecuencia aumentada de DR2 y DQ6 <sup>1,2</sup>.

Otros marcadores genéticos incluyen citoquinas, transportador asociado con el procesamiento de antígeno y factores de necrosis tumoral. IRF5 y STAT4 son factores de transcripción que median la respuesta del interferón tipo 1, el cual puede ser

inducido por la interleucina 12 que se ve vinculada con la expresión de CXCR5, que es un receptor de quimiocinas quimio atrayente de linfocitos B <sup>1,2</sup>.

Actualmente, se ha visto variedad de estudios sobre expresión de genes, incluidos por interferón (IFN) el cual está regulado por virus lo que podría marcarlo como desencadenante de la enfermedad y su desarrollo <sup>1,2</sup>.

La epigenética puede contribuir teóricamente a la patogénia, debido a que la desmetilación del ADN está asociada con la activación del gen. La cromatina es un complejo de núcleo proteína que consiste en ADN alrededor del núcleo las cuales se encuentran junto proteínas de histona, enzimas y complejos de transcripción, donde la carga positiva de las histonas es contrarrestada con la carga negativa del ADN permitiendo que el ADN se enrolle de forma compacta en el cromosoma <sup>25</sup>.

Existen diversos procesos que afectan la dinámica de los nucleosomas influyendo en la expresión genética al modular el empaquetamiento del ADN y/o la unión de factores de transcripción. La metilación global del ADN en las células epiteliales de las glándulas salivales está reducida y no se muestra diferencia entre células T y B. Por lo que hay cierta relación con la desmetilación por parte de las células B ya que se reduce en pacientes que reciben tratamientos con anticuerpos anti-CD20. El co-cultivo de células glandulares salivales y células B condujo a alteración de la vía PKC delta/ ERK DNMT1 <sup>2, 23</sup>.

Altork y cols, en 2014 realizaron un análisis de metilación del ADN en el genoma de las células T, encontrando 311 genes desmetilados, incluyendo interferón tipo I, genes que codifican proteínas del canal del agua, 115 genes hipermetilados. Asimismo, en las glándulas salivares de pacientes con SS se encontró un apego alterado a la lámina basal, lo cual podría estar relacionado con la hipermetilación. Estos y otros estudios demuestran el potencial de la metilación del ADN y otros procesos para modificar la inflamación en SS <sup>23</sup>.

También se ha involucrado la regulación celular generada por micro ARN (miARN) los cuales son pequeños ARN no codificantes, que están involucrados en la degradación de los ARN mensajero. Se ha comprobado que el antígeno- La, se une a los precursores de miARN regulando los niveles de expresión de estos. Por lo anterior,

Alevizos y cols. en 2011 mostró que está relacionado con un aumento de la inflamación de las glándulas salivales <sup>23, 26</sup>.

Entre los principales hallazgos histológicos podemos encontrar la sialoadenitis focal linfocítica, que es la presencia de uno o más agregados densos de 50 o más linfocitos. En regiones perivasculares o periductales, el focus score se asigna evaluando el número de infiltrados de área de 4mm<sup>2</sup>, estos infiltrados mononucleares reemplazan el epitelio glandular gradualmente. Podemos encontrar un infiltrado leve el cual tiene infiltrados focales no afectando la organización glandular o infiltrado difuso el cual tiene lesiones que se asocian a la pérdida de la estructura. Estas células interfieren con la secreción glandular activando la secreción de citocinas que activan la vía de IFN y la producción de anticuerpos locales <sup>1</sup>.

## **1.6 Antecedentes del síndrome de Sjögren en América**

La epidemiología del síndrome de Sjögren (SS) ha sido poco estudiada en los países latinoamericanos. Sin embargo, se ha visto que los países desarrollados poseen datos más detallados respecto a la prevalencia e incidencia de esta enfermedad. Patel y Shahane revisaron más de 50 estudios logrando identificar la incidencia y prevalencia del SS primario (SSp) y SS secundario (SSS), además, de la frecuencia de autoanticuerpos encontrados y el riesgo de malignidad del SSp; en esta revisión se identificó que la incidencia anual del SSp, encontrada en un estudio retrospectivo realizado en Minnesota, USA, con datos de los años 1972 a 1992, se encontraba en 3.9 por 100,000 habitantes; con una prevalencia del sexo femenino, notablemente mayor, comparada a la masculino (6.9 vs 0.5) <sup>27</sup>.

Maciel y et al., en 2017, hicieron un estudio, también efectuado en Minnesota, USA de los años 2006 al 2015 que fue seguimiento al estudio previamente descrito, y a los datos obtenidos agregaron los registrados desde 1972, se muestra un incremento progresivo en la incidencia anual de SSp a 5.8 por 100,000 habitantes; el 88% representaba al sexo femenino y la edad de diagnóstico fue de 58.3 ± 16.7 años <sup>28</sup>.

La prevalencia también aumentó y fue descrita en otro estudio también desarrollado por Maciel y et al., en el cual, se muestra el dato de 10.3 por 10,000 habitantes, de acuerdo con el diagnóstico clínico y ajuste según edad y sexo <sup>29</sup>.

De igual manera, un estudio esloveno prospectivo, realizado en los años 2000 al 2002, revela una incidencia de 3.9 por 100,000 habitantes y el predominio diez veces mayor en las mujeres. La prevalencia del SSp varía dependiendo de los criterios de clasificación usados. En un estudio noruego la prevalencia fue de 0.44, usando los criterios europeos y de 0.22 usando los criterios del grupo de consenso americano-europeo (AECG, *por sus siglas en inglés*) <sup>27</sup>.

Los pacientes con enfermedades autoinmunes por lo general poseen un riesgo mayor de desarrollar otra enfermedad autoinmune secundaria. Por ejemplo, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica (ES), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), entre otras, se han reportado procesos autoinmunes asociados, entre ellos SSp <sup>27</sup>.

En Latinoamérica, existen pocos estudios respecto al SS. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR, por sus siglas en inglés) desarrollaron el Programa Orientado a la Comunidad para el Control de Enfermedades Reumáticas (COPCORD, por sus siglas en inglés) como una estrategia epidemiológica, con el propósito de identificar, prevenir y controlar las enfermedades reumatológicas en los países en vías de desarrollo. Esta estrategia ha sido aplicada en aproximadamente ocho países latinoamericanos <sup>14, 25</sup>.

En Guatemala, en 2012, se realizó una investigación por Obregón A, y et al., con la utilización del COPCORD como base en la aplicación de encuestas, sobre un marco muestral de 8000 personas mayores de 15 años. De la muestra, se estudiaron 2 grupos poblacionales (rural y urbano) en diferentes sectores del departamento de Guatemala, identificando en 949 de la población (urbana 39%, rural 61%) enfermedades reumáticas más prevalentes como: osteoartritis, fibromialgia, artritis reumatoide, dolor lumbar y artralgiás de etiología desconocida. Siendo los dos primeros más comunes en la población rural. Teniendo una comparación similar con otros estudios realizados con este sistema COPCORD en otras poblaciones latinoamericanas <sup>30</sup>.

Por otro lado, en 2018 se aplicó el COPCORD a un estudio de prevalencia de enfermedad reumática en la población mayor de 18 años en seis ciudades diferentes de Colombia, este estudio evaluó 6,693 personas. Los resultados de dicho estudio identificaron poco frecuente al SS con relación a otras enfermedades como la

osteoartritis y la AR; con una prevalencia mayor en el sexo femenino de 0.28% vs 0.04% en el masculino; y la ciudad con mayor prevalencia de SS fue Bogotá con 0.24%<sup>24</sup>.

El COPCORD también ha realizado estudios en poblaciones indígenas de América Latina. El pueblo indígena Qom (Toba) de Argentina, fue objeto de estudio en el 2015 e identificaron una prevalencia de SS del 0.1%<sup>31</sup>.

En 2018 se publicó en la revista colombiana de reumatología el COPCORD elaborado por Fernández DG y cols<sup>24</sup>. con un diseño descriptivo transversal, donde revisaron datos del registro oficial del Ministerio de Salud Pública de Colombia, que comprendían del año 2012 al 2016. Identificaron 58,680 casos de SS, con una prevalencia en mayores de 18 años de 0.12%; el 82% fueron mujeres, con una relación mujer: hombre de 4.6:1 y una prevalencia mayor en las edades de 65 a 69 años. La prevalencia fue similar a la reportada en Brasil y Argentina (0.17%)<sup>32</sup>.

Guatemala cuenta con escasos estudios epidemiológicos acerca del SS. En la década de los 80' se realizó tesis en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC), síndrome de Sjögren y hepatitis crónica se realizó en 1983 por Cerdón JA, en la cual se documentaba el primer caso de SS relacionado a Hepatitis Crónica Activa<sup>32</sup>.

En 1985, González RA desarrolló un estudio prospectivo en 26 casos del Hospital de ojos y oídos "Dr. Rodolfo Robles V", para evaluar la influencia de la bromhexina para el tratamiento de la queratitis seca del SS, del cual los resultados no fueron concluyentes.<sup>33</sup>

En 1990 por Ovalle AL titulado "Relación clínico-patológica oral en pacientes con Síndrome de Sjögren del Hospital General San Juan de Dios". Este estudio retrospectivo (1985 a 1989) analizó las biopsias de glándulas salivares menores de 64 pacientes con diagnóstico de SS, con el objetivo de establecer una clasificación histopatológica que permitiera relacionar clínicamente la xerostomía con el porcentaje de destrucción glandular. Al analizar los resultados se encontró que hay mayor afectación en el sexo femenino y la mayoría de los pacientes tenía artritis reumatoide asociada. Se encontraron otras manifestaciones clínicas como queratoconjuntivitis

seca, caries dental e infección del tracto urinario. Asimismo, esta investigación propuso una clasificación histopatológica como indicador del grado de la enfermedad.<sup>34</sup>

Habiendo abordado los aspectos principales para el entendimiento general del SS, se continuará en el siguiente capítulo con las principales estructuras glandulares exocrinas afectadas en esta enfermedad desde la perspectiva anatómica y fisiológica.

## **CAPÍTULO 2**

# **ESTRUCTURAS GLANDULARES ASOCIADAS AL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

### **SUMARIO**

- Anatomía y fisiología de las glándulas exocrinas
  - Glandulas salivales
  - Fisiología salival
  - Aparato lagrimal

A continuación, se describe la anatomía y fisiología de las principales glándulas afectadas por los síntomas *sicca* del SSp, y así comprender ampliamente la clínica involucrada en esta patología.

### **2.1 Anatomía y fisiología de las glándulas exocrinas**

La afección en el síndrome de Sjögren involucra principalmente a las glándulas exocrinas; siendo los síntomas cardinales ojo seco (queratoconjuntivitis seca) y boca seca (xerostomía), teniendo una presencia de más del 98% en los pacientes afectados. Esto se debe a la alteración funcional de las glándulas lagrimales y salivales <sup>35, 37</sup>.

En relación con la clínica de queratoconjuntivitis seca, se caracteriza por presencia de sensación de cuerpo extraño, ardor o dolor ocular y fotofobia; con referente a la xerostomía, se presenta como un signo de estomatitis sicca, clínicamente evidenciándose como dificultad para el habla durante periodos prolongados, y al masticar o desalinizar alimentos secos. Para una mejor comprensión de estos síntomas característicos del SS, es indispensable conocer la estructura y la funcionalidad de los órganos involucrados, desarrollándose a continuación <sup>36</sup>.

#### **2.1.1 Glándulas salivales**

Son glándulas exocrinas del sistema digestivo superior, las cuales vacían su contenido salival en la cavidad oral. Según su anatomía se clasifican según su tamaño e importancia funcional en 2 grandes grupos: <sup>38, 39</sup>

- *Glándulas salivales mayores*, conformadas por 3 glándulas pares:
  - Glándulas sublinguales
  - Glándulas parótidas
  - Glándulas submaxilares
- *Glándulas salivales menores* (acesorias), distribuidas en la mucosa y submucosa de los órganos bucales:
  - Glándulas labiales
  - Glándulas genianas
  - Glándulas palatinas

Las glándulas salivales producen dos tipos principales de secreción: la primera, es la secreción serosa, con consistencia acuosa; y el segundo tipo es la secreción mucosa, más espesa y viscosa, que contiene mucina, para la lubricación y protección<sup>39</sup>.

Las glándulas exocrinas normalmente producen de 800 a 1,500 mililitros de saliva por día, con contribución de las glándulas salivales menores que proporcionan un flujo pequeño pero constante de saliva para humedecer y lubricar la superficie. Estas últimas son importantes para el mantenimiento de la lubricación bucal cuando glándulas principales (mayores) no son estimuladas por la masticación<sup>39</sup>.

#### 2.1.1.1 Glándula parótida

La estructura túbulo acinosa, comunica la boca a través del conducto parotídeo (*conducto de Stenon*), que converge hacia el vestíbulo de la boca a nivel del segundo molar superior. Es la más grande de las glándulas salivales mayores, con un peso aproximado de 25 a 30 gramos; se encuentra localizada anatómicamente a nivel de la región retromandibular, dentro de vainas fibrosas rígidas, estando limitado por el hueso cigomático superiormente, por delante por el borde anterior de la mandíbula, posteriormente por el conducto auditivo externo y caudalmente por el borde inferior de la mandíbula, vientre posterior del músculo digástrico, apófisis mastoides y músculo esternocleidomastoideo. Esta glándula produce alrededor de 1 a 1.5 litros de saliva por día, produciendo únicamente secreción serosa<sup>38, 40, 41</sup>.

### 2.1.1.2 Glándula submandibular

Las glándulas submandibulares son más pequeñas que las parótidas, sin embargo, son más grandes que las glándulas sublinguales. Su forma es de tamaño y forma irregular, similares a las nueces. Tienen una longitud de 4 a 5 cm y un peso aproximado de 7 a 8 gramos, están localizadas en la fosa que toma su mismo nombre, situándose a lo largo del cuerpo de la mandíbula, parcialmente superiores e inferiores a la mitad posterior de la mandíbula, y superficiales y profundas al músculo milohioideo <sup>38, 40, 41</sup>.

Producen una secreción mucosa y serosa que vierten en la cavidad oral a través del conducto de Wharton, conducto con una longitud aproximada de 4 a 5 cm que desemboca lateral al frenillo lingual en una pequeña papila sublingual con uno a tres orificios (estos conductos son visibles presentando a menudo gotas de saliva o esparciéndose al bostezar) <sup>38</sup>.

### 2.1.1.3 Glándula sublingual

Del complejo de glándulas salivales mayores, son las de menor tamaño, con un peso aproximado de 3 gramos, con configuración forma elipsoidal (almendrada). Estas glándulas se encuentran lateralmente a los conductos submandibulares y mantienen estrecha relación con el nervio lingual, se sitúan en la pared inferior de la boca entre la mandíbula y el músculo geniogloso <sup>38, 40, 41</sup>.

La secreción salival de las glándulas sublinguales es predominantemente seromucosa, la cual drena al suelo de la boca a través de un conducto principal - conducto sublingual mayor (conducto de Bartolino); de igual forma posee diversos conductos sublinguales menores que confluyen y terminan en el pliegue sublingual <sup>38,42</sup>.

## 2.1.2 Fisiología salival

La saliva es una sustancia incolora, que tiene una densidad entre 1.002 y 1.020, con un pH entre 5.3 y 7.8, el cual propicia un ambiente estable para las enzimas que se encuentran en ella (amilasa, en mayor proporción) para que ejerzan su acción

degradante inicial. La producción diaria se encuentra entre 800ml a 1500ml (promedio de 1000 ml), presentando picos de mayor secreción durante la ingesta alimenticia <sup>43</sup>.

La producción de saliva se realiza en un 90% por las glándulas salivales mayores, teniendo un 10% las glándulas salivales menores. El producto de las glándulas parótidas está confinado a la secreción serosa, en la que predomina la amilasa; esta glándula ejerce la función en su totalidad cuando existe un estímulo tanto alimenticio como cognitivo, sin embargo, hay un flujo basal que es de aproximadamente el 20%. La glándula submandibular está constituida histológicamente con ácidos seromucosos, de la cual la secreción que predomina es de tipo mucinoso, encargándose de la secreción basal de saliva en aproximadamente un 65%.

La glándula sublingual posee las mismas características tanto histológicas como de secreción en comparación con la glándula submandibular, siendo responsable de tan sólo el 2% de producción salival.

Por último, las glándulas salivales menores tienen como principal función la lubricación de la cavidad oral, dado su contenido especializado conformado por mucina con alto grado de glucosilación, así como secreción de inmunoglobulinas; lo que permite mantener un equilibrio de la flora bacteriana oral <sup>39, 42, 43</sup>.

Entre las principales funciones de la saliva encontramos:

- *Proteger, lubricar y limpiar la mucosa oral.* facilita la masticación y la deglución actuando como una barrera contra las sustancias irritantes y nocivas contenidas en los alimentos. Además, facilita el habla <sup>40, 44</sup>.
- *Protección contra la caries dental.* el contenido de la saliva porta varias sustancias químicas, llamados tampones, que neutralizan la acidez de los alimentos y bebidas para mantener un pH neutro. Contiene depósitos de iones de calcio y fosfato los cuales repone a medida que se pierden gradualmente de los dientes. La IgA-A secretora es un anticuerpo único que se encuentra en la saliva con capacidad variada para neutralizar varias bacterias orales, interfiriendo con la capacidad de estos para adherirse a los dientes <sup>40, 44</sup>.
- *Posee propiedades antimicrobianas.* posee varios componentes proteicos en la saliva (p. ej., lactoferrina, peroxidasa, histatinas y

proteasa secretora de leucocitos) con propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales <sup>40, 44</sup>.

- *Facilita la digestión y percepción del sabor.* Al inicio de la digestión, las papilas gustativas, que se localizan en la boca, solo responden ante sustancias disueltas, a lo que la saliva mejora esta respuesta al disolver y digerir los alimentos sólidos. Las propiedades solventes y digestivas de la saliva permiten que las papilas gustativas transmitan el sabor de los alimentos <sup>40, 44</sup>.

### 2.1.2.1 Secreción y formación de la saliva

La saliva posee dos tipos principales de secreción proteica: 1) secreción serosa con alto contenido en ptialina ( $\alpha$ -amilasa: enzima que degrada almidones), y 2) secreción mucosa, con abundante mucina, con funciones de lubricación y protección de la superficie. El pH salival con una variación entre 6 a 7, permite que la acción digestiva de la ptialina, se genere con normalidad. La saliva se compone en un 99% de agua, y un 1% de proteínas, iones, gammaglobulinas y factores de crecimiento <sup>40, 42, 43</sup>.

### 2.1.2.2 Fases de la Secreción Salival

La salivación se da en dos fases: en la primera participan los ácinos y en la segunda, los conductos salivales.

En la secreción primaria, los acinos producen una sustancia con alto contenido de ptialina, mucina o ambas, en una solución similar al líquido extracelular (*ver cuadro 2-1*). Al fluir esta secreción por los conductos, se desarrollan dos procesos de transporte activo que modifican la composición iónica de la saliva <sup>40, 44</sup>

- En el primero de ellos, se produce una reabsorción activa de iones sodio a lo largo de todo el conducto salival y, al mismo tiempo, se secretan activamente iones potasio, que se intercambian por iones sodio. <sup>40, 44</sup>
- En el segundo proceso, el epitelio ductal secreta iones bicarbonato hacia la luz del conducto, esta se debe, en parte al intercambio pasivo de bicarbonato por iones cloruro. <sup>40, 44</sup>.

En el proceso de salivación máxima, las concentraciones iónicas cambian considerablemente debido a que la velocidad de formación de la secreción primaria por los acinos aumenta hasta 20 veces. Existen factores que inciden en las diferentes composiciones de la saliva siendo estos: el estado de hidratación, estado nutricional, duración del estímulo, estado emocional y la edad.<sup>40, 44</sup>

**Cuadro 2-1 elementos de la saliva va en esta parte el nombre**

<b>COMPONENTE</b>	<b>Características</b>
<b>MUCINAS</b>	Glicoproteínas que forman una sustancia viscosa, con lo cual actúan como barrera protectora de la mucosa oral. Los subtipos de mucinas (MG2a y MG2b) poseen funciones bactericidas
<b>AGLUTININAS</b>	Glicoproteínas con acción adherente, lo que permite fusionar y eliminar microorganismos patógenos
<b>LISOZIMAS</b>	Proteína catalítica que hidroliza polisacáridos de la pared bacteriana
<b>AMILASA SALIVAL</b>	Enzima que degrada el almidón proveniente de la dieta
<b>LACTOFERRINA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acción bacteriostática: elimina el hierro necesario para la replicación bacteriana</li> <li>• Acción bactericida: activación del dominio antibacteriano resultado del contacto de esta enzima con el ácido gástrico</li> </ul>
<b>ESTATERINA</b>	Proteína que estimula la colonización de bacterias de la flora normal de la cavidad oral
<b>CISTATINAS</b>	Conjunto de fosfoproteínas, que modulan la respuesta inflamatoria ante la presencia de bacterias patógenas (inhibe el crecimiento bacteriano)
<b>HISTATINAS</b>	Péptidos con función dirigida a la neutralización y eliminación de complejos bacterianos, a nivel de su membrana por medio de quelación, inhibición de enzimas proteolíticas y formación de poros.

**Elaborado por los autores, adaptado de:** Torres Castiblanco JL, Rojas Villarraga A. Capítulo 3: Anatomía y fisiología de las glándulas salivales. En: Juan Manuel Anaya, et al, Síndrome de Sjögren [en línea] 2nd ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad de Rosario; 2017 [citado 27 Abr 2020]. p.27-37 Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).

### 2.1.2.3 Secreción salival

La secreción de saliva inicia gracias a diferentes estímulos que pueden ser por medio de los sentidos (olfatorio, visual, táctil) o cognitivo (pensamientos y emociones). Las glándulas salivales están controladas por señales nerviosas parasimpáticas procedentes de los núcleos salivales superior e inferior del tronco del encéfalo; por medio de diversos estímulos, los receptores de la mucosa oral desencadenan la secreción salival, con el consecuente impulso nervioso hacia los centros corticales y del hipotálamo, lo cual resulta en el aumento de la producción salival a nivel glandular. La actividad simpática regula la disminución del flujo salival <sup>38, 40</sup>.

Variados estímulos pueden inducir la salivación siendo estos los siguientes:

- *Gustativos*, en especial los sabores amargos. Estos provocan una considerable secreción salival, de hasta 8 a 20 veces superior al basal.
- *Estímulos táctiles*, como la presencia de objetos lisos en la boca, los cuales inducen una salivación notable, a diferencia de objetos con características rugosas los cuales generan un estímulo pobre e incluso llegan a inhibirlo.
- *Señales nerviosas desde los centros superiores del sistema nervioso central*, como, por ejemplo, se puede referir al estímulo que se induce cuando un individuo huele o come alimentos de gusto personal a diferencia de aquellos los cuales le disgustan. La zona del apetito del encéfalo regula en su mayoría estos efectos.
- *Reflejos gastrointestinales*, la salivación puede activarse como respuesta a las señales sensitivas que se dan en el estómago y en el duodeno. Estos estímulos son debidos cuando se ingieren alimentos irritantes o cuando se produce la náusea (al deglutir, la saliva disminuye la irritación a nivel del tubo digestivo diluyendo o neutralizando los irritantes) <sup>38, 43</sup>.
- *Vasodilatación secundaria*, como factor secundario, los impulsos nerviosos parasimpáticos que inducen una salivación copiosa dilatan, los vasos sanguíneos; este efecto produce que se induzca el aporte sanguíneo necesario para las células secretoras, provocando un aumento de la producción salival. La calicreína juega un papel importante en este estímulo, ya que, al ser secretada por las celulosas salivales activadas, escinde

proteínas sanguíneas, como la  $\alpha$ 2-globulina, la cual estimula la formación de bradiquinina, sustancia vasodilatadora <sup>38, 43</sup>.

### 2.1.3 Aparato lagrimal

El aparato lagrimal es la unidad funcional encargada de la visión, este cuenta con diferentes estructuras que ayudan a mantener la homeostasis.

La superficie ocular esta conformada por la superficie epitelial la cual tiene dos regiones la cornea y conjuntiva, estas necesitan de protección para evitar la desecacion y el deterioro. Esta protección ocular esta dada por un tercer componente llamado películala lagrimal, la cua se logra gracias a las diferentes glándulas que conforman dicho aparato <sup>45</sup>.

#### 2.1.3.1 Unidad funcional lagrimal

La superficie ocular es esencial para la función visual y se considera como una interfaz entre el entorno externo y el individuo. Estudios recientes comenzaron a considerar que la superficie ocular es una unidad funcional (unidad funcional lagrimal), y sus componentes están representados por la glándula lagrimal, el epitelio corneal, el epitelio conjuntival y las células caliciformes, la película lagrimal y el borde del párpado con las glándulas de Meibomio <sup>45</sup>.

La funcionalidad del aparato lagrimal es esencial para mantener una homeostasis en la superficie ocular al mantener una película lagrimal estable. Los factores en las lágrimas sanas apoyan y protegen la conjuntiva y la córnea <sup>45</sup>.

Las lágrimas contienen numerosas proteínas, incluidas enzimas, factores de crecimiento (factores de crecimiento epidérmico) y factores antimicrobianos, la IgA secretora, cistatinas y defensinas.

Actualmente la película lagrimal se designa como un gel de mucina hidratado; teniendo en su conformación tres componentes principales, incluyendo las mucinas secretadas por las células caliciformes y por el epitelio estratificado de la superficie del ojo, el líquido acuoso producido por las glándulas lagrimales y las glándulas de meibomio que secretan lípidos <sup>45, 46</sup>.

- El glicocálix, formado por las mucinas 1, 2 y 16 expresadas por la conjuntiva y el epitelio corneal, lubrica la superficie del ojo y permite la adherencia de la capa lagrimal de mucina a la superficie epitelial hidrófoba. Las mucinas eliminan los patógenos, proporcionan lubricación a la superficie ocular y sirven como una barrera ante patógenos microbianos y protege ante la infiltración inflamatoria en la superficie ocular <sup>45, 46</sup>.
- Las glándulas lagrimales secretan el componente acuoso, el cual contiene factores tróficos y protectores como factores de crecimiento, inmunoglobulina A, lactoferrina, lisozima, defensinas, antagonista del receptor de interleucina-1 y electrolitos.
- Las glándulas meibomianas secretan la capa lipídica que ayuda a la disminución de la evaporación de la película lagrimal <sup>45,46</sup>.

Estos componentes mantienen una película lagrimal estable, haciendo una superficie corneal lisa, continuamente lubricada, protegida de infecciones microbianas y agresiones ambientales, y brindando factores que mantienen saludable la superficie epitelial. Siendo la esta, la principal superficie refractaria del ojo es esencial para una visión de alta calidad <sup>40, 45</sup>.

Los pacientes con síntomas sicca con afectación ocular presentan un desequilibrio de la película lagrimal y enfermedad epitelial corneal que disminuye la visión funcional y la sensibilidad al contraste. Como consecuencia de ello, muchos pacientes con SS experimentan visión borrosa y fluctuante, fatiga visual y fotofobia severa. Incluso pequeñas alteraciones en la composición de las lágrimas como resultado de la afección del aparato lagrimal en el SS pueden producir consecuencias perjudiciales para la superficie ocular. Para conocer el grado de afectación que genera el síndrome seco es esencial saber que estructuras están involucradas en su función normal <sup>39, 47</sup>.

### 2.1.3.2 Glándula lagrimal

Tiene una configuración en forma almendrada, de aproximadamente 2 cm de longitud. Situada en la fosa de su mismo nombre, ubicada en la parte superolateral de la órbita. La glándula está dividida en dos lóbulos determinados por las estructuras que

la confluyen: una parte superior -orbitaria- y otra inferior -palpebral- por la expansión lateral del tendón del elevador del párpado superior. Existen además glándulas lagrimales accesorias, siendo estas las glándulas de Krause que se encuentran en el fórnix superior y las glándulas de Wolfring en la conjuntiva superior, justo por encima del borde superior del tarso <sup>39, 45, 48</sup> .

La funcionalidad de estas glándulas es lubricar y proteger la superficie del ojo. Segregan lágrimas producidas por epitelios acinares y ductales bajo demanda. La mayor parte de la secreción lagrimal es refleja, en respuesta a la estimulación neural. Existe una red neuronal que conecta las glándulas lagrimales, la córnea, la conjuntiva y las glándulas meibomianas; Ello está regulado por nervios sensoriales, simpáticos y parasimpáticos. Las señales aferentes de la superficie ocular se transmiten por medio de la rama oftálmica del nervio trigémino, hacia el sistema nervioso central, donde se sincronizan con los nervios eferentes autónomos. <sup>47</sup> En respuesta a un estímulo, los nervios eferentes, que inervan tejidos secretores, liberan neurotransmisores como el péptido vasoactivo intestinal (VIP) que promueve la secreción de lágrimas así como de estimular los nervios parasimpáticos eferentes que inhiben la producción de citosinas proinflamatorias, quimiocinas y mejorar la secreción de las citosinas antiinflamatorias TGF-  $\beta$  e IL-10 <sup>47</sup>.

#### a. Conjuntiva

Es una membrana mucosa altamente vascularizada que recubre la superficie anterior del ojo, exceptuando la córnea; su extensión deriva desde el limbo esclero-corneal hasta la unión mucocutánea de los párpados. Tiene una superficie aproximada de 14.5 cm<sup>2</sup>. Las funciones principales son: producción de mucina para la adherencia adecuada de la película lagrimal a la superficie ocular, protección de la superficie ocular ante posibles infecciones, reservorio lagrimal en sus fondos de saco y facilitar la movilidad del globo ocular en relación con los párpados. La conjuntiva cubre la mayoría de la superficie ocular y funciona como el principal sistema de soporte para la córnea al producir componentes lagrimales y suministrar células inmunitarias e inflamatorias <sup>45, 46, 48</sup> .

La conjuntiva posee tres zonas topográficas: bulbar, palpebral y forniceal (fórnix). La conjuntiva forma una superficie mucosa continua sobre estas tres zonas: <sup>48</sup>

- *Conjuntiva bulbar*: cubre la superficie anterior del globo
- *Conjuntiva palpebral*: recubre la superficie interna de los párpados
- *Fórnix conjuntival*: conecta la conjuntiva palpebral y bulbar.

La conjuntiva consta de dos componentes, el epitelio estratificado no queratinizado y el estroma subyacente. Las células caliciformes comprenden aproximadamente 5–20% de las células epiteliales conjuntivales, estas secretan mucina MUC5AC y TGF- $\beta$ 2 en las lágrimas. La conjuntiva también es una fuente de IgA-secretora- que se encuentra en las lágrimas. El factor adaptativo de la respuesta inmune de la superficie ocular se encuentra en la conjuntiva denominado tejido linfoide asociado a la conjuntiva -CALT-; el cual promueve y regula las respuestas inmunitarias mediante la selección y el procesamiento de antígenos en la superficie ocular <sup>45</sup>.

#### b. Córnea

La córnea involucra la sexta parte de la túnica externa del ojo, localizándose en su porción anterior. Su superficie anterior tiene forma convexa y esférica con un diámetro horizontal de 11 a 12 mm y vertical de 9 a 11 mm. Con un espesor aproximado de 500  $\mu$  en el centro y de 800  $\mu$  en la periferia. Las propiedades ópticas de la córnea están dadas por la transparencia, regularidad de la superficie y su índice refractivo ( $n_c=1,376$ ) <sup>45, 46, 48</sup>.

La córnea tiene abundantes terminaciones nerviosas sensoriales con un tejido transparente que lo convierten en un lente potente. Dicha transparencia procede de la capa lagrimal superficial, tejido especializado no queratinizado de uniones estrechas, queratocitos, láminas de colágenos y células endoteliales que intercambian líquido fuera de la córnea. Las terminaciones nerviosas sensoriales que terminan en el epitelio corneal controlan constantemente el entorno y transmiten los impulsos nerviosos al sistema nervioso central, para la regulación de la secreción lagrimal por parte de la unidad funcional lagrimal como respuesta al entorno ambiental. Las proteasas en la película lagrimal, en un entorno sano, regulan el recambio de las células epiteliales de la córnea apical <sup>47</sup>.

### 2.1.3.3 Glándula de Meibomio

Estas glándulas se encuentran en las placas tarsales de los párpados superior e inferior. Son glándulas con secreción de lípidos que retrasan la evaporación de la película lagrimal y estabilizan la película lagrimal; los lípidos se liberan en las lágrimas desde los conductos de la glándula meibomiana que se encuentran en los bordes del párpado. La glándula meibomiana segrega más de 100 lípidos diferentes que incluyen lípidos polares, ésteres de cera, ácidos grasos libres y colesterol <sup>45, 49</sup>.

#### a. Película lagrimal

Las lágrimas tienen tres componentes principales: mucoso, acuoso y lipídico. Este contenido está organizado en capas, la cual forma una película con un espesor de 6 a 10  $\mu\text{m}$ , siendo estas las siguientes: <sup>39,35,46</sup>

- *Capa de lipídica*: segregada por las glándulas de Meibomio y las glándulas de Zeiss, localizadas a lo largo del borde palpebral, adyacentes a las pestañas. Esta capa tiene como función evitar la evaporación de la capa acuosa y mantener el grosor de la película lagrimal, por lo tanto, su deficiencia produce ojo seco evaporativo <sup>39, 45, 46</sup>.
- *Capa acuosa (intermedia)*: segregada por la glándula lagrimal en un 95% y las glándulas accesorias de Krause y Wolfring. Tiene la propiedad de hidratar la capa mucosa para formar un gel lagrimal. Suministra el oxígeno atmosférico al epitelio corneal. El contenido está constituido por proteínas como lisozima, IgA y lacoferrina, con propiedades antibacterianas y de eliminación de desechos; por lo que proporciona una superficie óptica lisa a la córnea al anular las irregularidades mínimas <sup>39, 45, 46</sup>.
- *Capa mucosa (interna)*: segregada principalmente por las células caliciformes conjuntivales. Es la más cercana a la superficie ocular. Por medio de la mucina segregada por las células de esta capa, las lágrimas generan su propiedad lábil y lubrica la superficie de la córnea al convertir el epitelio de una superficie hidrofóbica a una hidrofílica <sup>39, 45, 46</sup>.

A medida que se ha descrito la película lagrimal se evidencia que conforma una estructura dinámica y activa, indivisible con los epitelios de la superficie ocular; por lo

que para tener una película lagrimal sana es indispensable un epitelio de superficie sano. La película lagrimal se distribuye de forma uniforme sobre la superficie ocular mediante, los mecanismos de parpadeo controlado neurológicamente. Por ello, es indispensable tener tres factores para una película lagrimal adecuada: reflejo fisiológico del parpadeo, contacto entre la superficie ocular externa y palpebral, y un epitelio corneal normal <sup>45, 46</sup>.

El flujo lagrimal promedio es de 1.2 microlitros/minuto, con un rango entre 0.5 y 2.2 microlitros/minuto. Se minimiza durante el sueño y la anestesia, se maximiza ante estímulos físicos externos o emocionales. El volumen lagrimal total es de un estimado 7 microlitros. El pH lagrimal es de 7.6, con una osmolaridad similar al plasma, 280-300 mOsm, con mayor concentración de potasio, esta fluctúa durante el día de manera que tiene su nivel más bajo en la mañana al levantarse (por los párpados cerrados) y va aumentando lentamente durante el día; la osmolaridad varía con la edad, aumentando anualmente un promedio de 0.0931 mosm/L <sup>46</sup>.

Entre las funciones de la película lagrimal se encuentran:

- *Óptica:* forma la primera interfase, aire-lágrima, y regulariza la superficie corneal.
- *Metabólica:* aporta oxígeno y algunos nutrientes al epitelio corneal. Entre las enzimas que ayudan en este proceso se encuentra la  $\beta$ -amilasa lagrimal, la cual ayuda en el metabolismo de la glucosa en las células epiteliales.
- *Antimicrobiana:* por medio de enzimas (lisozima, lactoferrina, peroxidasa), inmunoglobulinas y otras sustancias antibacterianas disueltas en ella.
- *Limpieza:* con la estimulación del parpadeo, se logra eliminar de la superficie ocular restos celulares y sustancias extrañas provenientes del medio externo <sup>45, 46</sup>.

## b. Secreción lagrimal

El impulso que induce la producción del líquido lagrimal se estimula por la vía parasimpática del nervio facial (NC VII). La estimulación parasimpática, está regulada por reflejos sensitivos y emotivos.

Bajo condiciones normales no emotivas, ni de estímulo externo la secreción lagrimal es dependiente del reflejo sensitivo del trigémino <sup>48</sup>.

La mayor parte de la secreción lagrimal es de tipo reflejo, como respuesta usualmente inconsciente a estímulos de la superficie ocular y/o mucosa lagrimal. Esto inicia el impulso aferente a través de la rama oftálmica del trigémino (V<sub>1</sub>) hasta la protuberancia; allí, estos estímulos son captados y procesados junto con otra información de tipo emotivo que llega de la corteza cerebral.

Posteriormente, se desencadena una respuesta a través del sistema parasimpático viajando a través del nervio facial, en conjunto con un impulso de tipo simpático que viaja por la cadena simpática para espinal cervical, llegando a la glándula lagrimal por el nervio cigomático o como fibras independientes que viajan con la arteria lagrimal <sup>48, 49</sup>.

El efecto neto es a secreción del líquido lagrimal a través de 8 a 12 conductos excretores, que se abren en la parte lateral del fórnix conjuntival superior del saco conjuntival. El líquido fluye inferiormente dentro del saco por el efecto de la gravedad <sup>48, 49</sup>.

Paralelo a la estimulación de la secreción lagrimal, se produce estimulación del parpadeo a través de las ramas motoras del nervio facial, lo cual ayuda a la evacuación de las lágrimas por los puntos lagrimales. Los párpados realizan una secuencia de lateral a medial, lo que arrastra una película de líquido medialmente sobre la córnea, de modo similar a un limpiaparabrisas. De esta manera, el líquido lagrimal con cuerpos extraños, como polvo, es impulsado hacia el ángulo medial del ojo y se acumula en el saco lagrimal, finalmente, el líquido drena hacia los canaliculos lagrimales (el músculo orbicular de los ojos, unido en parte al saco lagrimal, facilita el traslado del líquido lagrimal al saco) <sup>47, 48</sup>.

El parpadeo es un componente crucial en el mantenimiento de una superficie ocular sana, ayudando a controlar la evaporación, dispersión y drenaje de la película lagrimal <sup>45</sup>.

Después de haber retroalimentado la anatomía y fisiología de las glándulas exocrinas que se ven afectadas con mayor frecuencia en el SSp se detallarán en el siguiente capítulo los aspectos clínicos de esta enfermedad, junto con los métodos diagnósticos.

## CAPÍTULO 3

### ASPECTOS CLÍNICOS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

#### SUMARIO

- Manifestaciones clínicas
- Complicaciones clínicas del síndrome de Sjögren primario
- Métodos diagnósticos del síndrome de Sjögren primario
- Clasificación del síndrome de Sjögren
- Diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren

El siguiente capítulo aborda las manifestaciones clínicas, clasificación y complicaciones del SSp. Se describen las formas convencionales de diagnosticar SSp y los últimos avances diagnósticos.

#### 3.1 Manifestaciones clínicas

El síndrome de Sjögren es una enfermedad que presenta diversas manifestaciones, a nivel glandular presenta específicamente resequeidad y puede acompañarse de otras afecciones multisistémicas las que aumentarían la sospecha de SSp.

##### 3.1.1 Manifestaciones glandulares

La xerostomía y xeroftalmia se presentan en un 95% de los pacientes con síndrome de Sjögren. Con menor frecuencia aparece el compromiso de otras glándulas exocrinas con síntomas secos adicionales como por ejemplo respiratorias, gastrointestinales y del tracto genital <sup>1</sup>.

###### 3.1.1.1 Manifestaciones orales

Las glándulas salivales conformadas por dos grupos: las glándulas mayores y menores. Entre las glándulas mayores se encuentran tres pares encargados de la producción de saliva en un 90%. La estructura básica de producción de saliva es el acino. Las glándulas salivales se encuentran compuestas en un 99% por agua y 1% por iones, proteínas, inmunoglobulinas, entre otros elementos <sup>1</sup>.

En el Síndrome de Sjögren hay una afectación de las glándulas salivales mayores que conduce a una disminución salival que se manifiesta con boca seca (xerostomía), por consiguiente hay un aumento significativo de infecciones bucales, friabilidad de la mucosa y caries dentales por pérdida de la lubricación y capacidades antimicrobianas de la saliva, causando inflamación, desprendimiento de la mucosa oral y úlceras traumáticas, que a largo plazo disminuye la capacidad para comer, hablar y deglutir <sup>1</sup>.

Los principales síntomas orales incluyen dolor, adherencia de los alimentos a la lengua, disgeusia y disfagia. Al examen físico los pacientes presentan lengua roja, lobulada o depilada y queilitis angular <sup>1</sup>.

Aproximadamente el 68% de los pacientes con SS presenta *Candida albicans*. El 30% de los pacientes presenta inflamación de las glándulas salivales mayores, siendo la parotidomegalia clave para el diagnóstico de síndrome de Sjögren <sup>1</sup>.

#### 3.1.1.2 Manifestaciones oculares

Los pacientes con xeroftalmia manifiestan síntomas de irritación, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal presentando daño a la superficie ocular, La xeroftalmia u ojo seco puede asociarse a un incremento de la osmolaridad lagrimal e inflamación de la superficie <sup>1</sup>.

Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan xeroftalmia en un 90%. La capa lipídica externa evita la evaporación de la capa acuosa (intermedia) que tiene como función suministrar el oxígeno al epitelio corneal, actividad antibacteriana por proteínas como IgA, lactoferrina, lisozima, elimina desechos y estímulos nocivos al permitir el paso de leucocitos <sup>1</sup>.

Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan deficiencia de la capa acuosa (capa intermedia de la película lagrimal) caracterizada por la producción insuficiente de la glándula lagrimal, por infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales <sup>1</sup>.

La queratoconjuntivitis seca se manifiesta como sensación de cuerpo extraño en los ojos, irritación, fatiga ocular, foto sensibilidad y alteraciones visuales, que a largo

plazo tiene como complicación ulceraciones corneales, queratitis bacteriana e infecciones oculares <sup>10,50</sup>.

Los pacientes que no reciben tratamiento temprano pueden desarrollar complicaciones como blefaritis, úlceras corneales, vascularización, opacificación y perforación que concluye en el compromiso visual <sup>1</sup>.

### **3.1.2 Manifestaciones Extraglandulares**

La sospecha de Síndrome de Sjögren debe aumentar si el paciente presenta manifestaciones sistémicas asociadas a sequedad glandular <sup>1</sup>.

#### **3.1.2.1. Síntomas generales**

El 70 – 80% de los pacientes presentan fatiga anormal y con frecuencia se relaciona a incapacidad laboral. Podemos encontrar síntomas no tan específicos como trastorno del sueño, ansiedad y depresión. El dolor crónico se asocia a poliartalgias y mialgias en el 50% de los pacientes con síndrome de Sjögren <sup>1</sup>.

Las manifestaciones extraglandulares se pueden considerar como una epitelitis autoinmune ya que el objetivo principal de la respuesta autoinmune es el componente epitelial <sup>1</sup>.

#### **3.1.2.2 Cutáneo**

La mitad de los pacientes con síndrome de Sjögren manifiestan alteraciones cutáneas como: xerodermia, queilitis angular, eritema anular, lupus pernicio y vasculitis cutánea, además de púrpura palpable y plana o vasculitis urticariforme.

La vasculitis es una de las manifestaciones más frecuentes en esta patología y afecta principalmente a los vasos pequeños. La púrpura palpable presente en el 10% de los casos, está asociada con linfoma. El eritema anular presente en un 5 – 10% de los pacientes y está caracterizada por lesiones eritematosas fotosensibles. En algunas ocasiones se forman lesiones similares a las del lupus eritematoso sistémico <sup>1</sup>.

### 3.1.2.3. Musculoesquelético

Las alteraciones musculoesqueléticas se encuentran en un 30 – 60% de los pacientes con síndrome de Sjögren, siendo las artralgias el síntoma más prevalente. Las articulaciones metacarpofalángicas, hombros, muñecas y metatarsfalángicas son las mayormente afectadas <sup>1</sup>.

### 3.1.2.4 Pulmonar

Son frecuentes las manifestaciones pulmonares, sin embargo, únicamente el 10% son significativos. Las vías respiratorias son mayormente afectadas produciendo con frecuencia la enfermedad obstructiva, que provoca disnea como principal síntoma

### 3.1.2.5 Cardiovascular

Los pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico tienen una prevalencia mayor de padecer aterosclerosis. Se ha documentado que la dislipidemia es el factor de riesgo más significativo para padecer enfermedades cardiovasculares <sup>1</sup>.

El fenómeno de Raynaud se observa entre el 18 – 37 % de los pacientes con síndrome de Sjögren. La pericarditis se presenta menor al cinco por ciento de los pacientes <sup>1</sup>.

### 3.1.2.6 Gastrointestinal

Las manifestaciones gastrointestinales se deben a la resequedad de la faringe, esófago, alteración de la motilidad esofágica y enfermedad ácido-péptica, presentando síntomas como náuseas, disfagia, epigastralgia, entre otros. El patrón histológico típico es la gastritis atrófica crónica con infiltración linfoide <sup>1</sup>.

La hepatitis autoinmune se diagnostica en un 1.7 – 4% de los pacientes con síndrome de Sjögren, mientras que la colangitis autoinmune se diagnostica en un 5 – 10% de los pacientes con anticuerpos antimitocondriales <sup>1</sup>.

### 3.1.2.7 Renal

La principal patología renal se manifiesta con la nefritis intersticial que aparece de forma temprana y en algunas ocasiones puede preceder a los síntomas de sequedad. La presentación clínica más frecuente es la acidosis renal distal tipo 1 en un

10% de los casos. Los principales signos son hipertensión, proteinuria leve y hematuria microscópica que tienden a presentarse al final de la evolución de la enfermedad. En menos del cinco por ciento de los casos se presenta la glomerulonefritis <sup>1</sup>.

#### 3.1.2.8 Neurológico

La polineuropatía sensorial es la manifestación más frecuente en un 5-10% de los casos de pacientes con SS, denota un compromiso del sistema nervioso periférico. se han encontrado con menor frecuencia las siguientes afecciones; neuropatía autonómica, polineuropatía sensoriomotora, mononeuritis múltiple poliradiculopatía <sup>1</sup>.

Se ha encontrado relación con la neuropatía con vasculitis y el desarrollo de linfoma con una evolución más agresiva <sup>1</sup>.

Entre las manifestaciones extraglandulares de pacientes con SS que tienen compromiso del sistema nervioso central podemos encontrar neuritis óptica, lesiones de la sustancia blanca, meningitis aséptica, mielitis transversa, encefalopatía difusa, afectación de los pares craneales (principalmente V, VII y VIII) y demencia <sup>1</sup>.

#### 3.1.2.9 Hematológico y desórdenes Linfoproliferativos

Se ha encontrado que menos del 5% de los pacientes que presentan signos extraglandulares se desarrolla anemia hemolítica autoinmune, y trombocitopenia grave. El síndrome de Sjögren puede progresar gravemente incluso a la muerte por causa de neoplasias hematológicas <sup>1</sup>.

La complicación más grave del síndrome de Sjögren es el linfoma de células B y se manifiesta aproximadamente en el 5 – 10% de los pacientes. El síndrome de Sjögren es la enfermedad autoinmune con mayor incidencia de enfermedades linfoproliferativas malignas <sup>1,24</sup>.

### **3.2 Complicaciones clínicas del síndrome de Sjögren primario**

El SS es una exocrinopatía crónica autoinmune de progresión lenta. Como se ha mencionado anteriormente el SS se manifiesta por síntomas tanto glandulares como extraglandulares, que varía según la evolución de la enfermedad y de factores

externos. En algunas ocasiones los pacientes con SS pueden desarrollar complicaciones como linfoma o neuropatía periférica<sup>51</sup>.

Una de las más graves es el linfoma de células B (5 a 10%). Los pacientes con factores de riesgo para progresión de linfoma deben ser monitorizados. Kassan S, refiere que los factores de riesgo para progresión de linfoma en pacientes con SS son las personas con agrandamiento persistente de la glándula, púrpura, niveles bajos de C4 y crioglobulinemia monoclonal tienen un mayor riesgo (como se observa en el cuadro 3-1)<sup>7, 24</sup>.

Los linfomas en su mayoría son células B, su malignidad es de grado bajo e intermedio. Los linfomas de células B pueden estar localizados en áreas extraganglionares como en glándulas salivales, sistema digestivo, glándula tiroides, pulmones, riñones y órbita<sup>51</sup>.

El fenómeno de Raynaud es una de las complicaciones cardiovasculares observada en 18 a 37% de los pacientes. La pericarditis por esclerosis sistémica observada en menos del 5% de los pacientes.

Los anticuerpos Anti-ro/SSa y anti-La/SSB son marcadores serológicos en la inducción de inflamación y daño local, así como de complicaciones sistémicas<sup>5</sup>.

### **3.3 Métodos diagnósticos del síndrome de Sjögren primario**

La clave para un diagnóstico oportuno de los pacientes con sequedad oral u ocular es la evaluación clínica. Se debe realizar una revisión por sistemas completa, que incluya preguntas que nos ayuden a orientarnos al diagnóstico de SS primario o secundario, el grado de afectación a diferentes órganos y complicaciones que pueda presentar, Para confirmar el diagnóstico se encuentra un número amplio de ayudas paraclínicas las cuales serán citadas más adelante<sup>52</sup>.

Dado a que la sintomatología “sicca” (ojo y boca seca) puede atribuirse a cuantiosas entidades clínicas, los diagnósticos diferenciales deben ser investigados con prontitud. (ver cuadro 3-1)<sup>52</sup>

### Cuadro 3-1 Diagnósticos diferenciales del Síndrome de Sjögren

#### Diagnóstico diferencial del SS.<sup>52</sup>

- a. Uso de medicamentos como los antihistamínicos y diuréticos
- b. Infecciones virales (VIH, hepatitis C)
- c. Tumores (tumor de la glándula parótida)
- d. Trastornos metabólicos (diabetes mellitus, lipoproteinemia tipos II, IV y V)
- e. Radiación de cabeza y cuello
- f. Sarcoidosis
- g. Amiloidosis
- h. Enfermedad de injerto contra huésped
- i. Linfoma
- j. Enfermedad relacionada con IgG-4
- k. Enfermedad tiroidea autoinmune

**Fuente:** Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjogren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* [en línea] 2017 [citado 31 Sep. 2019]; 114 (20): 354–361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471601/>

#### 3.3.1 Biopsia de glándula salival

La histopatología confirmatoria es uno de los criterios más relevantes establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) en 2016, para el diagnóstico de SSp<sup>53</sup>.

El hallazgo patognomónico del SSp consiste en un infiltrado linfocítico periductal focal localizado en las glándulas exocrinas junto con las unidades acinares intactas. La inflamación crónica, principalmente ocasionada por los infiltrados de linfocitos T CD4+, algunos linfocitos T CD8+, linfocitos B CD19+, células plasmáticas y células dendríticas, a medida que progresa destruye el parénquima glandular salival produciendo hiposialia, es decir disminución en la secreción de saliva.

En otros casos, aproximadamente en el 25%, es posible observar estructuras celulares organizadas similares a centros germinales, este hallazgo se ha relacionado con el desarrollo de linfoma<sup>54-56</sup>.

La biopsia de las glándulas salivales es el *Gold standard* actual para pacientes con SS, este estudio permite establecer los diagnósticos diferenciales en caso de SSp, linfoma asociado a SS u otras afecciones del tejido conectivo, como la amiloidosis o sarcoidosis. Esta evaluación permite, además del diagnóstico de SSp, estadificar la enfermedad, proveer un valor pronóstico y valorar la respuesta glandular a una nueva intervención terapéutica<sup>53, 56</sup>.

La toma de la biopsia pudiera realizarse en cualquiera de las glándulas salivales mayores: parotídeas, submaxilares o sublinguales; o bien, en las menores que se ubican en los labios, la lengua, el paladar, entre otros. Sin embargo, debido a que las glándulas salivales mayores poseen mayor irrigación e inervación, es posible que dicho procedimiento genere complicaciones, como una parálisis facial. Cuando la biopsia es tomada de las glándulas salivales labiales, el riesgo de hemorragia es mínimo, no es necesaria la incisión en piel y la aparición de efectos adversos es menor.

Como es sabido, las glándulas menores contribuyen apenas en el 10% del flujo salival total, no obstante, se ha demostrado que la enfermedad las compromete de igual manera que a las mayores, convirtiéndose en las predilectas al momento de tomar la biopsia<sup>55, 56</sup>.

### 3.3.1.2 Biopsia de glándula salival menor (labial)

Posee un perfil de bajo riesgo y es de fácil acceso, por lo que representa la técnica más usada para obtener tejido glandular salival. Se ha determinado que posee una sensibilidad de 60 a 82% y una especificidad del 91 al 94%<sup>55</sup>.

La toma de la biopsia se efectúa posterior a la aplicación de anestesia local en el lugar donde se observan las glándulas salivales, al tener el labio inferior en eversión. Se hace una incisión horizontal u oblicua en la mucosa, de 0.5 mm a 1 cm o menos, se prefiere lateral a la línea media. Al identificar las glándulas se extraen con ayuda de una pinza; deben extraerse como mínimo cuatro lóbulos glandulares, a menos que éstos midan < 2 mm, en tal caso debieran ser seis lóbulos. Luego deben enviarse para su evaluación histopatológica<sup>55, 56</sup>.

La sialoadenitis linfocítica focal posee una sensibilidad y especificidad del 80% para el diagnóstico de SS, y debe poseer un puntaje focal >1, definido por el número de focos/4 mm<sup>2</sup> de superficie de tejido glandular de al menos cuatro lóbulos. Un foco es una aglomeración 50 células mononucleares o más<sup>54, 56</sup>.

La biopsia labial puede desencadenar complicaciones como la hipoestesia transitoria o persistente, hemorragia menor, hematoma externo, formación de granulomas, edema o dolor local y reacción vagal<sup>55</sup>.

### 3.3.1.3 Biopsia de glándula parótida

El uso de la biopsia de la glándula parótida no está tan generalizado debido a su mayor complejidad, y solo se realiza como diagnóstico de SSp en pocos centros especializados. El tejido que se obtiene para el examen histológico se conserva mejor y generalmente las áreas de proliferación linfoepitelial son de mayor tamaño y más frecuente, comparándolas con las glándulas salivales menores. Otra característica es que los conglomerados linfocíticos que se encuentran en su parénquima están mejor organizados<sup>55, 57</sup>.

Para su obtención se debe hacer una incisión (uno a dos centímetros) en la piel que se localiza inmediatamente debajo del lóbulo auricular hasta tener acceso al polo superior de la glándula. Este procedimiento es realizado por especialistas. En algunas situaciones la cirugía puede generar complicaciones importantes, que incluyen: disestesias en la zona preauricular, mucocele o quiste salival, fístula salival, lesión al nervio facial. No se han reportado cambios sensoriales permanentes en los pacientes sometidos a biopsia parotídea, por el contrario, se indica una pérdida sensorial permanente del labio inferior del 1 al 10%, en quienes se tomó biopsia de glándula salival menor<sup>55, 57, 58</sup>.

Para el diagnóstico de SSp mediante este estudio se ha determinado una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%, no obstante, su utilidad diagnóstica aumenta en la evaluación de un linfoma asociado a SS, al reconocer con mayor facilidad centros germinales ectópicos, únicamente con tinción de Hematoxilina-Eosina; aunque en ocasiones son necesarias tinciones inmunohistoquímicas para BCL 6, CD21+, CD3+ y CD20+ para confirmar la presencia de centros germinales ectópicos,

especialmente cuando se realizan ensayos clínicos. La presencia y ausencia de estos centros germinales siempre debe ser reportada en los informes de patología, y se recomienda no usar el marcador CD21+ de manera aislada, pues éste indica solamente la presencia de células dendríticas y no de un centro germinativo <sup>56, 59, 60</sup>.

### 3.3.2 Pruebas de función lagrimal

Los pacientes con xeroftalmia presentan: alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal, puede llegar a presentar a un largo plazo un daño en la superficie ocular, que establece a un aumento en la osmolaridad de la lágrima e inflamación de la superficie <sup>55</sup>.

La prueba más sencilla para valorar la función lagrimal puede realizarse mediante la observación directa. El reflejo de la luz en la córnea representa la integridad de la película lagrimal. Las anomalías de este reflejo pueden ser interpretadas como irregularidades de la superficie ocular o inestabilidad de la película lagrimal <sup>61</sup>.

El *tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína* (TFBUT, por sus siglas en inglés) es el método más común para evaluar la estabilidad de la película lagrimal en la superficie ocular. Esta prueba consiste en la inoculación de fluoresceína al 2% sobre la hendidura interpalpebral y la observación de la película lagrimal con una lámpara de hendidura con luz azul de cobalto entre intervalos de parpadeo. TFBUT es el intervalo de tiempo transcurrido entre el último parpadeo y la aparición de la primera mancha oscura sobre el matiz verdoso uniforme de la fluoresceína que recubre la córnea.

En los ojos normales el TFBUT suele ser mayor de 10 segundos, y cuando se identifica inestabilidad lagrimal secundaria a una queratoconjuntivitis seca, el TFBUT es menor a 10 segundos <sup>55, 61</sup>.

La tasa de secreción lagrimal se mide con el *test de Schirmer*. Esta prueba se realiza insertando una tira de papel de filtro, de cinco milímetros de ancho por 35 milímetros de longitud, en el margen del párpado inferior sobre la unión del tercio medial y lateral de este. La tira debe permanecer por cinco minutos en el párpado mientras el ojo se encuentra cerrado. Si durante el procedimiento no se emplea anestesia tópica local, se denomina test de Schirmer I, y es la herramienta que se ha estandarizado para

la evaluación de secreción lagrimal. La prueba es positiva si la humectación de lágrimas en la tira de papel es menor o igual a cinco milímetros, reportando una sensibilidad de 76.9% y una especificidad de hasta el 72%. Se considera normal si la humectación es mayor a 10 milímetros. Para medir la secreción lagrimal basal del ojo, se realiza el test de Schirmer II con el uso de anestesia tópica <sup>52,62</sup>.

Es importante evaluar la integridad de las capas epiteliales que conforman a la córnea y conjuntiva bulbar para determinar la severidad del ojo seco. Para este fin se emplean colorantes tópicos hidrosolubles, como el verde lisamina y Rosa de Bengala al 1%. Estas tinciones tienen una afinidad especial por las áreas epiteliales desvitalizadas o con pérdida de mucina. Son significativas cuando revela lesiones de queratitis filamentosas o puntiformes, que caracterizan a la queratoconjuntivitis seca; con una sensibilidad de 64.3% y especificidad de 81.7% <sup>61</sup>.

Para la evaluación de las pruebas con verde lisamina y Rosa de Bengala es necesario establecer el grado de tinción con el método de Van Bijsterveld. Éste consiste en asignar una puntuación a la zona nasal, medial y temporal comprendidas dentro de la hendidura interpalpebral del ojo; esta puntuación va de cero a tres, donde cero significa la ausencia de tinción y tres la tinción máxima. Si el valor sumatorio de todas las zonas es mayor o igual a cuatro, se considera un signo ocular positivo para SS, según los criterios del AECG 2002 <sup>62</sup>.

### **3.3.3 Sialometría**

Las glándulas salivales mayores y menores producen saliva en diferentes cantidades y tasas de flujo. La glándula parótida produce saliva bajo estimulación; por ejemplo, al masticar, comer, oler alimentos, entre otros; mientras que las glándulas submandibulares están constantemente produciendo saliva con la finalidad de mantener la boca húmeda. Es normal que las características salivales, como su viscosidad, su volumen y composición, varíen a lo largo del día y entre personas. La sialometría permite establecer objetivamente la xerostomía, y debería ser el primer paso en el abordaje del paciente con boca seca.

Este examen puede realizarse al valorar el flujo salival basal o bien al estimular las glándulas, otra manera de realizarla es evaluando la funcionalidad de una glándula específica o de forma global (saliva completa) <sup>55, 63, 64</sup>.

### 3.3.3.1 Flujo salival basal o no estimulado

La secreción de saliva no estimulada está muy influenciada por el ciclo circadiano del paciente, la estimulación previa, la posición del cuerpo, la exposición de la luz y la temperatura del ambiente; por lo tanto, al realizar una prueba sialométrica se deben tomar en consideración todos estos factores. Existen otras variables inherentes del paciente que también afectan la secreción salival, y al momento de efectuar la prueba no pueden modificarse, entre ellas pueden mencionarse: la edad, el sexo, el peso, el tamaño de las glándulas salivales, el estado físico y mental, así como el consumo de medicamentos <sup>63</sup>.

La medición de este flujo basal se debe efectuar, idealmente, entre las 9 y 11 horas de la mañana. Previo a la medición el paciente no debe realizar actividades que estimulen el flujo salival por 90 minutos, entre ellas se incluyen: cepillado de dientes, enjuague bucal, masticar goma o alimentos, beber o fumar <sup>55, 63</sup>.

La recolección de saliva completa no estimulada es comúnmente utilizada en la clínica, ya que es fácil y rápida de hacer, además, no requiere de dispositivos especiales. Se usa la técnica de salivación, en la cual el paciente está sentado, con una postura erguida y con el cuello flexionado; luego de una deglución se solicita al paciente que vaya depositando en un recipiente graduado toda la saliva que aparece espontáneamente en su boca. Al medir el volumen de saliva obtenido se debe registrar la velocidad del flujo en mililitros por minuto (ml/min). Se considera normal una tasa de flujo de saliva de 0.3 a 0.5 ml/min, y es anormal un resultado  $\leq 0.1$  ml/min, teniendo una sensibilidad de 56.1% y especificidad de 80.7% para SS <sup>52, 55, 64</sup>.

### 3.3.3.2 Flujo salival estimulado

Esta medición permite determinar la respuesta de las glándulas salivales ante estímulos, es decir, mide su capacidad de reserva. La técnica de recolección es similar a la basal, solo que requiere de un estímulo previo, el cual puede ser masticatorio/mecánico, gustativo o farmacológico.

Puede emplearse una goma de parafina, la cual debe masticarse durante dos a cinco minutos. Se usa también 0.1 ml de ácido cítrico al 2%, que se aplica en los bordes laterales de la lengua cada 30 segundos por cinco minutos<sup>55, 63</sup>.

Se ha descrito la *prueba de pilocarpina*, donde se administran por vía oral 5 mg del potente sialagogo, que alcanza su máximo efecto luego de la primera hora, y persiste de dos a tres horas más. Para esta prueba se consideran normales valores  $\geq 1.5$  ml en 15 minutos o  $>0.1$  ml/min. Algunos efectos adversos se han reportado, como náuseas y sudoraciones, pero la mayoría de las veces son autolimitados, sin embargo, como medida preventiva ante una respuesta colinérgica severa se recomienda disponer de atropina subcutánea o intravenosa<sup>55</sup>.

## 3.3.4 Pruebas serológicas

### 3.3.4.1 Marcadores de autoanticuerpos específicos

Para el Diagnóstico del SS se considera un análisis de la sintomatología presentada por el paciente y un análisis objetivo cuantificable de signos del “síndrome seco”, presencia de sialoadenitis linfocítica focal en biopsia de glándula salival y serología positiva para autoanticuerpos Anti-ro/SSA y anti-La/SSB<sup>55</sup>.

#### a. Anti-Ro y Anti-LA

El anticuerpo Anti-Ro/SSA puede encontrarse de forma aislada en un 50-70% de los individuos con sospecha de SS, o asociado al anticuerpo anti-La/SSB en 30-60%, mientras que la presencia aislada de anti La/SSB es inusual. Al ser estos anticuerpos los más frecuentemente asociados a SS, han conformado los criterios de

clasificación de la enfermedad en numerosos estudios realizados para estandarizar los criterios diagnósticos<sup>55</sup>.

Los anticuerpos Anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, se han visto asociados a un inicio más temprano de la enfermedad. Pacientes menores a 35 años presentan una mayor prevalencia del 45% de anticuerpos Anti-Ro/SSA que aquellos con un inicio más tardío<sup>55</sup>.

Se ha demostrado que los pacientes con serología positiva desarrollan con mayor frecuencia parotidomegalia y manifestaciones extra glandulares en comparación de aquellos con serología negativa. Estos anticuerpos, además pueden detectarse previo al diagnóstico de SS y se utilizan predictores del desarrollo de la enfermedad. Este valor predictivo es mayor para anti-La/SSB<sup>55</sup>.

El resultado positivo de ambos autoanticuerpos se relaciona con resultados anormales en la sialografía y gamma grama parotídeo; también se reporta mayor infiltración linfocítica en los estudios histopatológicos<sup>55</sup>.

#### 3.3.4.2 Anticuerpos antinucleares

Estos anticuerpos se encuentran en más del 80% de los pacientes con SS. Su positividad se ha asociado a hipergamaglobulinemia, hipertrofia parotídea, fenómeno de Raynaud y vasculitis. La importancia diagnóstica de estos anticuerpos ha sido reconocida por algunos criterios de clasificación por ser los anticuerpos más prevalentes en el SS. El Colegio Americano de Reumatología determinó que un título de corte de ANA  $\geq 320$ , asociado a factor reumatoide positivo, es equivalente a la presencia de Anti-Ro/SSA o anti-La/SSB<sup>55</sup>.

##### a. Factor reumatoide (FR)

El factor reumatoide en pacientes con SS se encuentra en un 40-50%, asociándose a un inicio temprano de los síntomas y manifestaciones extraglandulares, como vasculitis y artritis.

Los resultados positivos de este anticuerpo, ha sido de utilidad para seleccionar pacientes candidatos a una terapia de depleción de células B. Recientemente, en un estudio de casos y controles se documentó una asociación independiente con linfoma<sup>55, 65, 66</sup>.

b. Crioglobulinas

La prevalencia de crioglobulinas en SS es alrededor del 10 - 15%. Su presencia está vinculada a complicaciones como neuropatías y vasculitis cutánea asociada a hipocomplementemia. Se ha reconocido como un predictor de mortalidad ya que es un factor predisponente para desarrollar linfoma<sup>55, 66</sup>.

c. Anticuerpos antimuscarínicos

Se conoce que el anticuerpo antireceptor 3 antimuscarínico (anti-RM3) afecta la neurotransmisión de las glándulas salivales y lagrimales, esto contribuye a la hipofunción glandular y a las manifestaciones autonómicas en los pacientes con SS.

Un estudio demostró que la unión de los anticuerpos anti-RM3 al receptor, suprime el paso transmembrana de acuaporina 5 (AQP5), proteína encargada del transporte de agua, contribuyendo también a la menor producción de saliva<sup>67,68</sup>.

La presencia de estos anticuerpos ha tenido poco estudio debido a la falta de un método estandarizado para su detección, a pesar de que su prevalencia va del 56 hasta el 90%, encontrándose en pacientes jóvenes con hiperglobulinemias, mayor afectación clínica y citopenias<sup>67, 68</sup>.

d. Otros anticuerpos

Se ha descrito que existe prevalencia de anticuerpos asociados a LES, como los anticuerpos anti-DNA y los anticuerpos anti-Smith con una frecuencia de 5% y 1.5% respectivamente<sup>55, 65</sup>.

Por otra parte, se ha descrito la presencia de autoanticuerpos anti-RNP (2.5%) y anticuerpos ANCA (10-15%), predominando el patrón p-ANCA con reactividad para

mieloperoxidasa, lactoferrina y proteinasas 3, todos ellos relacionados con el fenómeno de Raynaud, afección pulmonar y vasculitis cutánea <sup>55, 66</sup>.

Asimismo, se ha identificado en algunos estudios la presencia de anticuerpos contra antígenos no nucleares, como anti-músculo liso, anti-LKM, anti-mitocondriales, anti-parietales y anti-tiroideos, asociándose con enfermedades órgano-específicas <sup>65</sup>.

### **3.3.5 Estudios de imagen en el diagnóstico de SSp**

#### **3.3.5.1 Ultrasonografía glandular en SSp**

El estudio ecográfico de las glándulas salivales tiene un enfoque relevante en el aspecto clínico del estudio del paciente con SSp para la caracterización morfológica de las glándulas salivales mayores, debido a que es un procedimiento no invasivo y de bajo costo económico, pudiéndose utilizar en la práctica clínica cotidiana con la única desventaja de ser operador-dependiente. Su uso se comenzó a explorar durante los años de 1988, en donde Bradus RJ, et al, realizaron la primera descripción del uso de ultrasonografía para el diagnóstico de SSp, en los cuales se reconocieron los cambios de homogeneidad en el parénquima de la glándula parótida como hallazgos tempranos del desarrollo de la enfermedad; siendo estos: zonas hipoecogénicas las cuales tienen características quísticas, con tamaño y distribución variable, en ocasiones alternando con septos hiperecogénicos (patrón descrito como “panal de abejas” o “septado”) <sup>69</sup>.

La evidencia ecográfica de las estructuras glandulares afectas en SSp también puede alterarse con la presencia de áreas con calcificaciones intraglandulares, pérdida del límite posterior de la glándula, áreas con aumento o disminución de densidad, con apariencia quística, engrosamientos lineares (bandas hiperecogénicas), la presencia de nódulos linfáticos, o anomalías vasculares (con Doppler de color) <sup>69-71</sup>.

Diversos estudios actuales, han evaluado el papel potencial de la ultrasonografía (USG) en la evaluación de la glándula parótida en la práctica clínica diaria y encontraron un papel potencial para el diagnóstico no invasivo para la detección de SSp. <sup>72-75</sup> Estos estudios lograron evidenciar que la adición del uso de ultrasonido

glandular a los criterios de clasificación ACR/ EULAR 2016, puede brindar un aumento en la sensibilidad entre un 5-10% (del 87,4% al 91,1%), manteniendo una especificidad alta (93-97%, en comparación con un 95.4% sin USG), proporcionando así un método diagnóstico con el cual se cuenta para evaluación de la enfermedad y posible enfoque terapéutico <sup>71, 74-77</sup>.

Se ha demostrado que la capacidad del USG como modalidad diagnóstica en el SSp versus otros métodos (gammagrafía, sialografía y biopsia de glándulas salivales) tiene una alta especificidad, siendo una técnica que actualmente ha ganado popularidad entre médicos especialistas para su aplicación rutinaria en pacientes con alta sospecha de SSp. Se han documentado limitantes del USG como método diagnóstico para SS por las cuales no ha sido implementado en los criterios de clasificación. Entre las limitantes encontradas podemos mencionar la variación que presenta en la diversidad de imágenes ecográficas, las marcas de equipos ultrasonográficos, las frecuencias de las sondas, las técnicas de exploración, y el sistema de puntuación utilizado. Pero dada su comparación con otras técnicas ecográficas, muestra una ventaja de menor método invasivo y bajo costo <sup>69,71</sup>.

Con relación al sistema de puntuación, para la identificación de la estructura del parénquima glandular, existen varios estudios en los cuales han tenido cierta inestabilidad en aplicar una puntuación estándar, debido a que se cuenta con diferentes escalas para la interpretación de las anomalías glandulares y también a que otras afecciones pueden producir similares presentaciones. Por efecto de esto, en el año 2012 se creó el grupo de trabajo internacional EULAR US-pSS (por sus siglas en inglés), con el objetivo de estandarizar y desarrollar un sistema de puntuación fiable que permita unirse a los criterios actuales de la clasificación del síndrome de Sjögren. <sup>73,75</sup> Los resultados obtenidos fueron la creación de un atlas y una puntuación consensada, en la cual se definieron las lesiones de homogeneidad, en escala de grises, (focos anecoicos / hipoecoicos) en cada una de las principales glándulas salivales (dos glándulas parótidas y dos submandibulares).

La puntuación se distribuye de la siguiente manera (una puntuación  $\geq 2$  se asocia con afección por SS): <sup>69,72-74</sup>

- 0 = sin lesiones
- 1 = áreas hipo / anecoicas que ocupan menos del 25% de la superficie glandular;
- 2 = áreas hipo / anecoicas que ocupan del 25% al 50% de la superficie glandular;
- 3 = áreas hipo / anecoicas que abarcan más del 50% de la superficie glandular

Esta escala ha sido evaluada por varios investigadores <sup>69-75,78-81</sup> identificando su utilidad diagnóstica en el hallazgo diferencial de pacientes que cursan con SSp y síndromes que simulan síntomas sicca; con lo cual se ha aceptado en la mayoría de los estudios comparativos y multicéntricos esta puntuación de 0-3, para la evaluación de la homogeneidad del parénquima glandular como un criterio añadido a los criterios actuales de clasificación del SS.

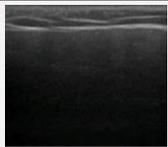
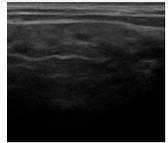
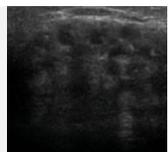
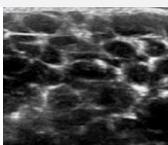
Referente a la técnica y hallazgos ultrasonográficos de las glándulas salivales se indica que la glándula parótida se examina de ambos lados en secciones longitudinal y transversal al retraerse la oreja. La técnica para diagnóstico de glándula submandibular es examinar ambos lados por debajo de la mandíbula, en secciones transversales. El diagnóstico de las glándulas salivales menores no es vital debido a que estas son heterogéneas y difíciles de definir. Se debe además investigar presencia de nodulaciones linfáticas en las cadenas ganglionares alrededor de las glándulas salivales mayores en busca de linfoma <sup>74,76,81</sup>.

- *Hallazgos normales.* En esta imagen se encuentran glándulas salivales homogéneas, las cuales son más ecogénicas (claras) que el tejido circundante (tejido conectivo y músculos).
- *Hallazgos anormales.* Esta imagen se diferencia por la presencia de regiones hipoecoicas (remodelación linfoepitelial); Las cuales se pueden encontrar en toda la glándula o por secciones. En una glándula con alteraciones se encuentran cambios en parte hiperecogénicos, así como

líneas borrosas de los bordes glandulares, cambios hipoecoicos como quistes y una expansión del conducto salival en la congestión salival (*estos hallazgos se resumen en el cuadro 3-2*). En el caso de las glándulas submandibulares su atrofia se evidencia al presentar un diámetro sagital menor de 8 mm.

Los hallazgos ecográficos anormales son frecuentes en los pacientes con anticuerpos séricos anti-Ro/La positivos, pacientes que cursan con síntomas sicca de otras patologías. El estudio por medio de USG-Doppler tiene un papel menor en el diagnóstico de SS, pero, puede evidenciarse un aumento de la vascularización glandular en el inicio de la enfermedad y disminuye durante el tiempo de su padecimiento <sup>69,76</sup>.

**Cuadro 3-2. Grados ecogénicos de alteración de la Glándula Parótida en SSp**

<b>Grado 0</b>	Parótida normal, parénquima homogéneo	
<b>Grado 1</b>	Trastorno microareloar difuso con bordes de las zonas hipoecoicas borrosas y areolas de tamaño menor a 2 mm	
<b>Grado 2</b>	Zonas hipoecogénicas con tamaño de 2-6 mm de bordes definidos, con tractos hiperecoicos entremezclados	
<b>Grado 3</b>	Marcada alteración del parénquima glandular con contorno irregular, múltiples áreas hipoecoicas grandes con formación de múltiples quistes (>6 mm de diámetro).	

**Fuente:** elaborado por los autores, adaptado de:

- Valle O, Saaibi DL. Capítulo 37: Ultrasonido de las glándulas salivales. En: Juan-Manuel Anaya et al, Síndrome de Sjögren [en línea]. 2nd ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad del Rosario; 2017 [citado 3 Ago 2020]; 639-659. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
- Schäfer VS, Schmidt WA. Ultraschalldiagnostik beim Sjögren-Syndrom. Z Rheumatol [en línea]. 2017; 76 [citado 6 Ago 2020]. p. 589–594 Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0305-5>
- Jousse Joulin S, Gatineau F, Baldini C, Baer A, Barone F, Bootsma H, et al. Weight of salivary gland ultrasonography compared to other items of the 2016 ACR/EULAR classification criteria for Primary Sjögren's syndrome. J Intern Med [en línea]. 2020; 287 [citado 6 Ago 2020] p. 180– 188 Disponible en: [10.1111/joim.12992](https://doi.org/10.1111/joim.12992)
- Martel A, Coiffier G, Bleuzen A, Goasgue J, de Bandt m, Deligny C. What is the best salivary gland ultrasonography scoring methods for the diagnosis of primary or secondary Sjögren's syndromes? Joint Bone Spine [en línea] 2019; 86 (2) [citado 7 Ago 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.06.014>

a. USG de las glándulas salivales como pronóstico de la enfermedad en SSp

En el aspecto de biomarcadores de actividad y daño provocado por una enfermedad, es un tema de necesidad para establecer los cambios respectivos ante la terapéutica aplicada a un paciente, en especial a aquellos con padecimiento de SSp, dado su alta gama de afección a nivel sistémico.

Para valoración del pronóstico, el USG de las glándulas afectas en el SSp, puede incurrir en un método de ayuda, además de ser una técnica confiable para el

diagnóstico, evaluando tres aspectos fundamentales: a) la identificación y diferenciación de las lesiones inflamatorias activas relacionados con el daño (aspectos reversibles con terapia); b) la correlación de las imágenes ultrasonográficas con los hallazgos histológicos; y, c) el cambio de las lesiones glandulares, evidenciado a través de las imágenes ecográficas, en cohortes prospectivas de pacientes con SSp durante su tratamiento <sup>77,81</sup>.

El estudio ecográfico se muestra con facilidad áreas hipoeoicas en el parénquima glandular, con una especificidad óptima para el diagnóstico. Se ha comprobado que la lesión glandular es la raíz de los síntomas sicca en los pacientes con SSp, los hallazgos ecográficos relacionados a la cantidad del daño glandular, podría ser la clave para evaluar la respuesta al tratamiento.

Debido a que el SSp es una inflamación crónica puede generar daños tisulares la lesión que se registra con más frecuente es la fibrosis. <sup>77,82,83</sup> Existen dos estudios relacionados a estos hallazgos <sup>84,85</sup>, en los cuales se realizó un estudio de casos y controles, verificando los cambios ecográficos en las glándulas salivales con el uso de Rituximab, en comparación con placebo, los resultados demuestran que puede haber una reversibilidad del daño tisular glandular (áreas hipoeoicas o anecoicas) a una estructura más heterogénea tras el uso del fármaco, sin embargo, no se identificaron resultados óptimos con relación al tamaño de las glándulas afectas, ni de su aspecto vascular <sup>77, 82-85</sup>.

Por ello, el estudio ultrasonográfico puede ser de gran ayuda para valorar la eficacia de la terapia del paciente con SSp, algunos autores consideran que para establecer el USG glandular como un biomarcador eficaz, se necesitan realizar más estudios que contengan más datos clínicos y paraclínicos, que ayuden a correlacionar otras técnicas, para crear escalas específicas en donde se establezcan los daños reversibles e irreversibles del SS y los cambios funcionales glandulares de buen pronóstico con el uso de ciertas terapias <sup>78,81,82</sup>.

### 3.3.5.2 Ecolastografía

Es una nueva técnica ecográfica por la cual se evalúa la elasticidad de los tejidos blandos, en el caso del SSp, el parénquima de la glándula salival mayor; aplicando compresión al tejido blando a estudiar para producir tensión, que es menos marcada en el tejido más duro.

Existen tres métodos disponibles para evaluar la elasticidad de los tejidos blandos:<sup>77, 81</sup>

- 1) *Imágenes de elasticidad de deformación.* Se utiliza el transductor para aplicar presión sobre el tejido blando en estudio; los hallazgos se describen semicuantitativamente en función de la proporción estimada de tejido endurecido (no hay valor cuantitativo).
- 2) *Imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica.* Por este método se estima la elasticidad del tejido, midiendo la propagación de las ondas emitidas durante los desplazamientos inducidos del tejido, en m/segundo o kPa.
- 3) *Imágenes y cuantificación de tacto virtual.* Con ello, se proporciona un mapa cualitativo en escala de grises, de las variaciones en la rigidez del tejido y una medición de la velocidad de la onda de corte, en una región de interés.

Esta técnica puede ser útil cuando las estructuras parenquimatosas del tejido de estudio muestran marcada diferenciación con un tejido heterogéneo por la mayor inflamación crónica, su interpretación es muy limitada<sup>79,81</sup>.

### 3.3.5.3 Resonancia magnética y sialografía en SSp

En la afección del SS existe una degeneración de las glándulas salivales asociado a una infiltración exacerbada de lípidos en su estructura, presentándose de forma aumentada con el avance de la enfermedad.<sup>86</sup> Para el estudio de estas características patológicas, la resonancia magnética (RM) puede ser de ayuda, ya que proporciona imágenes de alta resolución y gran contraste para tejidos blandos, es un

estudio no invasivo que no requiere de radiación y es sensible a los cambios morfológicos y de señal de las glándulas parótidas.

Por otra parte, otra técnica de estudio, eficaz en el estudio de estos cambios estructurales en las glándulas salivales, sería la sialografía por resonancia magnética, el cual se utiliza para la evaluación del sistema ductal parotídeo sin utilización de un medio de contraste.<sup>86,87</sup> Se ha demostrado que la sialografía por resonancia magnética es un método eficaz para la evaluación de la función de las glándulas salivales, ya que detecta de forma fiable la afectación de las glándulas, por lo que tienen una gran potencia para diagnóstico de pacientes con SS, encontrando como sus principales desventajas el costo y acceso al estudio<sup>87,89</sup>.

Según un estudio realizado en el año 2018, publicado por la revista china odontológica, se comparó el uso de RM y sialografía por RM; al evaluar la primera técnica, las imágenes T1W1 al inicio de la patología del SS se logró visualizar puntos de señal alta en rayas o puntiformes a diferencia de aquellas imágenes en T2W2 y en la sialografía por RM donde no se obtuvieron resultados concluyentes<sup>86</sup>.

En una publicación del año 2019, de la revista Oral Diseases, se describieron las características evaluables de la glándula parótida, en las que se incluyen la distribución heterogénea y múltiples áreas de alta intensidad en los cortes T1 y T2; dentro de sus hallazgos evidencian que al utilizar la sialografía de RM se pueden encontrar áreas de alta intensidad de señal.<sup>88</sup> En estos artículos se describen que la distribución heterogénea glandular representa la destrucción histopatológica acinar, tejido de infiltración y tejido adiposo, lo que conlleva a la atrofia salivar. Por lo que, en las imágenes de un examen como RM o sialografía por RM, se espera encontrar uno de los siguientes cuatro signos: dilatación y/o estenosis de los conductos, aspecto en sal y pimienta, atrofia glandular e infiltración de tejido graso<sup>88,89</sup>.

Estudios previos exponen que la heterogeneidad de las glándulas salivales tiene relación con el flujo salival, por lo que se ha encontrado que existe una mayor especificidad al evaluar las glándulas submandibulares, a diferencia de la glándula parótida, ya que estas proporcionan hasta un 65% de saliva<sup>88</sup>.

#### 3.3.5.4 Gammagrafía

El diagnóstico con gammagrafía en el SS para evaluación de la función de las glándulas salivales ha demostrado que se correlaciona de igual forma con la histopatología de la biopsia de las glándulas salivales menores <sup>87,90</sup>.

La gamagrafía salival por tecnecio 99m pertecnetato (99 mTc pertecnetato), fue dada a conocer por primera vez en 1965 por Börner et al, la cual ha demostrado ser un método útil y fácil por no ser una técnica invasiva en su aplicación en pacientes con SS. Ayudando a determinar la ubicación, morfología, funcionalidad, pronóstico y evolución por parámetros cuantitativos <sup>91</sup>.

En los últimos 8 años se ha implementado la gammagrafía con citrato de galio-67 (Ga-67) ayudando a evaluar el estado inflamatorio de las glándulas salivales. El Ga-67 se absorbe al dividir las células, encontrándose como áreas de acumulación en procesos inflamatorios <sup>92</sup>.

La gammagrafía proporciona una evolución detallada de la salivación debido a que mide la cantidad y velocidad de captación y excreción de radioisótopos. Se ha determinado que la gammagrafía con 99m pertecnetato es un estudio idóneo en el diagnóstico de pacientes con SS, así mismo, la gammagrafía con Ga-67 puede ser una prueba complementaria útil, en caso la prueba con 99m pertecnetato no fuera concluyente <sup>90,92</sup>.

### 3.4 Clasificación del síndrome de Sjögren

En 1965 se establecieron los primeros criterios de clasificación para SS, y desde entonces se han propuesto diferentes estándares alrededor del mundo, ninguno de los cuales había sido apoyado conjuntamente por el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) <sup>93</sup>.

Hasta ahora, el esquema de clasificación con más empleado clínica y científicamente son los criterios AECG formulados por el Grupo de Consenso

Estadounidense Europeo en 2002 que son una modificación de los criterios europeos de 1993, que aplican como: síntomas oculares, síntomas orales, signos oculares (prueba de Schirmer o tinción ocular), histopatología (FLS en glándulas salivales menores), afectación salival (flujo UWS reducido, sialografía parotídea o gammagrafía salival), y autoanticuerpos séricos (anti - SSA, anti - SSB o ambos) <sup>7, 93</sup>.

ACR desarrolló nuevos criterios de diagnóstico para SSP en 2012, argumentando que, con el uso creciente de agentes biológicos, los criterios de clasificación deberían basarse más en datos objetivos que subjetivos <sup>94</sup>.

En el año 2013 la Cohorte de la Alianza Clínica Colaborativa Internacional de Sjögren (SICCA) propuso nuevos criterios de clasificación para el Síndrome de Sjögren, que incluyó comparaciones con clasificaciones basadas en los criterios del AEGC, un “estándar de oro” basado en el modelo obtenido del análisis de clase latente (ACV) de datos de pruebas diagnósticas y comparación de casos y controles de fuentes externas de la población a estudio.

En donde se demuestra la alta sensibilidad y especificidad al utilizar todas las pruebas objetivas. Se define como al menos dos de los siguientes 3 criterios: 1) suero positivo anti-SSA y / o anti-SSB o (factor reumatoide positivo y título de ANA  $\geq 1: 320$ ), 2) Queratoconjuntivitis seca con puntaje de tinción ocular  $\geq 3$ , o 3) presencia de sialoadenitis linfocítica focal con una puntuación de foco  $\geq 1$  foco / 4 mm<sup>2</sup> en muestras de biopsia de glándulas salivales labiales. En conclusión, se encontró que los criterios SICCA tienen una sensibilidad del 93% y una especificidad del 95% <sup>94</sup>.

En 2014, un estudio comparativo entre los criterios AEGC y ACR encontró una tasa de concordancia de 0,81. La existencia de estos dos estándares científicamente validados y similares, llevó a la comunidad internacional a reconocer la necesidad de idear un consenso internacional sobre criterios de clasificación. Por lo tanto, en 2016, ACR y EULAR publicó un nuevo conjunto de criterios de clasificación para SSP en combinación de los criterios ACR y los criterios AEGC. (Los criterios previamente mencionados se describen en el cuadro 3-3) <sup>93, 94</sup>.

### Cuadro No. 3-3 Criterios de clasificación del síndrome del Sjögren

#### Criterios AECG 2002

##### I Síntomas oculares (al menos uno)

Sequedad ocular por al menos tres meses

Sensación de cuerpo extraño en el ojo

Uso de lágrimas artificiales tres veces o más al día.

##### II Síntomas orales (al menos uno)

Boca seca por al menos tres meses

Inflamación recurrente o persistente de las glándulas salivares

Necesidad de tomar líquidos al comer alimentos sólidos

##### III Signos oculares (al menos uno)

Test de Schirmer anormal ( $\leq 5$  mm en 5 minutos)

Tinción positiva de la superficie del ojo ( $\geq 4$  van Bijsterveld)

##### IV Histopatología

Sialadenitis linfocítica en biopsia de glándula salival menor.

##### V Signos orales (al menos uno)

Flujo salival no estimulado

Sialografía parotídea anormal

Gammagrafía parotídea anormal

##### VI Autoanticuerpos

Anti-Ro o anti-La, o ambos, positivos

#### Criterios ACR 2012

I. Queratoconjuntivitis sicca con puntuación de tinción ocular  $\geq 3$  (tinción de rojo de bengala o verde de lisamina)

II. Biopsia de glándula salival menor en labio inferior que muestre inflamación de glándulas salivales con puntaje promedio focal  $\geq 1$ ; números de focos/4 mm<sup>2</sup> (al menos 50 linfocitos agrupados en 4 mm<sup>2</sup>)

III. Autoanticuerpos: presencia en suero de Anticuerpos Anti-Roy/o Anti-La positivo (o factor reumatoide positivo y título de ANA  $\geq 1: 320$ )

#### EULAR criterios 2016

Ítem	Puntaje
Glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica y puntaje focal de $> 1$ número de focos / 4 mm <sup>2</sup>	3
Anti-Ro positivo	3
Puntuación de tinción ocular $> 5$ en al menos un ojo	1
Prueba de Schirmer $< 5$ mm / 5 min en al menos un ojo	1
Flujo total de saliva no estimulada $< 0.1$ ml / min	1

**Nota:** con un puntaje mayor a 4 se establece el diagnóstico de SSP

**Fuente:** Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Clinic Rheumatology* [en línea] 2018 [citado 27 ago. 2019] 37(7): 1743-1749. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-018-4153-8>

### 3.4.1 Escala de Actividad de la enfermedad en Síndrome de Sjögren Primario

El índice de actividad establecido por la liga europea contra el reumatismo (EULAR por sus siglas en ingles) para síndrome Sjögren (ESSDAI por sus siglas en inglés) es un índice clínico que fue desarrollado por expertos en SS, mide la actividad de la enfermedad en pacientes con complicaciones sistémicas por SSp, la validez de esta escala fue confirmada por una asociación significativa entre todos los dominios incluidos en la escala, con la actividad de la enfermedad en numerosos ensayos clínicos y en estudios controlados aleatorizados <sup>93, 94</sup>.

El ESSDAI puntúa la actividad (nula, baja, moderada y severa) de 12 dominios orgánicos y dos de laboratorio. Entre los dominios orgánicos se encuentran: cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, neurológico (sistema nervioso central y periférico), linfadenopático, glandular y constitucional. En los laboratorios se evalúan los dominios hematológico y biológico <sup>94</sup>.

Se deben tomar en consideración dos aspectos importantes para el uso del ESSDAI. Primero, este índice únicamente debe utilizarse en paciente con SSp, pues se debe tener la certeza que los signos y síntomas presentados estén relacionados al SSp y no a otra patología subyacente o asociada. Segundo, al examinar la actividad de la patología de un individuo, el médico debe considerar eliminar daños irreversibles, por lo tanto, las características sin cambios, por al menos 12 meses, deberán recibir un puntaje de cero <sup>94</sup>.

A continuación, en el *cuadro 3-4*, se describen con detalle los dominios a considerar y sus respectivas manifestaciones clínicas y/o de laboratorio.

**Cuadro No. 3-4 Dominios del índice de actividad de EULAR para síndrome Sjögren**

<b>Dominio</b>	<b>Nivel de actividad</b>	<b>Hallazgos</b>
<i>Constitucional</i> Excluir: fiebre de origen infeccioso y pérdida voluntaria de peso.	Nula = 0	Ausencia de los siguientes síntomas.
	Baja = 3	Fiebre leve o intermitente (37.5 – 38.5°C), sudoraciones nocturnas y/o pérdida involuntaria del 5 – 10% del peso corporal.
	Moderada = 6	Fiebre severa (>38.5°C), sudoraciones nocturnas y/o pérdida involuntaria >10% del peso corporal.
<i>Linfadenopatías y linfoma</i> Excluir: infección activa	Nula = 0	Ausencia de las siguientes características.
	Baja = 4	Linfadenopatía ≥1cm en cualquier región ganglionar o ≥2cm en región inguinal.
	Moderada = 8	Linfadenopatía ≥2cm en cualquier región ganglionar o ≥3cm en región inguinal, y esplenomegalia.
<i>Glandular</i> Excluir: infección o cálculos glandulares	Nula = 0	Ausencia de inflamación glandular.
	Baja = 2	Poca inflamación glandular con parotidomegalia ≤3cm, crecimiento submandibular ≤2cm o inflamación lagrimal ≤1cm.
	Moderada = 4	Inflamación glandular importante con parotidomegalia >3cm, crecimiento submandibular >2cm o inflamación lagrimal >1cm.
<i>Articular</i> Excluir: osteoartritis	Nula = 0	Ausencia de compromiso articular activo.
	Baja = 2	Artralgias en manos, muñecas, tobillos y pies acompañadas por rigidez matutina >30min.
	Moderada = 4 Alta = 6	Sinovitis en 1 – 5 articulaciones (28 en total). ≥6 articulaciones con sinovitis.
<i>Cutáneo</i> Calificar como “actividad nula” a las características estables y de larga duración relacionadas a daño previo.	Nula = 0	Ausencia de compromiso cutáneo activo.
	Baja = 3	Eritema multiforme
	Moderada = 6 Alta = 9	Vasculitis cutánea limitada: vasculitis urticarial o púrpura limitada a pies y tobillos o lupus cutáneo subagudo. Vasculitis cutánea difusa: púrpura difusa, úlceras por vasculitis.
<i>Pulmonar</i> Calificar como “actividad nula” a las características estables y de larga duración relacionadas a daño previo o a compromiso respiratorio no relacionado a enfermedad, como el tabaquismo, entre otros.	Nula = 0	Ausencia de compromiso pulmonar
	Baja = 5	Tos persistente debida a afectación bronquial sin anomalías radiográficas o una TCAR que evidencie enfermedad pulmonar intersticial, sin disnea y prueba de funcionalidad respiratoria normal.
	Moderada = 10 Alta = 15	Enfermedad pulmonar intersticial demostrada en TCAR con disnea al esfuerzo o una prueba de funcionalidad respiratoria restringida: 70% > DLCO ≥40% o 80% > CVF ≥60%. Enfermedad pulmonar intersticial demostrada en TCAR con disnea al reposo o una prueba de funcionalidad respiratoria restringida: DLCO ≤40% o CVF ≤60%.
<i>Renal</i>	Nula = 0	Ausencia de compromiso renal activo con proteinuria (<0.5g/día), sin hematuria, sin

<p>Calificar como “actividad nula” a las características estables y de larga duración relacionadas a daño previo.</p> <p>Si se cuenta con biopsia considerar inicialmente la actividad mediante la histopatología.</p>	<p>Baja = 5</p> <p>Moderada = 10</p> <p>Alta = 15</p>	<p>leucocituria o acidosis o proteinuria de larga duración secundaria a daño previo y estable en el tiempo.</p> <p>Acidosis tubular sin falla renal o compromiso glomerular con proteinuria (0.5–1g/día), sin hematuria y TFG <math>\geq</math>60mL/min.</p> <p>Acidosis tubular con falla renal (TFG &lt;60mL/min) o compromiso glomerular con proteinuria (1-1.5g/día), sin hematuria y TFG <math>\geq</math>60mL/min. En biopsia, evidencia de glomerulonefritis extramembranosa o importante infiltrado intersticial linfocítico.</p> <p>Compromiso glomerular con proteinuria (&gt;1.5g/día), hematuria o TFG &lt;60mL/min. En biopsia, evidencia de glomerulonefritis proliferativa o compromiso renal relacionado a crioglobulinemia.</p>
<p><i>Muscular</i></p> <p><i>Excluir: debilidad secundaria a uso de corticoesteroides, estatinas, presencia de infecciones o fibromialgia.</i></p>	<p>Nula = 0</p> <p>Baja = 6</p> <p>Moderada = 12</p> <p>Alta = 18</p>	<p>Ausencia de compromiso muscular activo.</p> <p>Miositis activa leve evidenciada por EMG anormal, RM o biopsia, sin debilidad y niveles de CK (<math>N \leq CK \leq 2N</math>).</p> <p>Miositis activa moderada evidenciada por EMG anormal, RM o biopsia, con debilidad (déficit máximo 4/5) y niveles de CK (<math>N \leq CK \leq 4N</math>).</p> <p>Miositis activa severa evidenciada por EMG anormal, RM o biopsia, con debilidad (déficit <math>\leq</math>3/5) y niveles de CK elevados (&gt;4N).</p>
<p><i>Sistema Nervioso Periférico (SNP)</i></p> <p>Calificar como “actividad nula” a las características estables y de larga duración relacionadas a daño previo.</p>	<p>Nula = 0</p> <p>Baja = 5</p> <p>Moderada = 10</p> <p>Alta = 15</p>	<p>Ausencia de compromiso activo.</p> <p>Polineuropatía sensitiva axonal pura demostrada por ENG, neuralgia del Trigémino (V) o neuropatía de fibra pequeña comprobada.</p> <p>Neuropatía axonal sensitiva-motora con déficit motor máximo de 4/5, neuropatía sensitiva pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica, ganglionopatía con síntomas limitados a ataxia leve/moderada, polineuropatía inflamatoria desmielinizante con insuficiencia funcional leve (déficit motor máximo de 4/5 o ataxia leve) o afectación de nervio craneal periférico (excepto neuralgia del V).</p> <p>Neuropatía sensitiva-motora axonal con déficit motor <math>\leq</math>3/5, afectación nerviosa periférica por vasculitis (mononeuritis múltiple), ataxia severa por ganglionopatía, polineuropatía inflamatoria desmielinizante con déficit motor <math>\leq</math>3/5 o ataxia severa</p>
<p><i>Sistema Nervioso Central (SNC)</i></p> <p>Calificar como “actividad nula” a las características estables</p>	<p>Nula = 0</p> <p>Moderada = 10</p>	<p>Ausencia de compromiso activo</p> <p>Afectación de par craneal de origen central, neuritis óptica, síndrome similar a esclerosis múltiple con deterioro sensorial puro o déficit cognitivo comprobado.</p>

y de larga duración relacionadas a daño previo.	Alta = 15	Vasculitis cerebral con evento cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica o síndrome similar a esclerosis múltiple con déficit motor.
<i>Hematológico</i> Solo las citopenias autoinmunes deben ser consideradas. Excluir: anemia por deficiencia de hierro, vitamina B12 o ácido fólico; trombocitopenia por hiperesplenismo; citopenias inducidas por fármacos, infecciones virales o linfoma.	Nula = 0	Sin citopenia autoinmune.
	Baja = 2	Neutropenia (1,000 – 1,500 cel/mm <sup>3</sup> ), anemia (hemoglobina 10 – 12g/dL), trombocitopenia (100,000 – 150,000 cel/mm <sup>3</sup> ) y/o linfopenia (500 – 1,000 cel/mm <sup>3</sup> ).
	Moderada = 4	Neutropenia (500 – 1,000 cel/mm <sup>3</sup> ), anemia (hemoglobina 8 – 10g/dL), trombocitopenia (50,000 – 100,000 cel/mm <sup>3</sup> ) y/o linfopenia ( $\leq$ 500 cel/mm <sup>3</sup> ).
	Alta = 6	Neutropenia (<500 cel/mm <sup>3</sup> ), anemia (hemoglobina <8g/dL) y/o trombocitopenia (<50,000 cel/mm <sup>3</sup> ).
<i>Biológico</i>	Nula = 0	Ausencia de cualquiera de las siguientes características biológicas.
	Baja = 1	Componente clonal, hipocomplementemia (bajo C3, C4 o CH50) y/o hipergammaglobulinemia o niveles de IgG elevados (16 – 20g/L).
	Moderada = 2	Crioglobulinemia, hipergammaglobulinemia o niveles de IgG elevados (>20g/L) y/o hipergammaglobulinemia de inicio o disminución recientes de los niveles e IgG (<5g/L)

*CVF, capacidad vital forzada; CK, creatina quinasa; DLCO, capacidad de difusión pulmonar; EMG, electromiograma; ENG, electroneurografía; TCAR, tomografía computada de alta resolución; TFG, tasa de filtrado glomerular.*

**Fuente:** Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open [en línea] 2015 [citado 06 Mar 2020]; 1: (22). Disponible en: DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000022*

Para determinar el índice de actividad se debe sumar el total de los puntajes obtenidos en cada dominio, y se determina como actividad baja si el puntaje es de 1 – 4 puntos; actividad moderada si está entre 5 – 13 puntos; y alta si es >13 puntos. Esta puntuación es importante ya que predice el riesgo de mortalidad del paciente con SSp, entre mayor sea el ESSDAI mayor será la mortalidad, incluso, ésta se incrementa solo con tener al menos un dominio con actividad alta <sup>6, 94</sup>.

### **3.5 Diagnóstico diferencial**

Los principales síntomas en pacientes que con SS son xeroftalmia y xerostomía, sin embargo, ambos son síntomas inespecíficos y pueden presentarse en pacientes de edad avanzada debido a la atrofia de los tejidos secretores desarrollada por la edad. Por tal motivo no todos los pacientes con dichos síntomas presentan SSp lo que representa un retraso en el diagnóstico etiológico.

Sarmiento J, refiere que existe un gran número de entidades con diversas etiologías como las farmacológicas, metabólicas, infecciones, autoinmunes, entre otras; que pueden explicar los síntomas de resequedad en un paciente en particular <sup>95</sup>.

Es importante determinar otras causas diagnósticas en un paciente que se sospeche de SSp.

#### **3.5.1 Farmacológicas**

Es causa muy frecuente de síntomas secos. Algunas drogas utilizadas actualmente con mucha frecuencia en la edad adulta tienen efectos adversos que pueden confundir con el diagnóstico de SS como lo son: opioides, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, benzodiazepinas, benzodiazepinas, antihistamínicos, nicotina, Beta bloqueadores, diuréticos y fármacos modificadores de la enfermedad biológicos <sup>1,9</sup>

#### **3.5.2 Metabólicas**

Actualmente la mayoría de la población padece enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipotiroidismo, falla renal e hipercalcemia, siendo de suma importancia debido a que pueden estar asociadas a la sintomatología típica de SS <sup>1,95</sup>

#### **7.5.3 Locales**

Las manifestaciones típicas del SS pueden evolucionar de manera independiente sin estar relacionada al SS. Causas como blefaritis crónica, conjuntivitis

alérgica, dermatitis y penfigoide bullosos, pueden provocar inflamación local y presentar xeroftalmia. Otras causas de xeroftalmia pueden deberse a procedimientos médicos como intervenciones quirúrgicas oculares, uso crónico de lentes de contacto, traumas oculares o atrofia senil de las glándulas lagrimales. Como causa de xeroftalmia el paciente puede presentar antecedente de aplasia de glándulas salivales, trauma, glositis, neoplasias, etc <sup>1, 95</sup>.

#### **7.5.4 Infecciosas**

Se pueden presentar síntomas constitucionales tanto en pacientes con SS como en pacientes con diferentes causas infecciosas, como lo son las infecciones virales crónicas, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico de células T humanas <sup>2, 95</sup>.

Los pacientes con infección por virus de la hepatitis C son con frecuencia de edad avanzada y presentan manifestaciones hepáticas, así como extrahepáticas de las cuales las más importantes a mencionar son crioglobulinemia, porfiria cutánea tardía, diabetes mellitus tipo II y depresión. Pueden llegar a desarrollar parotidomegalia y sialoadenitis linfocítica crónica <sup>95</sup>.

Pacientes con infección por VIH presentan linfadenopatías, compromiso pulmonar y síntomas secos, sin embargo, se puede diferir del diagnóstico de SS ya que los pacientes con VIH se presentan en el adulto joven predominante en hombres y los auto-anticuerpos en exámenes séricos son negativos, además en biopsia tiene predominio de infiltrado linfocítico CD8+ <sup>1, 95</sup>.

#### **3.5.5 Autoinmunes**

Existen enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica o enfermedad tiroidea autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto).

Algunas enfermedades autoinmunes se pueden presentar de forma conjunta o aislada al SS por lo tanto se debe realizar una investigación exhaustiva del paciente para determinar la causa específica de los síntomas <sup>65, 95</sup>.

### 3.5.6 Misceláneas

En los adultos mayores se presenta gradualmente atrofia del tejido glandular, en mujeres postmenopáusicas por deficiencia de estrógenos. También pueden presentar fibromialgias, síndrome de fatiga crónica y desorden del sueño.

Alteraciones neurológicas como la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, compromiso del V y VII par craneal pueden manifestar con síntomas secos <sup>1, 95</sup>.

Sarmiento J, refiere que los pacientes con SS tienen un agrandamiento asimétrico bilateral de la glándula salival en oposición al agrandamiento no unilateral no extensor, que comúnmente se observa en otras afecciones. Cuando esta ampliación es unilateral, el diagnóstico diferencial incluye infección bacteriana, sialoadenitis crónica, obstrucción y neoplasia primaria (por ejemplo: Adenoma, linfoma, adenocarcinoma y tumores mixtos de las glándulas salivales). Si se padece un agrandamiento bilateral podría estar relacionado con infección viral (por ejemplo: Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parotiditis y virus coxsackie A), amiloidosis, enfermedades granulomatosas (por ejemplo: Sarcoidosis, tuberculosis y lepra), virus de inmunodeficiencia humana, hiperlipidemia, cirrosis, alcoholismo, acromegalia y anorexia <sup>2, 95</sup>.

Luego de abordar los aspectos clínicos y avances diagnósticos en el SSp, el siguiente capítulo describe las diferentes terapéuticas que pueden ser utilizados para el manejo de esta enfermedad, tanto para las manifestaciones glandulares, como cuando se presenta el fenotipo sistémico del SSp.

# **CAPÍTULO 4**

## **AVANCES TERAPÉUTICOS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

### **SUMARIO**

- Tratamiento del síndrome de Sjögren primario
- Tratamiento de la xeroftalmia
- Tratamiento de la xerostomía
- Tratamiento modificador de la enfermedad en SSp

El presente capítulo aborda los avances actuales en la terapéutica utilizada en el paciente con SSp, la cual debe ser individualizada según la afección al órgano o sistema del paciente. Se detallan los tratamientos locales y sistémicos, así como los agentes biológicos como los inmunomoduladores no biológicos.

### **4.1 Tratamiento del síndrome de Sjögren primario**

El tratamiento del Síndrome de Sjögren debe ser individualizado de acuerdo con la actividad de la enfermedad, la presencia y extensión de las manifestaciones extraglandulares. El manejo del paciente ambulatorio debe ser abordado por un médico general, reumatólogo, oftalmólogo, dentista; e involucrar a otras subespecialidades dependiendo de la afección <sup>1,93</sup>.

El tratamiento puede ser muy versátil, actualmente hay diferentes estudios con tratamientos innovadores, con el fin de aumentar la calidad de vida de los pacientes mediante el tratamiento sintomático. Es indispensable mantener una estrecha comunicación médico – paciente para que el tratamiento se lleve a cabo de manera correcta y así disminuir hábitos cotidianos perjudiciales.

La terapéutica en el síndrome de Sjögren se enfoca en dos grandes subgrupos: 1) sintomático y 2) extra glandular; la terapia se ve involucrada principalmente en tratar los síntomas secos y el dolor, debido a que son, con frecuencia, las manifestaciones por las que consulta el paciente.

En este apartado se exponen los principales tratamientos sintomatológicos, así como las terapias convencionales utilizadas en las manifestaciones extraglandulares presentes en el SSp<sup>93,95</sup>.

#### 4.1.1 Tratamiento de la xeroftalmia

La clasificación de ojo seco distingue dos tipos según su etiopatogenia: por disminución acuosa o por efecto evaporativo. En los pacientes con síndrome de Sjögren existe un déficit en la producción acuosa por efecto de infiltración linfocítica en las glándulas exocrinas<sup>96 – 98</sup>.

Actualmente existen varias terapias disponibles para el tratamiento de la xeroftalmia como lo son cambios de estilo de vida, uso de lágrimas artificiales, aplicación tópica de inmunosupresores, inmunomodulación sistémica y tratamientos intervencionistas entre otros<sup>97, 98</sup>.

##### 4.1.1.1 Cambios en el estilo de vida

La modificación del estilo de vida, dieta y medio ambiente es fundamental para el tratamiento del ojo seco. Como medidas preventivas se pueden sugerir las siguientes:<sup>99</sup>

- *Disminuir factores que favorecen ámbitos secos:* Uso de antihistamínicos, antidepresivos, aire acondicionado o calor seco, y sustancias irritantes (humo de cigarrillo, contaminación o cosméticos perioculares).
- *Evitar ambientes y actividades que provoquen la inestabilidad de la película lagrimal:* Atmósferas de baja humedad y poca iluminación; lectura prolongada.
- *Consumo de mediadores proinflamatorios naturales:*
  - Ácidos grasos omega-3 (ácido eicosapentaenoico (EPA)/ aceite de pescado - inhibidor de prostaglandina E2 y leucotrienos B4 que disminuye la producción de IL-1 y TNF- $\alpha$ ).

- Ácido linoleico y ácido gamma-linolénico (aceite de linaza); metabolizado a EPA.

#### 4.1.1.2 Lágrimas artificiales

El suplemento de lágrimas es la terapia más común que se maneja en pacientes con xeroftalmia, teniendo como función la lubricación del aparato ocular para el alivio del trauma provocado por las condiciones de ojo seco.

Para el manejo óptimo de la xeroftalmia, se debe utilizar productos que tengan una composición ecuánime entre electrolitos, viscosidad y osmolaridad; como lo son:

96, 97, 99

- Lubricantes de carboximetilcelulosa: mantienen una mayor retención de la superficie ocular y facilitan la proliferación epitelial.
- Lubricantes de glicosaminoglicanos (hialuronato de sodio): promueven la cicatrización del trauma ocular y reducen la inflamación, además proporcionan una lubricación periódica, dado a su propiedad de unirse a moléculas CD44 que se expresan en niveles altos en la superficie ocular inflamada<sup>97, 99</sup>.

#### 4.1.1.3 Antiinflamatorios oculares

Los factores traumáticos provocados por la resequedad ocular conllevan a un proceso inflamatorio local en la superficie del ojo.

La terapéutica con medicamentos antiinflamatorios está enfocada en la mejoría subjetiva de los síntomas a largo plazo de irritación ocular, pero su uso prolongado ha sugerido que existe una disminución de la sensibilidad de la córnea, así como no mostrando mejoría en las pruebas de tinción corneal que determinan el progreso de la enfermedad; dado a esto los medicamentos tópicos son sugeridos bajo precaución y con un uso no muy prolongado en pacientes con síndrome de Sjögren<sup>97</sup>.

- *Esteroides oftálmicos*: los antiinflamatorios de mayor prescripción y de fácil acceso, son aquellos a base de esteroides. Utilizados en preparaciones de colirios: prednisolona 0.5% y dexametasona 0.1%; o ungüentos de betametasona. Sin embargo, se debe tener precaución en el uso de esteroides oftálmicos ya que pueden provocar aumento de la presión intraocular inducida por esteroides y generar neuropatía óptica o predisposición a cataratas <sup>97</sup>.

#### 4.1.1.4 Inmunomoduladores oftálmicos:

- *Inhibidores de calcineurina*: (ciclosporina tópica al 0.1%) se han utilizado en aquellos pacientes con xeroftalmia severa y queratitis. El mecanismo de acción de estos agentes tópicos es incrementar la densidad de células caliciformes y reducir los elementos de activación de los linfocitos; además evitar los efectos adversos locales de los corticosteroides tópicos <sup>100</sup>.
- *Tetraciclinas*: se utiliza eventualmente a largo plazo (doxiciclina 100 mg una vez al día, por 3 meses seguido de 50 mg una vez al día, dosis de mantenimiento); estos medicamentos cumplen una función tanto antibacteriana, como antiinflamatoria (antiTNF- $\alpha$ , IL-1), antiangiogénica y anti-metaloproteinasas, que promueven un entorno óptimo de la superficie ocular <sup>97</sup>.

#### 4.1.1.5 Secretagogos en xeroftalmia

Los elementos que promueven la estimulación lagrimal han sido utilizados con éxito variable en pacientes con SS; entre estos fármacos existen los agonistas colinérgicos orales: pilocarpina y cevimeлина. El primero de ellos puede aumentar la densidad de células caliciformes en la conjuntiva <sup>96, 98, 99</sup>.

##### a. Pilocarpina

Fármaco que actúa sobre el receptor M3 de acetilcolina, estimulando la secreción de lágrimas y saliva. Su función consta de estimular la contracción del

esfínter muscular del iris ocasionando miosis y la apertura de la malla trabecular, facilitando la salida del humor acuoso, reduciendo la presión intraocular.

El mecanismo por el cual aumenta la producción de lágrimas se debe a la estimulación exocrina en la glándula lagrimal. Este efecto ha demostrado mejoría en las pruebas de control de tinción con Rosa Bengala y de Schirmer<sup>98,99</sup>.

La dosis habitual en el manejo de xeroftalmia es de 20 mg al día. Por efecto de sus diversas reacciones secundarias (sobre estimulación lagrimal, visión borrosa, dolor ocular, prurito y riesgo de conjuntivitis), sin embargo, se ha evidenciado un efecto hipotensor ocular por lo que no es ampliamente utilizado<sup>98,99</sup>.

#### b. Cevimelina:

Derivado quinuclidínico de la acetilcolina, con propiedades agonistas de los receptores muscarínicos. Presenta varios efectos farmacológicos dado su fijación a receptores cardíacos, gastrointestinales, nerviosos y en otros tejidos. Se une con mayor afinidad a los receptores M3 del epitelio de las glándulas salivares y lagrimales, en donde estimula la secreción exocrina de estas. Su uso es más tolerado (30 mg cada 8 horas) debido a su vida media más larga en comparación con la pilocarpina, algunos efectos adversos (cefalea, hiperhidrosis, diarrea y trastornos de la agudeza visual) no inducen a un abandono temprano por el paciente<sup>98,99</sup>.

#### 4.1.1.6 Sustitutos biológicos lagrimales

Los sustitutos lagrimales presentan un potencial efecto beneficioso en el síntoma de ojo seco del SS debido a la similitud en la cantidad de sustancias biológicas que están presentes en las lágrimas. El suero autólogo contiene elementos como: vitaminas y factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico, vitamina A y fibronectina; que promueven la proliferación celular epitelial de la córnea, maduración y diferenciación.<sup>96</sup> La aplicación del suero complementa las necesidades nutricionales y mantiene la superficie ocular óptima. Además, el suero contiene albumina, que disminuye la apoptosis en las células conjuntivales<sup>96, 98, 99</sup>.

#### 4.1.1.7 Corticoides tópicos

Estos fármacos inhiben varias fases de la respuesta inflamatoria, evitando la formación de mediadores proinflamatorios como: prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. En el SS el uso de estos elementos terapéuticos es de utilidad para el tratamiento del ojo seco moderado a severo, presentando un efecto de inmunosupresión local. Se debe realizar la evaluación periódica de la progresión de la xeroftalmia con las pruebas de tiempo de ruptura lagrimal (BUT, por sus siglas en inglés) y test de Schirmer <sup>98, 99</sup>.

La terapéutica con corticoides tópicos muestra ser un tratamiento efectivo para la mejora de los síntomas subjetivos y objetivos de ojo seco en pacientes con SS. La mejoría clínica se asocia a un aumento del número de células caliciformes conjuntivales <sup>97, 101</sup>.

#### 4.1.1.8 Otras terapéuticas en xeroftalmia

Otras técnicas que mejoran los síntomas de ojo seco consisten en lograr la retención lagrimal mediante una serie de métodos, en los que se incluye la oclusión puntual con tapones o cauterización puntual, el uso de gafas de cámara húmeda, lentes de contacto y opciones quirúrgicas más invasivas <sup>97, 99, 102</sup>.

- *Tapones puntuales*: son de material colágeno absorbible o polímeros sintéticos. Se utilizan principalmente tapones "permanentes" no absorbibles que se aplican al canaliculo; o tapones intracanaliculares, ocultos dentro del canaliculo <sup>97, 99, 102</sup>.
- *Gafas de cámara húmeda*: conservan la humedad en el entorno adyacente a la superficie ocular, al incorporar paneles laterales alrededor del borde y los brazos de las gafas <sup>97,99,102</sup>.
- *Lentes de contacto*: protegen e hidratan la superficie ocular en estados severos de ojo seco, además previene los efectos secundarios de neovascularización ocular e infecciones conjuntivales crónicas. Los materiales del lente de contacto

se eligen adecuadamente para permitir una alta permeabilidad al oxígeno, permitiendo el uso prolongado hasta por tres meses<sup>97, 99, 102</sup>.

#### **4.1.2 Tratamiento de la xerostomía**

El abordaje de la xerostomía en el paciente con SS se realiza mediante un manejo sintomático en conjunto con especialista en estomatología. Las pautas para establecer deben considerar acciones de promoción y prevención estomatológicas y evaluaciones sistemáticas para el control de la enfermedad<sup>1</sup>.

##### **4.1.2.1 Prevención primaria**

Es primordial tener una adecuada higiene bucodental, visitas regulares con el odontólogo, limitar la ingesta de alimentos con azúcares refinados en especial en meriendas, evitar el alcohol y el consumo de tabaco; evitar el consumo de café ya que tiene un efecto diurético que promueve la sequedad oral. Evaluar la supresión, sustitución o disminución de las dosis de fármacos causantes de xerostomía, como: antihipertensivos, antidepresivos, ansiolíticos, opiáceos, antihistamínicos, diuréticos, relajantes musculares, AINES, entre otros<sup>94, 103</sup>.

##### **a. Profilaxis de caries y de la enfermedad periodontal**

Con el uso de algunos elementos, se puede mantener una prevención de la formación de placa bacteriana bucal para evitar caries e infecciones de la cavidad bucal.

La prevención de la infección periodontal se puede realizar mediante el uso del xilitol, un edulcorante natural presente en algunas pastas dentales y chicles; este polialcohol tiene propiedades como: estabilizador del pH de la mucosa oral, disminuye la fijación de la placa dental, y posee un efecto bacteriostático<sup>63, 64</sup>.

Mediante la aplicación de lavados bucales con flúor, se puede reducir de manera significativa la proliferación bacteriana y la aparición de caries dental; los enjuagues bucales con clorhexidina, una bis-biguanida con función bacteriostática (inhibición de la glucosiltransferasa y fosfoenolpiruvato fosfotransferasa bacteriana), logra una disrupción de la membrana bacteriana, interfiriendo en la acumulación de microorganismos sobre la superficie del diente<sup>104, 105</sup>.

## b. Prevención de candidiasis oral

La hiposalivación predispone a infecciones de tipo cándida por lo que se deben eliminar todos los factores locales que ayuden a su predisposición. El tratamiento de la candidiosis oral recurrente puede ser tratada con antifúngicos tópicos como: nistatina, clotrimazol o miconazol durante 14 a 21 días. En casos de queilitis angular se puede utilizar nistatina o clotrimazol en crema sobre la comisura labial 4 veces al día. Si el paciente utiliza prótesis dental removible ésta debe ser desinfectada regularmente y evitar su uso por las noches <sup>103, 104</sup>.

### 4.1.2.2 Estimulación de la salivación

Al existir capacidad residual de las glándulas salivales, de forma mecánica se puede estimular la secreción salival mediante la masticación de alimentos duros (zanahorias) o chicle (sin azúcar), el uso de semillas de fruta (huesos de cereza o aceituna) en la boca. También se puede aconsejar el uso de caramelos o chicles de limón, los cuales generan estímulos gustativos <sup>105</sup>.

### 4.1.2.3 Sustitutos de la saliva

Esta terapia está reservada para aquellos pacientes desprovistos de parénquima salival funcional o en pacientes con una respuesta deficiente mediante la estimulación mecánica oral.

Dentro de los sustitutos salivales se encuentran la metilcelulosa (solución acuosa, al 1% que sustituye las glicoproteínas de la saliva), la carboximetilcelulosa y la hidroximetilcelulosa <sup>106</sup>.

#### a. Humectantes

Se utiliza solución acuosa con glicerina, vaselina y parafina líquida al 50 % <sup>103</sup>.

## b. Aspectos generales

Los pacientes deben tener una adecuada ingesta de agua, el uso de dentífricos y/o geles con lactoperoxidasas para mantener un pH oral estable, los enjuagues con bicarbonato de sodio actúan como buffer salival. El efecto analgésico se consigue con solución de difenhidramina y anestésicos locales <sup>101, 103</sup>.

### 4.1.2.4 Secretagogos salivales

Existen dos medicamentos aprobados para el uso en los síntomas de boca seca en paciente con SS: pilocarpina y cevimelina. Ambos son agonistas muscarínicos que provocan un aumento transitorio de la producción de saliva y disminuyen la sensación de sequedad oral en pacientes con función residual de la glándula salival <sup>107</sup>.

#### a. Pilocarpina

Agonista colinérgico que estimula los receptores muscarínicos de las glándulas salivales y aumenta el flujo salival; la dosis recomendada para tratar la hiposalivación es de 5 mg tres veces al día, con un efecto promedio de 15 minutos, con efecto máximo en 60 minutos, y vida media de dos horas. Los efectos secundarios más frecuentes son: diaforesis, rinitis, náusea y aumento de la frecuencia urinaria <sup>106, 107</sup>.

#### b. Cevimelina

Es una quinuclidina derivada de la acetilcolina (Evoxac). Actúa como agonista muscarínico ante los receptores M3 de las glándulas salivales provocando su estimulación exocrina. Es tolerado adecuadamente, pero en casos de sobreexposición puede generar diaforesis y náusea con repetidos episodios de emesis, sin presencia de sialorrea o lagrimeo <sup>105 – 107</sup>.

## 4.2 Tratamiento modificador de la enfermedad en SSp

La terapia farmacológica del compromiso sistémico en los pacientes con SSp está enfocada a los órganos diana afectados, con el uso de glucocorticoides en dosis variables según la severidad de cada caso o con inmunosupresores sistémicos a largo plazo que permitan intercalar las dosis de las primeras terapias antes mencionadas <sup>102, 108</sup>.

El compromiso extraglandular en el paciente con SSp, se asocia a mayor morbilidad y mortalidad, manifestándose en aquéllos con glomerulonefritis, vasculitis, neuropatía o lesión pulmonar intersticial asociados. Por lo que se requiere un manejo inmunosupresor con altas dosis de glucocorticoides, ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato o ciclosporina <sup>102, 108</sup>.

En los casos con vasculitis, como en otras enfermedades autoinmunes, son utilizados esencialmente los glucocorticoides en dosis altas, si el órgano comprometido es considerado vital. En casos leves se puede utilizar la administración por vía oral. Estos fármacos se emplean en conjunto con inmunosupresores como azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida (más utilizado). En casos refractarios, el tratamiento con Rituximab es funcional <sup>109</sup>.

En el compromiso del sistema nervioso periférico, se recomiendan glucocorticoides a altas dosis iniciales en combinación con ciclofosfamida, micofenolato o azatioprina. En aquellos pacientes que presenten mononeuritis múltiple se debe iniciar una terapia con metilprednisolona juntamente con ciclofosfamida <sup>109, 110</sup>.

Las inmunoglobulinas son una opción terapéutica viable para los pacientes con dolor por compromiso del sistema nervioso periférico que no responden a otros abordajes farmacológicos. Casos con polineuropatía atáxica, pueden ser tratados con plasmaféresis. Se recomienda que esta estrategia terapéutica sea utilizada para casos graves y refractarios <sup>110, 111</sup>.

Para afecciones del sistema nervioso central, se recomienda el uso de altas dosis de glucocorticoides, así como de ciclofosfamida endovenosa, tanto para mielitis como para compromiso cerebral; al no tener una respuesta adecuada, puede considerarse el Rituximab <sup>108, 112</sup>.

A nivel pulmonar, la terapéutica está dirigida al tratamiento de la afección intersticial (11% de los casos), puede emplearse corticoides (prednisona a dosis 1-2mg/kg/día) e inmunosupresores (ciclofosfamida endovenosa), con posterior dosis de mantenimiento con azatioprina. Existen casos en los cuales el uso de Rituximab presenta una mejoría significativa en pacientes con afección pulmonar y otras patologías extraglandulares asociadas <sup>109, 113</sup>.

La afección renal puede ser glomerular o intersticial. En el caso del primero se recomienda la administración de metilprednisona a grandes dosis asociado a ciclofosfamida. La ciclosporina o azatioprina pueden ser usados en casos menos severos de afecciones tubulointersticiales, además, se recomienda la corrección de la hipocalcemia y la reposición de bicarbonato de sodio <sup>108, 109</sup>.

Hasta ahora, el tratamiento de los compromisos extraglandulares se basa principalmente en agentes que estabilizan la funcionalidad de los órganos diana (*ver cuadro 4-1*). Sin embargo, existen terapias con fármacos biológicos dirigidas específicamente a la cascada de activación del sistema autoinmune como: las dirigidas a células B dado que estas desempeñan un papel principal en el SSp <sup>108, 109</sup>.

**Cuadro 4-1 Tratamiento Inmunomodulador del SSp (Aspectos Generales)**

<b>Medicamento</b>	<b>Dosis</b>	<b>Indicación</b>	<b>Contraindicación</b>	<b>Efectos secundarios</b>	<b>Monitorización</b>
<i>Hidroxicloroquina</i>	200-400 mg/día vía Oral	Síntomas generales (síntomas secos, artralgia y dolor)	Retinopatía, lactancia materna	Efectos Gastrointestinales, rash cutáneo, retinopatía, neuropatía	Cada 6 meses: hematología y medición de la fuerza muscular Anual: evaluación oftalmológica
<i>Metotrexato</i>	10-20 mg/semana vía oral o intramuscular [Añadir folatos para prevenir efectos gastrointestinales]	Pacientes con poca eficacia al utilizar hidroxicloroquina en tratamientos crónicos	Falla hepática y renal, falla respiratoria, alcoholismo, embarazo y lactancia materna	Efectos gastrointestinales, neutropenia, toxicidad hepática y renal, neumonitis intersticial, alopecia	Cada 3 meses: Hematología completa, pruebas de función hepática y renal Anual: evaluación de función pulmonar
<i>Glucocorticoides</i>	20-40 mg/día por vía oral, o Intravenoso 1g/día máx. 3 días	Compromiso sistémico (renal, pulmonar, neurológico, muscular)	infección activa (viral, fúngica), ulcera péptica / duodenal	Ganancia de peso, HTA, osteoporosis, diabetes, infecciones, efectos neuropsiquiátricos	En control por cita médica: evaluar peso, tensión arterial, glicemia y realizar estudios de densidad ósea
<i>Rituximab</i>	1000 mg intravenoso; repetir después de 2 semanas. 30 minutos antes: 100 mg de metilprednisolona	Compromiso sistémico activo sin respuesta al uso de inmunosupresores no biológicos	Embarazo o lactancia materna, infección severa activa, Insuficiencia cardíaca congestiva severa	Infecciones, reacción anafiláctica	En control por cita médica: hematología completa, pruebas de función renal y hepática

**Fuente:** Adaptado de - Both T, Dalm V, van Hagen M, van Daele P. Reviewing primary Sjögren 's syndrome: beyond the dryness - from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int. J. Med. Sci. [en línea]*; 2017; 14(3), p. 191–200. Disponible en: 10.7150/ijms.17718

## 4.2.1 Inmunomoduladores

### 4.2.1.1 Hidroxicloroquina

Fármaco derivado de la cloroquina, con utilidad antipalúdica como inmunomodulador en síndromes inflamatorios autoinmunes. Se ha utilizado como un tratamiento efectivo para lupus eritematoso sistémico y, en base a sus mecanismos de acción similar, se ha utilizado con frecuencia para tratar el SS con complicaciones extraglandulares. Pero ha mostrado que su eficacia es variable. Según el estudio JOQUER realizado en 20 pacientes con SS, recibiendo un placebo o hidroxicloroquina durante 24 semanas, demostró que no existe diferencia en la mejoría de síntomas como fatiga, dolor y síntomas secos, con este fármaco, por lo que la efectividad en estos pacientes es limitada <sup>114</sup>.

Los mecanismos por el cual la hidroxicloroquina ejerce su efecto inmunomodulador son complejos y no completamente definidos. Se conoce que controla el proceso de autoinmunidad por varios mecanismos: 1) capacidad de interferir con la presentación de autoantígenos; 2) bloquear la respuesta de linfocitos T inducida por antígenos; 3) disminuir la producción de mediadores inflamatorios; 4) e inhibir la activación de los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) <sup>110, 114</sup>.

Sin embargo, la forma de acción más importante está asociada con la inhibición de la activación de algunos TLR, específicamente los intracelulares que reconocen ácidos nucleicos (TLR-3, 7, 8 y 9); los cuales están involucrados en la inmunidad innata y son el mecanismo para el control en enfermedades autoinmunes sistémicas. Los TLR se unen a ácidos nucleicos que inducen la producción de autoanticuerpos y mediadores inflamatorios, con el consecuente daño tisular. A nivel lisosomal esta interacción requiere un medio ácido para suceder, a lo que, los antimaláricos, como la hidroxicloroquina, inhiben la acidificación del lisosoma y como consecuencia de ello se interrumpe la interacción entre los TLR y los ácidos nucleicos. <sup>110</sup> Esto permite que en las enfermedades autoinmunes exista una disminución de moléculas inflamatorias involucradas en el daño tisular, como ocurre en el LES, AR y SSp <sup>114, 115</sup>.

La hidroxiclороquina en el tratamiento del SSp se ha utilizado para el manejo de los mecanismos inflamatorios glandulares, síntomas secos que caracterizan a la enfermedad, y otros síntomas extraglandulares como artralgias y fatiga, además de mejorar los marcadores inflamatorios sistémicos como la velocidad de sedimentación, la proteína C reactiva y la hipergamaglobulinemia. Esto lo logra a través de la inhibición de la actividad de la colinesterasa a nivel glandular, lo que mejora la secreción de las glándulas salivales y lacrimales <sup>116, 117</sup>.

Hay estudios que demuestran que el uso de hidroxiclороquina a dosis de 6.5 mg/kg/día al menos en un lapso de 3 meses o más muestran mejoría subjetiva en parámetros de ojo seco y presentaban mejores resultados en las evaluaciones objetivas de las funciones de secreción lagrimal y salival, en comparación con su interrupción momentánea. Por lo tanto, estos resultados sugieren que el tratamiento con hidroxiclороquina presenta un beneficio principalmente en los síntomas secos y glandulares de los pacientes con SS <sup>114, 115</sup>.

#### 4.2.1.2 Azatioprina

Los metabolitos activos de la azatioprina producen daño al ADN mediante la alteración de la función enzimática esencial para la replicación y reparación del material genético. Asimismo, inhibe la síntesis de *novo* de las purinas y múltiples vías de señalización que rigen la proliferación celular lo que ocasiona apoptosis aumentada de los linfocitos T activados. En el SSp la azatioprina podría ser efectiva por sus efectos inhibitorios sobre los linfocitos B y T <sup>118 - 120</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes durante los primeros cuatro meses de tratamiento son la mielotoxicidad y hepatotoxicidad. También pueden ocurrir molestias gastrointestinales y alopecia. La azatioprina se ha asociado con un riesgo potencial muy bajo para desarrollar linfoma en los pacientes <sup>118</sup>.

La azatioprina en la práctica clínica de los pacientes con SSp se emplea a menudo en combinación con corticoesteroides, para el tratamiento de las manifestaciones sistémicas como la enfermedad pulmonar intersticial, nefritis intersticial y mielopatía <sup>118</sup>.

En modelos animales se ha descrito que la azatioprina reduce el número de focos linfocíticos en las glándulas submandibular y lagrimales. En un ensayo controlado doble ciego se estudió la eficacia de la azatioprina en humanos con SSp. 25 fueron los pacientes inscritos, de los cuales 12 recibieron placebo y 13 azatioprina a 1mg/kg durante seis meses; no se identificaron cambios en las biopsias, ni en las pruebas serológicas o en las características clínicas, por lo que se concluyó que no hay beneficios demostrables en los síntomas de sicca, fatiga, mialgias o artralgias, aunque en la práctica clínica se utiliza como terapia conservadora de las manifestaciones serias extraglandulares <sup>118</sup>.

#### 4.2.1.3 Metotrexate

Sus múltiples mecanismos de acción no se han esclarecido en su totalidad, aunque se conoce que tiene capacidad para detener la proliferación de linfocitos B y T, a través de la inhibición de la síntesis de novo de las bases nitrogenadas del material genético celular. Además, afecta la producción de citocinas proinflamatorias y la respuesta a las moléculas de adhesión y quimiocinas que impide a los leucocitos ingresar a los tejidos, y aumenta la liberación de citocinas antiinflamatorias como la IL-10. La inhibición de los linfocitos T proinflamatorios conduce a una poca activación de los linfocitos B con la consecuente disminución en la producción de anticuerpos <sup>118</sup>.

El metotrexate es un inmunosupresor muy potente tanto de las vías inmunes innatas y adquiridas; y se sabe que tiene un perfil de seguridad favorable cuando se emplea a bajas dosis. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, úlceras orales, depresión y hepatotoxicidad que se evidencia por el leve aumento de la transaminasa pirúvica, la afectación hepática puede progresar a cirrosis en el 1% de los casos. Estos efectos adversos pueden reducirse mediante la administración concomitante de ácido fólico <sup>118</sup>.

Los datos que se tienen del uso de metotrexato en SSp son escasos, registrados en reportes de casos donde su empleo ha sido empírico. Generalmente se administra con corticoesteroides para el tratamiento de mielopatía asociada a SSp, donde se reporta una eficacia clínica de escasa a moderada. No hay estudios que determinen cambios objetivos en la prueba de Schirmer y en el flujo salival no estimulado, aunque en un estudio piloto abierto donde administraron 0.2 mg/kg de

metotrexato a 17 pacientes durante un año se reportó una leve mejoría en síntomas sicca relacionados con la frecuencia de parotidomegalia <sup>118</sup>.

#### 4.2.1.4 Sulfasalazina

Dentro de sus principales efectos está el incremento de los niveles extracelulares de adenosina que inhibe la producción de moléculas proinflamatorias como el TNF alfa. También inhibe el factor nuclear de transcripción Kappa B, que se caracteriza por ser proinflamatorio y se encuentra típicamente elevado en pacientes con SSp. En estudios in vitro se observó que la sulfasalazina inhibe la producción de TNF alfa en los macrófagos y se asoció a la inducción de apoptosis de estas células. En pacientes con AR se ha demostrado que la sulfasalazina comparada con el placebo, reduce significativamente la velocidad de eritrosedimentación, la duración de la rigidez articular matutina, así como del dolor y la inflamación. En la práctica reumatológica habitual se asocia con otros fármacos antirreumáticos como la hidroxicloroquina, metotrexato y leflunomida <sup>118, 119</sup>.

Los efectos adversos comúnmente incluyen cefalea, malestar gastrointestinal, mareos y rash, y también puede ocurrir supresión de la médula ósea <sup>118</sup>.

Los parámetros clínicos de la sulfasalazina en SSp han sido pobremente estudiados, aunque en un estudio de 11 pacientes con SSp e hipergammaglobulinemia a quienes se les administró 100mgs al día de sulfasalazina durante ocho semanas se evidenció reducción estadísticamente significativa de los niveles séricos de IgG e IgA <sup>118</sup>.

#### 4.2.1.5 Ciclosporina A

Este fármaco se encarga de inactivar la calcineurina serina-treonina-fosfatasa lo que conlleva a la inhibición del factor nuclear activador de células T, esencial para la expresión de genes que codifican la IL-2, IFN  $\gamma$  y el factor estimulante de colonias de granulocitos. La ciclosporina A muestra predilección por los linfocitos T y todas las respuestas dependientes de ellas <sup>118, 121</sup>.

El efecto secundario más relevante del tratamiento con ciclosporina A es la nefrotoxicidad, se ha descrito elevación de la creatinina y depende de la dosis administrada. Hipertensión arterial de nueva instauración se ha registrado como otro efecto adverso, así como molestias gastrointestinales, cefalea e hipertricosis <sup>118</sup>.

En un ensayo doble ciego controlado con placebo, se evaluó la eficacia y la seguridad de la ciclosporina A en SSp. El estudio incluía 20 participantes de los cuales 10 recibieron placebo y la otra mitad recibió durante seis meses una dosis de ciclosporina A de 5mg/kg. Hubo mejora clínica de la xerostomía en el grupo tratado con ciclosporina A; se observó alteración histológica en las biopsias del grupo placebo, mientras que las del grupo medicado con ciclosporina A permanecieron inalteradas. Lo anterior sugiere que después de seis meses de tratamiento el curso natural de la enfermedad fue retrasado <sup>118, 121</sup>.

#### 4.2.1.6 Leflunomida

Es un fármaco inmunosupresor que inhibe la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de novo de pirimidinas conocida como dihidroorotato deshidrogenasa, este efecto es de relevancia porque inhibe la proliferación de linfocitos B y linfocitos CD4 de memoria. La leflunomida tiene la capacidad de detener la proliferación de las células B mediante el bloqueo de la transición del ciclo celular de la fase G1 a la fase S y permitir la entrada de la célula a la fase G2/M. Por lo tanto, se reduce la cantidad de anticuerpos, mediante la detención de la expansión de las células que los producen <sup>118, 121</sup>.

En un estudio piloto se investigó la efectividad clínica de la leflunomida en pacientes con SSp. Se seleccionaron 15 pacientes que mostraban actividad de la enfermedad y se les dio 20 mg de leflunomida una vez al día durante 24 semanas. Al finalizar ese período de tiempo los pacientes refirieron sentirse menos fatigados y los niveles séricos de IgA, IgM e IgG decrecieron desde las ocho semanas que iniciaron con el tratamiento. Asimismo, se identificó una reducción significativa de los niveles de factor reumatoide <sup>118</sup>.

Los efectos adversos identificados durante el tratamiento con leflunomida pueden ser: elevación transitoria de ALAT, síntomas gastrointestinales leves, alopecia,

lesiones cutáneas, elevación de la presión arterial en pacientes con hipertensión preexistente y leucopenia leve <sup>118</sup>.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado, Heijden et al, evaluaron la eficacia de la combinación de hidroxicloroquina y leflunomida en pacientes con SSp, con un índice de actividad de la enfermedad mayor de 5. 21 pacientes recibieron 20 mg de leflunomida y 400 mg de hidroxicloroquina, mientras que ocho recibieron placebo durante 24 semanas. Se evidenció una reducción en el índice de actividad de la enfermedad en el grupo que recibió la leflunimida e hidroxicloroquina, y se determinó que su uso es seguro en SSp, ya que no presentaron efectos adversos de importancia. Aunque los autores concluyen que se requieren ensayos clínicos más grandes para garantizar su efectividad <sup>122</sup>.

#### 4.2.1.7 Glucocorticoides sistémicos

##### a. Aspectos Generales

Las opciones terapéuticas actuales, para pacientes con SSp, han sido utilizadas de forma empíricas, dado que faltan estudios que enfoquen terapias concretas para el tratamiento de las manifestaciones sistémicas. Existe poca evidencia demostrada sobre terapias que afecten significativamente el curso de la enfermedad; por lo cual la terapia sistémica es considerada generalmente cuando las manifestaciones sistémicas son relevantes. Esto ha hecho que los médicos adopten este enfoque empírico, guiado por la gravedad de la afectación causado por la enfermedad a nivel sistémico.

Por ello se pueden utilizar corticosteroides sistémicos para el tratamiento de: vasculitis, neumonitis intersticial inespecífica, nefritis intersticial, glomerulonefritis y neuropatías motoras, según han demostrado algunos estudios <sup>8, 123</sup>.

Hay múltiples mecanismos que intervienen en la supresión de la inflamación por parte de los glucocorticoides; que inhibe la producción de diversos factores indispensables para la generación de la respuesta inflamatoria. En efecto, se reduce la liberación de factores vasoactivos y quimiotácticos, disminuye la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, teniendo como consecuencia la reducción de la extravasación de leucocitos a zonas de lesión y por la atenuación de la fibrosis. Como efecto neto se disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias, así como de COX-2 y NOS2. En

el cuadro 4-2 se incluyen algunos los sistemas celulares inhibidos por los glucocorticoides como respuesta a la inflamación <sup>124</sup>.

**Cuadro 4-2 Efectos inhibidores de los glucocorticoides (Respuesta inmunológica)**

Tipo de célula	Factor Inhibido	Detalles
<b>Macrófagos y monocitos</b>	Acido araquidónico, PG y Lt Citocinas; IL-4, IL-6 y TNF- $\alpha$	Mediado por la inhibición de glucocorticoides de COX-2 y PLA <sub>2</sub> La producción y la liberación están bloqueadas; las citocinas ejercen efectos múltiples sobre la inflamación (p. ej., $\uparrow$ células T, $\uparrow$ proliferación de fibroblastos, incluyendo el tercer componente del complemento)
<b>Células endoteliales</b>	ELAM-1 e ICAM-1 Reactantes de fase aguda Citocinas (IL-1) Derivados del ácido araquidónico	Similar al anterior para macrófagos y monocitos  ELAM-1 e ICAM-1 son esenciales para la localización de leucocitos
<b>Basófilos</b>	Histamina, LTC <sub>4</sub>	Liberación dependiente de IgE $\downarrow$ por glucocorticoides
<b>Fibroblastos</b>	Metabolitos de ácido araquidónico	Similar al primero, para macrófagos y monocitos. Los glucocorticoides $\downarrow$ la síntesis de ADN y la proliferación de fibroblastos inducidos por el factor de crecimiento
<b>Linfocitos</b>	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, Interferón $\gamma$ )	Igual que el primer recuadro para macrófagos y monocitos

**Fuente:** Adaptado de: Shiommer BP, Funder JW. Capítulo 46: Hormona adrenocorticotrópica, esteroides y corteza suprarrenales. En: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica. 13 ed. México: McGraw Hill education; 2018. p.845-861

Los glucocorticoides en las afecciones autoinmunes se asocian con otros agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida y el metotrexato, que ofrecen un mejor control a largo plazo en las enfermedades reumáticas, en el proceso de la inflamación. Los glucocorticoides de acción intermedia, como la prednisona y la prednisolona, generalmente se prefieren a los esteroides de acción más prolongada como la dexametasona <sup>124, 125</sup>.

#### b. Glucocorticoides en SSp con afección sistémica

En las enfermedades autoinmunes existe una pérdida del control de diferenciación celular entre propias y extrañas, siendo un efecto dado por el sistema

inmune guiado por los linfocitos T. Cuando una activación secundaria de linfocitos se asocia con la producción de anticuerpos contra diversos antígenos del cuerpo, se crea una afección autoinmune humoral; para lo cual se debe proporcionar un tratamiento que disminuya la producción incontrolada de autoanticuerpos, evitando el daño prolongado a los órganos afectados.

Las terapias utilizadas para este propósito pueden producir efectos secundarios que llegan a deteriorar la calidad de vida de los pacientes y generalmente dependen de la dosis.

Dentro de las diversas investigaciones existentes, el uso de la terapia con corticosteroides carece de respaldo científico, ya que ningún estudio ha evaluado específicamente su uso para características extraglandulares de en el SS. A pesar de esto, un estudio realizado en pacientes norteamericano identifico el uso de esta terapia en un 40% de los pacientes estudiados <sup>126</sup>.

El uso de corticosteroides sistémicos se ha asociado con una mayor tasa de eventos adversos, incluyendo el aumento del apetito y el aumento de peso, y el desarrollo de diabetes mellitus. Su aplicación en días alternos ha demostrado mantener el control de las enfermedades autoinmunes, debido a la prolongación de su efecto terapéutico más allá de su efecto metabólico, con una disminución significativa en los efectos secundarios; esto se debe a que la medicación en días alternos mantiene niveles séricos estables y se asocia con una reducción de la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal <sup>127</sup>.

Por lo anterior, el uso de glucocorticoides se sugiere aplicar cuando el paciente presente características sistémicas evaluadas según el ESSDAI con calificación moderada/severa. <sup>126, 127</sup> Las guías del tratamiento actual para las manifestaciones orgánicas graves de SSp, son frecuentemente tomadas de estrategias utilizadas para trastornos estrechamente relacionados a LES y la AR; como es en el caso del uso de prednisona, el cual su uso se basa en su efectividad en el tratamiento de estas enfermedades <sup>128</sup>.

Según los estudios clínicos, la prednisona en dosis baja se usa para el tratamiento de la artritis y los síntomas cutáneos presentes en el SSp; las altas dosis de se reservan para el tratamiento de las características renales, citopenias, afecciones pulmonares y del sistema nervioso central (combinados con ciclofosfamida) (*ver cuadro 4-3*), evidente en estudios no controlados. <sup>129-132</sup> Algunos estudios con la

implementación de dosis bajas de prednisolona (57.5 mg por día) han mostrado mejoras en los síntomas de la sicca y mejoras moderadas en el flujo salival <sup>132</sup>.

Las directrices norteamericanas y europeas recomiendan el uso de glucocorticoides a corto plazo si es necesario, pero en general recomiendan el uso de agentes ahorradores de esteroides si el uso continúa <sup>13</sup>.

**Cuadro 4-3 Generalidades sobre el tratamiento del Síndrome de Sjögren**

<b>Clínica del SS</b>	<b>Tratamiento Recomendado</b>
<b>Xerostomía</b>	<u>Medidas generales</u> : Ingesta de agua, caramelos de limón <u>Pilocarpina</u> : 5mg/ 6-8 hrs vía oral (dosis máx. 30mg/día en 4 tomas)
<b>Xeroftalmia</b>	<u>Lagrimas artificiales</u> : 1 gota en cada ojo según demanda. Por las noches geles oftálmicos o pomadas. Uso de tapones en los conductos lagrimales o suero autólogo.
<b>Sequedad Vaginal</b>	Lubricantes y/o hidrante externo genital
<b>Articulares</b>	<u>Artralgias</u> : AINES <u>Poliartritis</u> : antimaláricos (hidroxicloroquina, comprimidos 200mg), 200mg/día; si existe respuesta esperada entre 4-12 meses; disminuir dosis a la mitad. <u>Metrotexato</u> : 7.5-15mg/semana vía oral o subcutánea (comprimidos de 2.5mg / viales de 10 y 15mg)
<b>Cutáneas</b>	Antimaláricos (Hidroxicloroquina 200mg/día); si no es eficaz Metrotexato 7.5-15mg/semana vía oral o subcutánea
<b>Respiratorias</b>	<u>Sequedad laringotraqueal</u> : acetilcisteína (comprimidos de 600mg cada 24hrs) <u>Alveolitis</u> : prednisona (comprimido de 2.5, 5 y 30 mg), 1mg/kg/día vía oral asociado o no a ciclofosfamida en pulsos (750mg/m <sup>2</sup> cada mes durante 6-12 meses) o a Rituximab (1g/14días IV, 2 dosis o 375mg/m <sup>2</sup> /semana durante 4 semanas)
<b>Polineuropatía</b>	<u>Polineuropatía sensitiva</u> : Se utilizan anticomiciales tipo gabapentina o Pregabalina (debido a que tiene escasa respuesta a terapia convencional) <u>Polineuropatía mixta</u> (mono neuritis múltiple): prednisona 0.5-1mg/kg/día; si no hay respuesta → valorar uso de ciclofosfamida en bolos (750mg/m <sup>2</sup> /mes durante 6-12 meses), azatioprina (comprimidos 50mg, 2-2.5mg/kg/día), inmunoglobulina (dosis 400mg/kg/día por 5 días), plasmaféresis o Rituximab (1g/14 días IV 2 dosis, o 375mg/m <sup>2</sup> /semana durante 4 semanas)
<b>Afección a nivel del Sistema Nervioso Central</b>	Prednisona 1mg/kg/día con o sin ciclofosfamida (750mg/m <sup>2</sup> /mes durante 6-12 meses) o Rituximab (1g/14días IV, 2 dosis)
<b>Glomerulonefritis</b>	Prednisona (1mg/kg/día con o sin ciclofosfamida 750mg/m <sup>2</sup> /mes durante 6-12 meses) o Rituximab (1g/14días IV, 2 dosis)
<b>Vasculitis</b>	Prednisona (0.5-1 mg/kg/día) con o sin ciclofosfamida (750mg/m <sup>2</sup> /mes durante 6-12 meses) o Rituximab /1g/14días IV, 2 dosis)

*Fuente: Núñez A, Fidalgo A, Pato E, Sánchez Nieves G, Ortega N, Gonzalez del Valle F. Capítulo S48: Ojo Rojo (Hiperemia Ocular). Diagnóstico y Tratamiento Green Book [Grupo DTM]. Madrid: MARBAN; 2019 6ª ed. p. 679-691*

### *b.1 Tratamiento de la afección musculoesquelética*

La terapia antiinflamatoria en la afección articular generalmente consiste en medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno. Para los efectos más severos, se puede usar glucocorticoides, como la prednisona, que imita las sustancias naturales que controlan la respuesta inmune <sup>133</sup>.

Aunque no hay estudios concluyentes de la eficacia en el uso a corto plazo (menor de 1 mes) de glucocorticoides (menos de 15 mg/día) para el dolor musculoesquelético inflamatorio en SSp, esta práctica se sigue con frecuencia en las guías de tratamiento americanas y, por lo tanto, se utiliza como terapia de cuarta línea cuando los primeros 3 enfoques de tratamiento no tienen una respuesta adecuada (uso de Hidroxicloroquina, Metotrexato y combinación de ambos). El uso a largo plazo de glucocorticoides a dosis similares se ha considerado igualmente eficaz, pero su recomendación de uso ha reducido dado los posibles efectos secundarios <sup>133, 134</sup>.

- *Glucocorticoides a corto plazo:* su uso se reserva cuando la combinación de hidroxycloroquina + metotrexato no es eficaz en el tratamiento del dolor musculoesquelético inflamatorio en SSp; para ello se recomienda el uso de glucocorticoides a corto plazo (1 mes o menos) de 15 mg o menos por día <sup>134</sup>.
- *Glucocorticoides a largo plazo:* los glucocorticoides a largo plazo ( $\geq 1$  mes) como dosis mayor o igual a 15 mg al día, pueden ser útiles en el tratamiento del dolor musculoesquelético inflamatorio en SSp, pero se deben hacer esfuerzos para su reemplazo con un agente ahorrador de esteroides (p. ej., Leflunomida) <sup>128, 134</sup>.

Luego de no obtener resultados satisfactorios con hidroxycloroquina y/o el metotrexato o los glucocorticoides a corto plazo, se puede utilizar terapia con leflunomide, sulfasalazina y azatioprina, los cuales tienen una eficacia equivalente como agentes ahorradores de esteroides, excepto en casos de grave afectación de órganos diana (p. ej., enfermedad pulmonar intersticial) para lo cual se prefiere el tratamiento con azatioprina <sup>128, 135</sup>.

La inflamación generalizada en el SSp puede afectar órganos periféricos u centrales del sistema nervioso, con lo cual se pueden usar glucocorticoides para tratar la inflamación nerviosa y analgésicos para aliviar el dolor <sup>133</sup>.

### *b.2 Tratamiento de la afección del sistema nervioso*

La afección a nivel del sistema nervioso puede ocurrir en SSp, pudiendo imitar la esclerosis múltiple, incluida la mielitis transversa y la neuritis óptica. La patología subyacente puede ser vasculitis, trombosis o desmielinización. El tratamiento para estas manifestaciones ha tenido pocos estudios observacionales, identificando que puede existir una terapia eficaz con el uso de glucocorticoides intravenosos y ciclofosfamida en patologías como mielopatías y vasculitis con afección del SNC. A continuación, se presenta las terapias actuales, sugeridas para la afección a nivel del sistema nervioso en SSp <sup>136, 137</sup>.

- *Neuropatía atáxica sensorial:* La primera línea de tratamiento recomendada para la neuropatía atáxica sensorial de inicio reciente son los corticosteroides y la Inmunoglobulinas (IG) intravenosa (IV), que se usan con mayor frecuencia juntos. La respuesta a la IG intravenosa ha sido mixta, pero, sin embargo, se ha recomendado como la primera línea de tratamiento con su uso de 0.4g-2g /kg/día <sup>23, 138</sup>.
- *Neuropatía axonal sensorial / sensoriomotora.* Las mononeuropatías múltiples por vasculitis deben tratarse con dosis altas de corticosteroides (prednisona 1 mg /kg/día) y ciclofosfamida (oral o IV) <sup>137</sup>.
- *Sistema nervioso central.* Las recomendaciones de tratamiento se basan en la opinión de expertos y series de casos, siendo esta terapia farmacológica en gran parte empírica. Las manifestaciones agudas o rápidamente progresivas del SNC requieren tratamiento con dosis altas de corticosteroides (metilprednisolona (IV) 1 g al día durante 3 a 5 días, luego 1 mg/kg/día de prednisona durante 1 mes con disminución gradual [10mg/día dentro de 2 a 3 meses]) y dosis mensual de ciclofosfamida intravenosa (700 mg/m<sup>2</sup>) <sup>137</sup>.

- *Neuromielitis óptica.* Esta afección se trata con corticosteroides (metilprednisolona por pulso IV durante 5 días). Al evaluar la poca respuesta con la terapia con corticosteroides en dosis altas, se sugiere la instauración de plasmaféresis. La remisión puede mantenerse con azatioprina, Rituximab o micofenolato Mofetilo <sup>137</sup>.
- *Aspectos psiquiátricos.* En las manifestaciones sin algia, como los cambios psiquiátricos o la niebla mental, el monitoreo con terapia de apoyo es indispensable. Existen datos en los cuales se ha presentado mejoría de estos pacientes con el uso de dosis altas de glucocorticoides. En los pacientes con SSp con demencia, la inmunosupresión solo debe realizarse después de que se hayan excluido las causas alternativas y más comunes de la patología subyacente <sup>137</sup>.

### *b.3 Tratamiento de otras afecciones sistémicas*

Diversos estudios retrospectivos han analizado específicamente el uso de glucocorticoides y agentes inmunosupresores cuando la afección sistémica es grave en pacientes con SSp en las implicaciones específicas de órganos diana <sup>137, 138</sup>.

Los glucocorticoides son el tratamiento de primera elección en la nefritis tubulointersticial, mientras que otros fármacos inmunosupresores solo se muestran efectivos en pequeños casos (micofenolato mofetilo) o no son efectivos durante la fase de inducción (ciclofosfamida). En los casos con SSp refractario a tratamiento con daño a órgano diana, es indicación para iniciar terapia con fármacos biológicos específicos con afección a nivel de las células B <sup>23, 137</sup>.

Algunos estudios respaldan el uso de glucocorticoides y ciclofosfamida en la mielitis, azatioprina en la enfermedad pulmonar intersticial y metotrexato en la afectación articular. Dado a que existe poca evidencia para la elección de medicamentos para el manejo de órgano por órgano generalmente la terapia sugerida es en base a terapéuticas aceptadas en enfermedades clínicamente similares, pero según las etiopatologías diferentes, como LES o la vasculitis sistémica <sup>138</sup>.

Con respecto a la afección sistémica potencialmente mortal, siendo el caso de SSp grave, con vasculitis crioglobulinemia (involucrando riñones, pulmones o el tracto gastrointestinal), las pautas terapéuticas se basan en el uso de pulsos de metilprednisolona en combinación con ciclofosfamida, y uso de plasmaféresis en las situaciones más graves <sup>23, 138</sup>.

Siempre se debe tener en cuenta los efectos adversos del uso continuo con glucocorticoides, siendo los efectos adversos a corto plazo: diabetes mellitus, hipertensión arterial, úlceras pépticas, trastornos electrolíticos, insuficiencia cardíaca y trastornos del estado de ánimo; y las complicaciones a largo plazo: susceptibilidad a infecciones, osteoporosis, miopatía, cataratas, glaucoma, síndrome de Cushing, piel delgada y adiposidad central. Por ello, se debe de buscar el pronto reemplazo con fármacos ahorradores de esteroides o agregar al uso de glucocorticoides profilaxis para osteoporosis y úlceras pépticas <sup>138, 139</sup>.

#### 4.2.2 Fármacos biológicos

##### 4.2.2.1 Rituximab

Medicamento con resultados prometedores en el tratamiento del síndrome de Sjögren, dado que este tiene implicación en la activación de las células B. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico en contra de la proteína CD20 que se encuentra principalmente en las células B, teniendo como efecto la depleción de estos. A lo cual, se ha recomendado su uso para pacientes con mala respuesta con FARMES o inmunosupresores, así como aquellos pacientes con enfermedad de corta evolución y reserva glandular significativa <sup>112, 138</sup>.

La mejoría de los pacientes al utilizar este tipo de fármaco, de manera prolongada (6 meses a 2 años) es considerablemente evidente al realizar pruebas de control con los test de verde lisamina, test de Schirmer, test de estimulación de flujo salival y la valoración de la actividad de progresión de la enfermedad (ESSDAI), donde se presenta un control adecuado de síntomas secos y fatiga, afección que aqueja principalmente a estos pacientes, siendo uno de los principales factores de discapacidad en ellos <sup>112, 139</sup>.

#### 4.2.2.2 Belimumab

Anticuerpo monoclonal que inhibe el factor activador de células B (BAFF). El factor activador de células tiene una función clave en la sobreestimulación del linfocito B, característica fundamental del síndrome de Sjögren. Esta citocina se evidencia con un aumento en sangre periférica y en la glándula salival de pacientes con Sjögren; asociándose con presencia positiva de autoanticuerpos. Los altos niveles de BAFF se han asociado a las complicaciones linfoproliferativas del síndrome de Sjögren (linfoma no Hodgkin de células B, de bajo grado o tipo MALT), así como, su implicación en la resistencia a las terapias anti-linfocito B <sup>113, 116, 139</sup>.

Este tratamiento biológico debe considerarse en pacientes seleccionados tales como: pacientes con Anti-ro/SSA o anti-La/SSB positivo, con afección articular o parotidomegalia en los que se haya utilizado tratamiento biológico con Rituximab, el cual no toleren, con poca mejoría sintomática o en los que exista contraindicación de su uso <sup>113, 116, 139</sup>.

#### 4.2.2.3 Abatacept

Este fármaco biológico es una proteína de fusión compuesta por la región Fc de la inmunoglobulina IgG1 que previene la activación de la célula T.

Dos estudios abiertos (Meiners et al; y Tsuboi, et al) mostraron que con el uso de este fármaco se presenta una mejoría en los estadios clínicos del síndrome de Sjögren: flujo salival y lagrimal, fatiga, calidad de vida y cambios significativos importantes en test de reevaluación como la prueba de ruptura lagrimal, niveles de factor reumatoide, niveles de IgG y pruebas de anti-SSA y anti-SSB <sup>140 - 142</sup>.

Además, se evidenció que los pacientes presentaron mejoría en la actividad de la enfermedad, evaluando su progresión de enfermedad con ESSDAI. A todo esto, el uso de este tratamiento es indicativo para mejorar en los pacientes con Sjögren extraglandular la clínica articular, síntomas secos, fatiga y la actividad de la enfermedad, en una etapa temprana con la consecuente mejoría de calidad de vida <sup>140 - 142</sup>.

Después de haber abordado los avances terapéuticos en SSp, como el uso de los fármacos biológicos que han demostrado eficacia en la mejoría clínica del paciente, se hace de gran importancia el poder describir los aspectos que involucran al síndrome de Sjögren en el embarazo.

## CAPÍTULO 5

### SÍNDROME DE SJÖGREN EN EL EMBARAZO

#### SUMARIO

- Síndrome de Sjögren primario en el embarazo
- Bloqueo cardiaco congénito autoinmune
- Tratamiento del SSP durante el embarazo

El siguiente capítulo evidencia el impacto que tiene el síndrome de SS en el embarazo, las terapéuticas recomendadas en las pacientes gestantes, además de presentar la patología fetal más frecuente relacionada con SSP.

#### 5.1 Síndrome de Sjögren primario en el embarazo

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una afección predominantemente en mujeres, dicha patología se puede manifestar a cualquier edad sin embargo se ha observado una prevalencia en la cuarta década de la vida <sup>143</sup>.

Estudios revelan que las patologías autoinmunes no perjudican la fertilidad, sin embargo, si esta no se controla bien en la preconcepción si puede mostrar complicaciones tanto en el embarazo como en la enfermedad. El efecto de la enfermedad autoinmune en el embarazo difiere según: la enfermedad materna, la actividad de la enfermedad, la gravedad a órganos dañados, perfil de anticuerpos y tratamiento establecido a la paciente <sup>144</sup>.

El impacto que tiene el SSP en jóvenes es deletéreo, ya que sus manifestaciones extraglandulares generalmente son más notorias y su cuadro clínico más severo, y en los últimos años se ha reconocido un aumento de esta patología en dicha población.<sup>145</sup> También se ha evidenciado que el SSP empeora durante el embarazo específicamente en el posparto, viendo dicha complicación por la hipertensión pulmonar <sup>144</sup>.

Las pacientes obstétricas con SSP han mostrado deterioro en el funcionamiento renal, recaídas de la enfermedad, aborto espontaneo, perdidas fetales y parto

prematureo. También se ha comprobado que algunas drogas antirreumáticas pueden ser teratogénicas<sup>144, 146</sup>.

El SS se caracteriza por la elevación de los anticuerpos anti-SS-A (Anti-ro) y anti-SS-B (anti-La) asociándose principalmente en el embarazo a bloqueo cardíaco congénito (BCC), así también se ha documentado Lupus neonatal, siendo ambas las principales complicaciones en dicha patología<sup>143, 144, 146</sup>.

Un estudio multicéntrico de 54 embarazos demostró que más del 60% de las pacientes contaba con anticuerpos antinucleares significativos, en este estudio también se demostró la insignificancia en el IMC y edad de las pacientes con SSp. Con respecto al periodo de gestación fue significativamente menor en el grupo de pacientes con SSp. El 30% de los embarazos de las pacientes con SSP termino en aborto espontaneo vs. el grupo control de las cuales se observó aborto espontaneo en un 0.4%, lo que deja como la tasa de nacidos vivos en pacientes con SSp de 63% vs. el grupo control que fue del 99%<sup>144</sup>.

En el nacimiento el peso y percentil de los recién nacidos no fue significativo entre los dos grupos controles, pero si se produjo un significativo porcentaje en la disminución de peso al nacer en las pacientes que se diagnosticaron antes de la Concepción con SSp. En dicho artículo se menciona un estudio realizado en Italia en el año 2013 de 36 embarazos donde se concluye que la única causa de muerte en recién nacidos de madres con SSp es BCC<sup>144</sup>.

## **5.2 Bloqueo cardíaco congénito autoinmune (BCC)**

El SS es una patología que se caracteriza por la elevación de los anticuerpos anti-SS-A (Anti-Ro) y anti-SS-B (anti-La) asociada a múltiples complicaciones, entre las más graves son el bloqueo cardíaco congénito (BCC) y mayor mortalidad<sup>143, 147</sup>.

El BCC se asocia principalmente a anticuerpos Anti-Ro positivos. Se ha documentado que la prevalencia de BCC es del 2%, encontrando que el riesgo de

recurrencia es de 16-19% en pacientes con SSp, asiéndose con una morbilidad y mortalidad específica <sup>143, 145, 147</sup>.

Se ha descrito que la incidencia de bloqueo atrio-ventricular es de 1 por cada 15,000 - 20,000 nacidos vivos de estos un 50-55% son causados de forma congénita, de los cuales un 40% están relacionados con anti-SS-A o anti-SS-B positivos. Encontrando una disminución en la incidencia de BCC en pacientes que se les administro hidroxycloroquina durante el embarazo <sup>147, 148</sup>.

La detección de BCC en el útero se puede obtener mediante una ecografía Doppler durante las 16 a 26 semanas de gestación, requiriendo un electrocardiograma (ECG) para los recién nacidos <sup>143</sup>.

El bloqueo atrio ventricular (BAV) completo, se presenta hasta en un 80% de los casos relacionados con BCC autoinmune, incluso en algunas ocasiones puede involucrar al endocardio y miocardio desarrollando un cuadro más severo, como la fibroelastosis cardiaca e insuficiencias valvulares. En BCC AV el 64% de los casos se requiere marcapasos y en el 20% de los casos es fatal <sup>149 - 151</sup>.

Sin embargo, se ha llegado a describir como las dos principales patologías del bloqueo cardiaco defectos septales AV, isomerización auricular izquierda y anomalías de las grandes arterias. El BCC es una enfermedad adquirida inmunomediada que se asocia a la transferencia placentaria de anticuerpos maternos específicos, dicha enfermedad se desarrolla en el corazón fetal previamente sano <sup>151</sup>.

### **5.2.1 Fisiopatología del BCC**

La fisiopatología de la enfermedad no está bien definida, pero se encuentra con dos hipótesis: <sup>150</sup>

- a. *Hipótesis apoptótica.* Esta hipótesis establece que los anticuerpos maternos anti-Ro60 cruzan la placenta alrededor de la semana 12 y se unen a Ro-60 las que encontramos en las ampollas apoptóticas del sistema cardiaco fetal lo que inicia una reacción inflamatoria mediada por macrófagos llevando a la

estimulación de la plasmina por el factor activador del plasminógeno de uroquinasa lo que conduce a la liberación de factor de necrosis tumoral B y fibrosis. Esta hipótesis se ha investigado ampliamente al realizarle necropsias a los mortinatos con BCC autoinmune, en donde se ha evidenciado por histopatología cardíaca: apoptosis, infiltrado de macrófagos, fibrosis, microcalcificación en el sistema de conducción, miocardio y endocardio, además, por inmunofluorescencia se ha observado superposición de inmunoglobulinas.

- b. *Hipótesis mímica molecular y la reactividad cruzada.* En ella se establece que los anti-Ro-52 tienen una reacción cruzada con las proteínas de la membrana cardíaca entre las cuales se han encontrado 4 receptores 5-HT serotoninérgicos y canales de calcio tipo L (LTCC), lo que entorpece la señalización.

Esto ha sido comprobado por experimentos realizados en madres inmunizadas pasivamente con anticuerpos Anti-Ro y anti-La.

### **5.3 Tratamiento del SSp durante el embarazo**

Las pacientes que presenten anticuerpos Anti-Ro/SSA séricos debe monitorizarse el desarrollo cardíaco fetal cada 1 a 2 semanas por medio de ecocardiografía fetal a partir de la semana 16 gestacional, siendo un método seguro y no invasivo para la detección temprana de BCC en donde se puede determinar la frecuencia cardíaca fetal, ritmo y función ventricular <sup>148, 152</sup>.

En pacientes que se detecta BCC de segundo o tercer grado se debe dar tratamiento para intentar revertir o evitar la progresión de este con dexametasona 4mg/día. <sup>128</sup> Sin embargo en algunos estudios sugieren la utilización de betametasona como tratamiento por la seguridad del fármaco en comparación con la dexametasona <sup>148, 152</sup>.

Brito et al., han mencionado que el tratamiento con glucocorticoides durante la etapa prenatal no tiene mayor relevancia en el neurodesarrollo ya que analizaron dos estudios previos donde encontraron que la exposición prenatal a altas dosis de

dexametasona no afectaba el desarrollo neuropsicológico o cognitivo independientemente de tener o no BCC <sup>153</sup>.

Según Demarchi et al, el tratamiento materno con esteroides fluorados, plasmaféresis, inmunoglobulinas y simpaticomiméticos podría reducir el daño inflamatorio mediado por anticuerpos en el tejido nodal del neonato <sup>145</sup>.

### **5.3.1 Hidroxicloroquina en SSp durante el embarazo**

La suspensión de los antipalúdicos al inicio del embarazo se ha asociado a un riesgo elevado del brote de actividad y aparición de Anti-Ro/SSA <sup>147</sup>.

El efecto inmunomodulador de la hidroxicloroquina es complejo, controla el proceso de autoinmunidad ya que inhibe la activación de los receptores Toll-like, interfiere en la presentación de autoantígenos, bloquea la respuesta de linfocitos T inducida por antígenos, disminuye la producción de citoquinas inflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa e interferón alfa y gama <sup>154</sup>.

Vela P. refiere que el uso de hidroxicloroquina durante el embarazo ha demostrado ser eficaz en la prevención de esta complicación, por lo que es muy sensato administrarla en mujeres portadores de anticuerpos Anti-Ro, en especial, si ya tuvieron un hijo con lupus neonatal <sup>152</sup>.

La hidroxicloroquina es un antimalárico seguro en el embarazo y durante la lactancia, por su composición química de ser una base débil además de excretarse en baja medida por la leche materna <sup>154</sup>.

Martínez et al. analizaron un estudio de cohortes, el cual mostraba una baja prevalencia de BCC en un grupo que tomaba hidroxicloroquina durante el embarazo (5.5%) en comparación con las pacientes que no lo tomaron (28.6%), concluyendo que durante el embarazo es necesario el uso de hidroxicloroquina y se sugiere como una terapia preventiva en pacientes con alto y bajo riesgo de presentar BCC <sup>147</sup>.

Según Danza A. et al, evidenciaron en un estudio multinstitucional, con 257 casos de madres embarazadas con antecedentes de hijos con BCC, que el tratamiento con hidroxiclороquina redujo en 65% el riesgo de desarrollar esta patología en los recién nacidos <sup>154</sup>

### 5.3.2 Tratamiento posnatal en el embarazo con SSp

Durante la primera semana de vida del neonato se sugiere la vigilancia de aparición de síntomas, así como la aparición o progresión de un bloqueo atrio-ventricular. Illana, et al, indica que se debe manejar una terapia, de falla cardíaca, por medio de medicamentos y soporte inotrópico <sup>148</sup>.

Se ha encontrado que existe relación entre los pacientes nacidos con BCC expuestos a anticuerpos Anti-Ro/Anti-La, en el cual tempranamente se presenta una dilatación aórtica evidente en el ecocardiograma; por lo que, se sugiere la monitorización ecocardiográfica para evaluar la persistencia o progresión de esta patología <sup>155</sup>.

En niños que presentan BCC, se ha evidenciado una respuesta adecuada a la estimulación ventricular a través del marcapasos, sin embargo, un efecto secundario es la generación de patrones eléctricos anormales; debido a la estimulación permanente del ventrículo derecho. Por lo cual, se puede llegar a generar disincronía mecánica, causando un efecto negativo en la función sistólica del ventrículo izquierdo <sup>155</sup>.

El protocolo para la indicación de marcapasos se resume en las siguientes pautas, como lo son: <sup>156</sup>

a) *Enfermedad del seno*

- Sintomático: Bradicardia, pausas, incompetencia cronotropa
- Asintomático: Fc < 40 lpm y síncope inexplicado

b) *Bloqueo atrio-ventricular*

- Completo / segundo grado tipo II

- Sintomático
  - Asintomático
    - a) Escape < 40 lpm, pausas > 3 segundos, QRS ancho, cardiomegalia, necesidad de medicación frenadora por taquiarritmia
    - b) Escape > 40 lpm, QRS estrecho, sin datos de cardiomegalia, diagnosticado durante la realización de un estudio electrofisiológico
  - Pausas > 5 segundos diurnas en pacientes con ritmo de base en fibrilación atrial (sintomática o asintomática)
  - Primer grado/segundo grado tipo I
- c) *Bloqueo de rama*
- Sintomáticos: Bloqueo bifascicular
  - Asintomáticos:
    - a) Bloqueo alternante de rama
    - b) HV >100 ms en estudio electrofisiológico

Luego de haber abordado los diferentes temas que evidencian los aspectos clínicos, y avances terapéuticos y diagnósticos del SSp, se presenta como ultimo capítulo un análisis referente a las temáticas antes mencionadas, añadiendo como complemento a las mismas la opinión de expertos.

## **CAPÍTULO 6**

### **ANÁLISIS**

El síndrome de Sjögren (SS) es una patología autoinmune crónica que afecta principalmente a las glándulas exocrinas. El SS afecta principalmente al sexo femenino teniendo una relación de 9:1, entre las edades de 45-55 años.

(Según Anzueto O. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 1 de agosto de 2020 y Anzueto E. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 31 de julio de 2020, han señalado que concuerdan que es más prevalente en el sexo femenino y en pacientes mayores de 60 años debido a la pérdida de protección hormonal secundario a la menopausia).

El SS se ha visto relacionado con una prevalencia en la población con exposición a riesgos ambientales como los cambios de clima brusco, invierno, verano y de ámbito laboral al estar relacionado con largas horas de uso extenuante de la vista. (Anzueto O. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 1 de agosto de 2020, menciona que la población que tiene más riesgo de padecer ojo seco es aquella que está expuestos a polvo o a temperaturas altas como: albañiles, carpinteros, tortilleras, panaderos, soldadores, chef, jornaleros entre otros; de los cuales un 5 a 8% padece síndrome de Sjögren aproximadamente).

En nuestro estudio se evidenciamos que los principales síntomas por los cuales consultan son los relacionados a xerostomía y xeroftalmia en un 95%. La xerostomía se manifiesta principalmente como adherencia de los alimentos en la boca, disgeusia y disfagia, al examen físico se presenta lengua roja, lobulada o depilada y queilitis angular (según Anzueto E. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 31 de julio de 2020 señala que dependiendo del grado de afección a glándulas exocrinas se puede evidenciar la ausencia del lago salival).

Las manifestaciones de la xeroftalmia están influenciadas por la poca lubricación, evidenciando síntomas de irritación ocular alteraciones visuales, fatiga ocular, fotosensibilidad (Anzueto O. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 1 de agosto de 2020, hace mención que los pacientes con xeroftalmia refieren síntomas como: sensación de arena, escozor, dificultad para abrir los ojos por la mañana, visión borrosa).

Es importante diferenciar el grado de afección ocular ya que puede haber afección de distintas glándulas llevando a una disminución en la cantidad (contenido acuoso) y calidad (contenido oleoso) de la lágrima.

Se hace mención que en la anamnesis se confirma que dichos pacientes presentan resequead de otras glándulas exocrinas. Se puede observar compromiso extraglandular, aunque no es muy frecuente (Anzueto E. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 31 de julio de 2020, señala que la mayoría de los pacientes que son diagnosticados con SS presentan como síntomas primarios cansancio y dolor articular).

Se ha demostrado diferentes técnicas que pueden servir de apoyo para el diagnóstico de SS siendo estas menos invasivas como la ecografía, la sialografía por resonancia magnética, gammagrafía (Según Cifuentes M. Hospital General San Juan de Dios. comunicación personal, 2 de septiembre de 2020 ha señalado que la ecografía puede ser considerada como una alternativa diagnóstica por su alta especificidad y sensibilidad) (Según Anzueto E. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 31 de julio de 2020 y Cifuentes M. Hospital General San Juan de Dios, comunicación personal, 2 de septiembre de 2020, señalan que a pesar de que se ha demostrado alta especificidad y sensibilidad en imágenes como métodos diagnósticos no son utilizadas por su alto costo y difícil seguimiento con el paciente, además los criterios diagnósticos de EULAR/ACR 2016 siguen colocando como *gold estándar* la biopsia de labio inferior, siendo similar en nuestro país).

Entre los métodos que se utilizan para el diagnóstico de ojo seco se pueden mencionar la prueba de Schirmer, prueba verde de Lisamina, prueba Rosa de Bengala (Según Anzueto O. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 1 de agosto de 2020 menciona que las pruebas que tienen mayor especificidad son: test Schirmer, una prueba rápida que evalúa la cantidad de lágrima secretada por el paciente y el test de BUT o tiempo de ruptura lagrimal donde se evalúa la calidad de la lágrima con fluoresceína, la cual se ve con luz de cobalto con el objetivo de evaluar el tiempo en que se rompe la lagrime, dando positivo al romperse antes de 10 segundos).

Las pruebas serológicas que pueden servir como marcadores específicos del SSp, son los Anticuerpos anti-Ro/la, anticuerpos antinucleares y actualmente se ha evidenciado el uso de anticuerpos antimuscarínicos como método diagnóstico (según Anzueto E. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 31 de julio de 2020, y Cifuentes

M. Hospital General San Juan de Dios, comunicación personal, 2 de septiembre de 2020, hacen énfasis que para el diagnóstico de SSp utilizan pruebas serológicas como anticuerpos anti-Ro/la, anticuerpos antinucleares, utilizando factor reumatoideo para diagnósticos diferenciales).

Para la estadificación del SSp se ha implementado el uso del ESSDAI, el cual ayuda al pronóstico, tratamiento y riesgo de mortalidad (según Cifuentes M. Hospital General San Juan de Dios, comunicación personal, 2 de septiembre de 2020 señala que la afección del dominio renal y del sistema nervioso central, lleva un mal pronóstico, por lo que se debe llevar la evaluación continua de pruebas de función renal y datos clínicos de afección del SNC) (agregando a esto, Anzueto E. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 31 de julio de 2020 y Cifuentes M. Hospital General San Juan de Dios, comunicación personal, 2 de septiembre de 2020 indican que el ESSDAI es una escala muy exacta, sin embargo, al ser muy extensa se dificulta realizarla en la práctica clínica).

Se ha llegado a un consenso que los pacientes con SSp deben ser tratados multidisciplinariamente por la afección a diferentes órganos. Por lo que la xeroftalmia debe ser tratada preferiblemente por un oftalmólogo, entre los avances terapéuticos que se les brindan a los pacientes con xeroftalmia están la prevención primaria (cambios en el estilo de vida), el uso de lágrimas artificiales a base de carboximetilcelulosa, glicosaminoglicanos, antiinflamatorios oculares (esteroides oftálmicos), inmunomoduladores oftálmicos (ciclosporinas) y los secretagogos como pilocarpina y cevimelina, sustitutos biológicos lagrimales, tapones intracanales y lentes de contacto.

(Anzueto O. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 1 de agosto de 2020, comenta que antes se utilizaban con más frecuencia las lágrimas naturales, actualmente se da un tratamiento más personalizado ya que con el avance de la medicina se ha llegado a la producción de nuevos medicamentos que se ajustan a las necesidades de cada individuo. Se utiliza para mejorar la cantidad lagrimal la carboximetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, propilenglicol, polietilenglicol, ácido hialurónico y para mejorar la calidad de la lágrima ácido poliacrílico, en casos de graves de ojo seco se utiliza ciclosporina). A pesar de los tratamientos farmacológicos tan avanzados que existen en oftalmología el enfoque terapéutico del paciente con SSp debe ser multidisciplinario.

Para el tratamiento de la xerostomía se recomienda identificar los factores que promueven la sequedad oral y corregirlos como el consumo de sustancias con cafeína,

fármacos, evitar consumo de tabaco y alcohol además es importante tener las medidas de higiene bucal adecuadas.

Existen otras maneras de optimizar el flujo salival en estos pacientes, por ejemplo, en los que aún tienen función residual de las glándulas salivales se recomienda la estimulación ya sea de forma mecánica mediante la masticación o bien gustativa mediante la aplicación de sustancias comestibles ácidas.

La estimulación farmacológica también está indicada mediante secretagogos muscarínicos como la pilocarpina y la cevimelina. En los pacientes con pérdida total del parénquima glandular es necesaria la aplicación de sustitutos de la saliva (Anzueto E. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 31 de julio de 2020, señala que, es importante aplicar las medidas preventivas antes mencionadas y añade que el consumo de bebidas carbonatas contribuye a la sequedad oral).

El SS es una enfermedad sistémica que puede estar relacionada con la disfunción de órganos, por lo que antes de iniciar cualquier terapia se recomienda ver la evolución, sistema afectado y hacer un estudio cuidados de cada órgano involucrado en dicha patología y en base a esto poder asignar un tratamiento óptimo. Existen diversas opciones farmacológicas para síntomas extraglandulares, las cuales se pueden usar solos o de manera combinada, lo que contribuye a proporcionar un tratamiento enfocado al órgano o sistema afectado, contando actualmente con fármacos biológicos y no biológicos.

Entre los fármacos no biológicos podemos mencionar: la hidroxicloroquina se utiliza para el manejo de mecanismos inflamatorios glandulares, síntomas secos, artralgias y fatiga, en estado de gestación es el único medicamento seguro. Para afecciones a nivel pulmonar, renal, neurológico se puede utilizar la azatioprina. Los glucocorticoides se utilizan de manera empírica según la gravedad de afectación a nivel sistémico. El metrotexato se utiliza empíricamente con los corticoesteroides para disminuir la mielopatía y síntomas sicca. Los fármacos biológicos son medicamentos con resultados prometedores por su implicación a nivel de la afectación de las células B y T siendo los más utilizados: rituximab, belimumab, abatacept (Anzueto E. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, comunicación personal, 31 de julio de 2020, y Cifuentes M. Hospital General San Juan de Dios. comunicación personal, 2 de septiembre de 2020, indican que los tratamientos más utilizados son aquellos que ayuden a

disminuir los síntomas articulares como hidroxicloroquina, azatioprina, metrotexato, y entre los fármacos biológicos, con mayor frecuencia de uso, se encuentra el Rituximab; el cual por su alto costo está limitado únicamente en pacientes con sintomatología severa que presentan afectación cutánea y hematológica).

## CONCLUSIONES

El cuadro clínico predominante en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) son los síntomas “sicca”, los cuales se relacionan con el grado de afectación glandular, aunque también pueden encontrarse síntomas extraglandulares, de los cuales las manifestaciones de artritis son los más frecuentes.

El uso del índice de actividad del síndrome de Sjögren de EULAR (ESSDAI) emplea diversos dominios para medir la progresión de la enfermedad y es una escala confiable para predecir mortalidad. La afectación de los dominios es variable según la raza, siendo el constitucional el más afectado en la población hispana.

En la actualidad se han implementado novedosos métodos diagnósticos para el diagnóstico de SSp, sin embargo, la prueba más sensible y específica sigue siendo la biopsia de glándula salival menor. Se han implementado ayudas imagenológicas para el diagnóstico de SSp; se encontraron resultados preliminares de estudios que indican que el ultrasonido de glándula salival mayor al usarse en conjunto con los criterios ACR/EULAR 2016 aumenta la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de SSp en contraste si se usan los criterios ACR/EULAR 2016 solos.

Es pilar del tratamiento en SSp la educación al paciente para que identifique y elimine factores irritantes, ambientales y laborales, que agravan el cuadro sicca. El tratamiento ha estado enfocado hacia la disminución de los síntomas y de la progresión de la enfermedad. Actualmente se cuenta con cuantiosos fármacos modificadores de la enfermedad, sin embargo, los más novedosos son los biológicos, como el Rituximab, Abatacept y Belimumab, que han demostrado mejora significativa de los síntomas y disminución en el ESSDAI.

## RECOMENDACIONES

A los facultativos médicos se recomienda brindar plan educacional extenso a los pacientes con síndrome de Sjögren primario, haciendo énfasis en los aspectos que ayudan a disminuir los factores irritantes y perjudiciales encontrados en hábitos cotidianos. De igual forma, se debe educar a los pacientes con enfermedades autoinmunes como el SSp para que sean conscientes acerca de su enfermedad y tengan un adecuado apego terapéutico.

A las entidades educativas y sanitarias se recomienda invertir en recursos económicos y humanos para el desarrollo de investigación en el campo de reumatología, ya que los estudios nacionales respecto al tema son escasos. Específicamente se reconoce la necesidad de crear el perfil clínico-epidemiológico-terapéutico del paciente con síndrome de Sjögren primario en Guatemala, a través de un estudio de caracterización.

A las instituciones encargadas de velar por la salud pública se recomienda realizar un algoritmo que permita la identificación temprana de individuos con riesgo de desarrollar SSp y así contribuir a una estandarización en el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes.

A los futuros médicos se recomienda prestar importancia a la evaluación clínica orientada a la identificación y diagnóstico temprano de las enfermedades autoinmunes debido a que en su mayoría no son diagnosticadas o se diagnostican de forma tardía.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anaya JM. Definición, compromiso oral y oftalmológico [en línea]. 2 ed. Bogotá DC. Editorial Universidad del Rosario; 2017. [citado 10 Ago2019]. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk>
2. Bowman S. Epidemiología, genética y carga de enfermedad [en línea]. Oxford:Great Britain: Oxford University Press;2016 [citado 19 Feb 2020] DOI: 10.1093/med/9780198736950.001.0001
3. Smolik J, Taylor R, Wilson V, Weber M, Hassan I, Harrison E, et al. Literature review: the prevalence and indicators of Sjogren's syndrome in juveniles. OHC [en línea]. 2017 [citado 31 Ago 2019]; 2 (2): 1-4. Disponible en: <https://www.oatext.com/pdf/OHC-2-115.pdf>
4. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren [en línea]. Project Consortium. Ann Rheum Dis. 2017; [citado 19 Feb 2020] 76(6):1042-50. Disponible en: [https://login.research4life.org/tacsgr1ard\\_bmj\\_com/content/76/6/1042](https://login.research4life.org/tacsgr1ard_bmj_com/content/76/6/1042)
5. Riega J, Villareal A, Ceceñas L, Sala J. Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. Gac Med Mex [en línea]. 2016 [citado 14 Ago 2019]; 156 (1): 371-380. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n3/GMM\\_152\\_2016\\_3\\_371-380.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n3/GMM_152_2016_3_371-380.pdf)
6. Brito P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez C, Casanocas A, et al. Actividad sistémica y mortalidad en el síndrome de Sjögren primario: prediciendo la supervivencia utilizando el índice de actividad de la enfermedad EULAR-SS (ESSDAI) en 1045 pacientes. Ann Rheum Dis[en línea]. 2016[citado 08 Mar 2020];75(2):348-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433020>
7. Holdgate N, St Clair EW. Recent advances in primary Sjogren's syndrome. F1000 Res Faculty [en línea]. 2016 [citado 30 Ago 2019];5(0). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4916986/>
8. López Miguel A, Tesón M, Martín Montañez V, Enríquez de Salamanca A, Stern ME, González García MJ, et al. Clinical and molecular inflammatory response in Sjögren syndrome—associated dry eye patients under desiccating stress. Am J ophthalmol [en línea]. 2016 [citado 10 Ago 2019]; 160 (1): 133 - 141. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456254>
9. Cardena Villamar P. Frecuencia de síndrome de Sjögren y sus manifestaciones bucales en pacientes con artritis reumatoidea que asisten a la clínica de reumatología de la

- consulta externa del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (I.G.S.S.) Zona 9 Ciudad Capital. [tesis Cirujano Dentista en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Odontología; 2002 [citado 10 Ago 2019]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/09/09\\_1630.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/09/09_1630.pdf)
10. Sánchez Berná I. Factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en pacientes con síndrome de Sjögren primario [tesis Doctoral en línea] Granada: Universidad de Granada, Facultad de Medicina; 2017. [citado 31 Ago 2019] Disponible en: <https://hera.ugr.es/tesisugr/28141131.pdf>
  11. Ghafoor M. Sjogren's Before Sjögren: Did Henrik Sjögren (1899-1986) Really Discover Sjogren's Disease? *J Maxillofac Oral Surg* [en línea]. 2012 [citado 31 Ago 2019] ;11 (3): 373–374. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428454/>
  12. Retomozo MS. Influencia de los marcadores inmunológicos en la presentación clínica y en la evolución de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas caracterizadas por la hiperactividad de los linfocitos. B. [tesis Doctoral en línea] Barcelona: Universidad de Barcelona, Programa de Doctorado en Medicina; 2014 [citado 31 Ago 2019]. Disponible en:  
[http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/283412/MSR\\_TESIS.pdf?sequence=1](http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/283412/MSR_TESIS.pdf?sequence=1)
  13. Fox RI, Fox CM. Sjogren's syndrome: past, present, and future. En: Vivino FB. *Sjogren's Syndrome: A Clinical Handbook* [en línea]. Ámsterdam: Elsevier; 2019 [citado 27 Mar 2020]; p. 1-19. DOI: [org/10.1016/B978-0-323-67534-5.00001-](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-67534-5.00001-1)
  14. Rodríguez Pulido JI, Martínez Sandoval G. Manifestaciones orales. En: Anaya JM, Monroy JC, Carrasco MG. *Síndrome de Sjögren* [en línea]. 2ed. Bogotá D.C: Universidad de Rosario; 2017 [citado 27 Abr 2020]. p.53-61 Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
  15. American College of Rheumatology [en línea]. Atlanta: American College of Rheumatology; 2019 [actualizado Mar 2019; citado 19 Ago 2019]; Síndrome de Sjögren [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Enfermedades-y-Condiciones/Sindrome-de-Sjogren>
  16. Moutsopoulos HM. Síndrome de Sjögren En: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editores. *Harrison, Principios de medicina interna*. 20 ed. México: McGraw-Hill Educación; 2018. vol 2. p.2560-63.
  17. Stapelton F, Alves M, Bunya V, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocu Surf* [en línea]. 2017 [citado 19 Feb 2020]; 15 (3): 334 – 365. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154201241730109X?via%3Dihub>

18. Stone DU, Fife D, Brown M, Early K, Radfar L, Kaufman E, et al. Effect of tobacco smoking on the clinical, histopathological, and serological manifestations of Sjogren's syndrome. *PLOS ONE* [en línea]. 2017 [citado 8 Mar 2020]; 12(2): 1-18. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170249>
19. Setten G, Labetoulle M, Baudouin C, Rolando M. Evidencia de estacionalidad y efectos de la psicometría en la enfermedad del ojo seco. *Act Ophthalmol* [en línea]. 2016 Abr [citado 19 Feb 2020]; 94 (5): 499-506. doi: <https://doi.org/10.1111/aos.12985>
20. Wicheta S, Van der Groen T, Faquin WC, August M. Discrepancies in Interpretation of the Minor Salivary Gland Biopsy in the Diagnosis of Sjogren's Syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* [en línea]. 2019 [citado 30 Ago 2019]; 77 (8) 1628-1635 doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.01.052>
21. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Annu Rev Pathol* [en línea]. 2014 [citado 30 Ago 2019]; 9 (1): 273-285. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4203623/>
22. Both T, Dalm V, van Hagen M, van Daele P. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci* [en línea]. 2017 [citado 30 Ago 2019]; 14 (3): 191-200. Disponible en: <http://www.medsci.org/v14p0191.pdf>
23. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* [en línea]. 2018 [citado 21 Ago 2019]; 14 (1): 133–145. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.1>
24. Londoño J, Peláez Ballesta I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol* [en línea]. 2018 [citado 30 Ago 2019]; 25 (4): 245-256. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.08.003>
25. Reale M, D'Angelo C, Costantini E, Laus M, Moretti A, Croce A. MicroRNA in Sjögren's Syndrome: Their potential roles in pathogenesis and diagnosis. *J Immunol Res* [en línea]. 2018 [citado 21 Ago 2019]; 1 (1): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6011049/pdf/JIR2018-7510174.pdf>
26. Carsons SE, Patel BC. *Sjogren Syndrome* [en línea]. Florida: StatPearls Publishing; 2017 [citado 30 Ago 2019]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/#\\_NBK431049\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/#_NBK431049_pubdet_)
27. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res* [en línea]. 2017 [citado

- 30 Ago 2019]; 69 (10): 1612–1616. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27998024>
28. IzmirlyPM, Buyon JP, Wan I, BelmontHM, Sahl S, Salmon JE, et al. Their incidence and prevalence of adult primary Sjögren’s syndrome in New York County. *Arthritis Care Res* [en línea]. 2019 [citado 30 Ago 2019]; 71 (7): 949-960. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.23707>
  29. ObregónA, Iraheta I, García H, Mejia B, García-Kutzbach A. Prevalence of musculoskeletal diseases in Guatemala, Central America: the COPCORD study of 2 populations. *J Clin Rheumatol* [en línea]. 2012 [citado 27 Mar 2020]; 18 (4): 170-174. Disponible en: [10.1097/RHU.0b013e3182583803](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182583803)
  30. Quintana R, Silvestre AM, Goñi M, García V, Mathern N, Jorfen M, et al. Prevalence of musculoskeletal disorders and rheumatic diseases in the indigenous Qom population of Rosario, Argentina. *Clin Rheumatol* [en línea]. 2016 [citado 30 Ago 2019]; 35 (1): 5-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4954830/>
  31. Mariette X, Criswell L. Primary Sjögren’s syndrome. *N Engl J Med*[en línea]. 2018 [citado 17 Ago 2019]; 378 (10): 931-939. doi: [10.1056/NEJMcp1702514](https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514)
  32. González Leche RA. Tratamiento de la queratitis seca del Síndrome de Sjögren con bromhexina: estudio prospectivo sobre 26 casos realizado en el Hospital de ojos y oídos “Dr. Rodolfo Robles V”, durante los meses de junio-agosto de 1984. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas;1985.
  33. Ovalle Donis, AL. Relación clínico-patológica oral en pacientes con Síndrome de Sjögren en el Hospital General San Juan de Dios: estudio retrospectivo durante los meses de agosto y septiembre de 1990 en el Hospital General San Juan de Dios revisando las papeletas y reevaluando las laminillas de biopsias de glándulas salivales menores de pacientes diagnosticados con Síndrome de Sjögren con consultaron durante los años de 1985 a 1989. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1990.
  34. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology. En: Ramos-Casals M, Stone JH, Mousopoulos HM (eds), *Sjogren’s Syndrome: Diagnosis and Therapeutics* [en línea]. London: Springer-Verlag; 2012 [citado 25 Abr 2020]; p. 3-9 Disponible en: [10.1007/978-0-85729-947-5\\_1](https://doi.org/10.1007/978-0-85729-947-5_1)
  35. Delli K. Síndrome de Sjögren primario: hacia una nueva era en el diagnóstico, el tratamiento y la educación electrónica del paciente. [tesis Doctorado en Filosofía en línea]. Groningen: University of Groningen; 2017 [citado 25 Abr 2020]. disponible en: <https://www.gwdg.de/nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:5:1-63887-p0011-9>

[https://www.rug.nl/research/portal/nl/publications/primary-sjogrens-syndrome\(45fcc699-bd56-459d-8e5a-50a5ce6a044f\).html](https://www.rug.nl/research/portal/nl/publications/primary-sjogrens-syndrome(45fcc699-bd56-459d-8e5a-50a5ce6a044f).html)

36. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: Novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett* [en línea]. 2011 [citado 25 Abr 2020]; 141 (1): 1–9. doi: 10.1016/j.imlet.2011.06.007
37. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. *Región Bucal: Anatomía con orientación clínica*. 8 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2017.1690-1697.
38. Clayton JA, Morrison S, Fox PC. What causes exocrin dysfunction in Sjögren's?. En: Wallace DJ, *The Sjögren Book*. Oxford: Oxford University Press; 2012. p. 62-69.
39. Rodríguez Pulido JI, Martínez Sandoval G. Manifestaciones orales. En: Anay J, Monroy J, Carrasco M. *Síndrome de Sjögren* [en línea]. 2ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad de Rosario; 2017 [citado 27 Abr 2020]; p. 53-61 Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
40. Nieto Bayon FM. Repercusión de la patología bucodental en la salud general. *An Real Acad Med Cir Vall* [en línea]. 2018 [citado 26 Abr 2020]; 1 (55): 269-286. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7141900>
41. Scully C, Georgakopoulou EA. Oral Involvement. En: Ramos-Casals M, Stone JH, Kouropoulos HM (eds), *Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Therapeutics* [en línea]. London: Springer-Verlag; 2012 [citado 26 Abr 2020]; p. 85-106. Disponible en: 10.1007/978-0-85729-947-5\_6
42. Hall JH. Funciones secretoras del tubo digestivo. En: Guyton y Hall, *Tratado de Fisiología Médica*. 13 ed. Barcelona: Elsevier; 2016. 1968-1969
43. Al-Hammad A. Management of salivary gland hypofunction of Sjogren's syndrome: the evidence behind available therapies and results of a feasibility study on a novel intra-oral electro-stimulator of salivary glands [tesis Doctorado en Filosofía de Medicina Oral en línea]. United Kindom: University College London; 2015 [citado 26 Abr 2020]. Disponible en: [https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1474374/1/Alhamad\\_phd%2031%20jan.pdf](https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/1474374/1/Alhamad_phd%2031%20jan.pdf)
44. Pflugfelder SC, Siemasko K, Stern ME. Ocular Involment. En: Ramos-Casals M, Stone JH, Mousopoulos HM (eds), *Sjögren's syndrome: diagnosis and therapeutics* [en línea]. London: Springer-Verlag; 2012 [citado 26 Abr 2020]; 107-120. Disponible en: 10.1007/978-0-85729-947-5\_7
45. Mejía LF, Amador Patarroyo M. Anatomía y fisiología de la superficie ocular. En: Anay J, Monroy J, Carrasco M. *Síndrome de Sjögren* [en línea]. 2 ed. Bogotá D.C: Editorial

- Universidad de Rosario; 2017 [citado 27 Abr 2020]. 63-78 Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
46. Escobar Camacho S, Amador Patarroyo M. Examen oftalmológico en paciente con xeroftalmia. En: Anay J, Monroy J, Carrasco M, Síndrome de Sjögren [en línea]. 2 ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad de Rosario; 2017 [citado 27 Abr 2020]. p. 79-88. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
  47. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Anatomía con orientación clínica. 8 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2017. Capítulo 8. Ojo, órbita región orbitaria y bulbo ocular; p. 1611-1614
  48. William Ngo, Jianzhong Chen, Shyam Panthi, Kelly K. Nichols & Jason J. Nichols Comparison of collection methods for the measure of human meibum and tear film-derived lipids using mass spectrometry [en línea]. 2018 [citado 27 Abr 2020]; 43 (10), 1244-1252. doi: 10.1080/02713683.2018.1501803
  49. Arellano Aguilar G, Magaña Reyes J, Gutiérrez Velazco JL, Domínguez Carillo LG. Síndrome de Sjögren: revisión con un caso ilustrativo. Acta médica Grupo Ángeles [en línea]. 2016 [citado 16 Ago 2019]; 14 (2): 90-100. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2016/am162f.pdf>
  50. Carrilho MC, Bravo-Valenzuela NJ, Júnior EA. Congenital complete atrioventricular heart block in a pregnant woman with Sjögren syndrome: prenatal care follow-up and the challenge of intrauterine treatment. Rev Bras Ginecol e Obstet [en línea]. 2020 [citado 10 Jul 2020]; 42(4): 228-32. doi :10.1055/s-0040-1709738
  51. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. Dtsch Arztebl Int [en línea]. 2017 [citado 31 Sep 2019]; 114 (20): 354–361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5471601/>
  52. Wicheta S, Van der Groen T, Faquin WC, August M. Minor salivary gland biopsy: an important contributor to the diagnosis of Sjögren syndrome. Journ Oral Maxil Surg [en línea]. 2017 [citado 29 Abr 2020]; 75 (12): 2573 –2578. doi: 10.1016/j.joms.2017.05.021
  53. Barone F, Colafrancesco S, Campos J. Histology of Sjogren's syndrome. En: Gerli R, Bartoloni E, Alunno A. Sjogren's Syndrome [en línea]. Londres: Elsevier; 2016. [citado 30 Abr 2020]; 171–187. doi:10.1016/b978-0-12-803604-4.00011-3
  54. Hernández Molina G, Astudilla Ángel MF. Autoanticuerpos. En: Anaya J, Monroy J, Carrasco M. Síndrome de Sjögren [en línea]. 2 ed. Bogotá DC. Editorial Universidad del Rosario; 2017. [citado 10 Ago 2019]; p. 3-10. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk>

55. Spijkervet F, Haacke E, Kroese F, Bootsma H, Vissink A. Parotid gland biopsy, the alternative way to diagnose Sjögren syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* [en línea]. 2016. [citado 01 Mayo 2020]; 42(3): 485–499. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.007
56. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Bown RM, Morgan P, et al. Standardization of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* [en línea]. 2017 [citado 01 Mayo 2020]; 76 (7): 1161 – 1168. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530351/pdf/annrheumdis-2016-210448.pdf>
57. León JA, Lorenty LW, Martínez FH. Biopsia de glándula salival menor en el diagnóstico confirmatorio del síndrome de Sjögren y amiloidosis. *Cambios* [en línea] 2018 [citado 01 Mayo 2020]; 17 (2): 89-94. Disponible en: [http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/1005255/revista\\_cambios\\_julio\\_2018\\_pag\\_89-94.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/1005255/revista_cambios_julio_2018_pag_89-94.pdf)
58. He J, Jin Y, Zhang X, Zhou Y, Li R, Dai Y, Li Z. Characteristics of germinal center-like structures in patients with Sjögren's syndrome. *Intern Journey Rheum Dis* [en línea]. 2016 [citado 1 Mayo 2020]; 20 (2): 245–251. doi:10.1111/1756-185x.12856
59. Fox R. Standardization of labial salivary gland biopsies in Sjogren's syndrome: importance for the practicing rheumatologist. *Ann Rheum Dis* [en línea]. 2017 [citado 01 Mayo 2020]; 76 (7): 1159 – 1160. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/7/1159.full.pdf>
60. Song IS, Lee SM. Ocular manifestations of Sjögren syndrome. *Hanyang Med Rev* [en línea] 2016 [citado 1 Mayo 2020] 36 (3): 161 - 167. doi:10.7599/hmr.2016.36.3.161
61. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthal* [en línea]. 2019 [citado 02 Mayo 2020] 65 (2); 119 - 132. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.10.004
62. Wan-Fai Ng, Sjogren's syndrome. *Oxford Rheumatology Library* [en línea]. Oxford, Great Britain: Oxford University Press; 2016 [citado 19 Mar 2020]. doi: 10.1093/med/9780198736950.001.0001
63. Aoun G, Nasseh I, Berberi A. Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome: An overview. *J Int Soc Prev Community Dent* [en línea]. 2016 [citado 02 Mayo 2020]; 6 (4): 278-284. doi:10.4103/2231-0762.186802
64. Kontny E, Lewandowska-Poluch A, Chmielińska M, Olesińska M. Subgroups of Sjögren's syndrome patients categorised by serological profiles: clinical and immunological characteristics. *Reumatología* [en línea]. 2018 [citado 02 Mayo 2020]; 56(6): 346–353. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330679/>

65. Nocturne G, Virone A, Ng WF, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, Daien C, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatology* [en línea]. 2016 [citado 2 Mayo 2020]; 68(4):977-85. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.39518>
66. Mendoza Olivas LG, Santana de Anda K, Medina López Z, Estañol Vidal B. Asociación entre anticuerpos séricos y manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario. *Rev Mex Neuroci* [en línea]. 2016 [citado 2 Mayo 2020]; 17 (6): 23-30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2016/rmn166b.pdf>
67. Dománico L, Reina S, Rodríguez M. Alteración de los niveles séricos del sistema enzimático antioxidante en pacientes con síndrome de Sjögren primario y su relación con los autoanticuerpos anti-M3. *RICUM* [en línea]. 2018 [citado: 02 Mayo 2020]; 1 (2): 11-22. Disponible en: <https://repositorio.unimoron.edu.ar/bitstream/10.34073/22/1/1%20Alteraci%C3%B3n%20de%20los%20niveles%20s%C3%A9ricos%20del%20sistema%20enzim%C3%A1tico%20antioxidante%20Luciana%20Dom%C3%A1nico%20C%20Silvia%20Reina%20y%20Marcelo%20Rodr%C3%ADguez.pdf>
68. Valle O, Saaibi DL. Ultrasonido de las glándulas salivales. En: Anaya J, Monroy J, Carrasco M. Síndrome de Sjögren [en línea]. 2 ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad del Rosario; 2017 [citado 3 Ago 2020]. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
69. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini Ch, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* [en línea]. 2016 [citado 5 Ago 2020]; 12 (2):137-156. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2016.1109449>
70. Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, Ambrus, JL. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical Immunology* [en línea]. 2019 [citado 6 Ago 2020]; 203: 81–121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.04.009>
71. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* [en línea]. 2015 [citado 6 Ago 2020]; 17 (146) 1-8. Disponible en: [10.1186/s13075-015-0657-7](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0657-7)
72. Jousse Joulin S, Gatineau F, Baldini C, Baer A, Barone F, Bootsma H, et al. Weight of salivary gland ultrasonography compared to other items of the 2016 ACR/EULAR classification criteria for Primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med* [en línea]. 2020 [citado 6 Ago 2020]; 287: 180– 188. doi: [10.1111/joim.12992](https://doi.org/10.1111/joim.12992)

73. Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, Borwn J, Carr A, Carotti M, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjögren's syndrome: consensual US-SG core items definition and reliability. *RMD Open* [en línea]. 2017 [citado 7 Ago 2020]; 3 (1): 1-9. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000364
74. Luciano N, Baldini C, Tarantini G, Ferro F, Sernissi F, Varanini V, et al. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases, *Rheumatology* [en línea]. 2015 [citado 7 Ago 2020];54 (12): 2198–2204. doi:10.1093/rheumatology/kev253
75. Schäfer VS, Schmidt WA. Ultraschalldiagnostik beim Sjögren-syndrom. *Z Rheumatol* [en línea]. 2017 [citado: 6 Ago 2020]; 76: 589–594. doi: <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0305-5>
76. Baldini C, Zabotti A, Filipovic N, Vukicevic A, Luciano N, Ferro F, et al. Imaging in primary Sjögren's syndrome: the 'obsolete and the new'. *Clin Exp Rheumatol* [en línea] 2018[citado: 8 Ago 2020]; 36 (112) 215-221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30156542/>
77. Wang J, Zhou L, Liu B. Update on disease pathogenesis, diagnosis, and management of primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis* [en línea] 2020; 23 [citado: 9 Ago 2020] 723– 727. doi: <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13839>
78. Satış H, Cindil E, Salman RB, Yapar D, Demir NB, Temel E, et al. Parotid elastography: a potential alternative to replace labial biopsy in classification of patients with primary Sjögren's syndrome?. *Clin Rheumatol* [en línea]. 2020 [citado 8 Ago 2020]; 2020: 1-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05146-9>
79. Caraba A, Babalic FC, Iurciuc S, Iurciuc M. The utility of major salivary gland ultrasonographic parameters in the diagnosis of Sjögren syndrome. *Dis Markers* [en línea]. 2019 [citado 8 Ago 2020]; 2019 (1716848): 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6942831/>
80. Devauchelle-Pensec V, Zabotti A, Carvajal-Alegria G, Filipovic N, Jousse-Joulin S, De Vita S. Salivary gland ultrasonography in primary sjögren's syndrome: opportunities and challenges. *Rheumatology* [en línea] 2019 [citado 10 Ago 2020]; kez079: 1-6. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez079>
81. Luciano N, Ferro F, Bombardieri S, Baldini C. Advances in salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* [en línea]. 2018 [citado 10 Ago 2020]; 36 (114): 159-164. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=13350>
82. Leehan KM, Pezant NP, Rasmussen A, Grundahl K, Moore JS, Radfar L, et al. Minor salivary gland fibrosis in Sjögren's syndrome is elevated, associated with focus score and

- not solely a consequence of aging. *Clin Exp Rheumatol* [en línea]. 2018 [citado 10 Ago 2020]; 36 (112): 80-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5913007/>
83. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D, Marhadour T, Bressollette L, Gestinet S, et al. Brief Report: Ultrasonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. [en línea]. 2015 [citado 10 Ago 2020]; 67 (6): 1623-1628. doi: 10.1002/art.39088
  84. Fisher BA, Everett CC, Rout J, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis* [en línea]. 2018 [citado 10 Ago 2020]; 0: 1-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212268
  85. Ogura I, Sasaki Y, Oda T, Sue M, Hayama K. Magnetic resonance sialography and salivary gland scintigraphy of parotid glands in Sjögren's syndrome. *Chin J Dent Res*. [en línea]. 2018 [citado 8 Ago 2020]; 21 (1): 63-8. doi: 10.3290 /j.cjdr.a39919.
  86. Liu S, Chen W, Wang M, Wu T, Dong L, Pan C, et al. Quantitative analysis of parotid gland secretion function in Sjögren's syndrome patients with dynamic magnetic resonance sialography. *Korean J Radiol* [en línea]. 2019 [citado 8 Ago2020]; 20 (3): 498-504. doi: 10.3348 / kjr.2018.0508
  87. Kojima I, Sakamoto M, Iikubo M, Shimada Y, Nishioka T, Sasano T. Relationship of MR imaging of submandibular glands to hyposalivation in Sjögren's syndrome. *Oral Dis* [en línea]. 2019 [citado 8 Ago 2020]; 25 (1): 117-25. doi: 10.1111/odi.12941
  88. André R, Becker M, Lombardi T, Buchholzer S, Marchal F, Seebach JD. Comparison of clinical characteristics and magnetic resonance imaging of salivary glands with magnetic resonance sialography in Sjögren's syndrome. *Laryngoscope* [en línea]. 2019 [citado 8 Ago 2020]; 00: 1-7. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.28742>
  89. Nadal M, Levy M, Bakhsh A, Joly A, Maruani A, Vaillant L, et al. Salivary scintigraphy for Sjögren's syndrome in patients with xerostomia: A retrospective study. *Oral Dis* [en línea]. 2018 [citado 7 Ago 2020]; 24 (4): 552-60. doi: 10.1111/odi.12802
  90. Infante JR, García L, Rayo JI, Serrano J, Domínguez ML, Moreno M. Diagnostic contribution of quantitative analysis of salivary scintigraphy in patients with suspected Sjögren's syndrome. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol* [en línea]. 2016 [citado 7 Ago 2020]; 35 (3): 145-51. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnie.2016.03.002>
  91. Luk WH, Yeung JTH, Fung EPY, Lok CM, Ng YM. salivary gland scintigraphy in patients with Sjogren's syndrome: A local experience with dual-tracer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* [en línea]. 2017 [citado 7 Ago 2020]; 5 (1): 56-65. doi: 10.22038/aojnmb.2016.8029

92. Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* [en línea]. 2018 [citado 27 Ago 2019]; 37 (7): 1743-1749. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4153-8>
93. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open* [en línea]. 2015 [citado 6 Mar 2020]; 1 (e000022): 1-10. doi:10.1136/rmdopen-2014-000022
94. Sarmiento Monroy JC, Darío Mantilla R. Enfoque del paciente con síndrome seco. En: Anaya JM, Sarmiento Monroy JC, Garcia Carrasco M, editores. *Síndrome de Sjögren* [en línea]. 2ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad del Rosario; 2017 [citado 8 Mar 2020]: 597–609. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
95. Hernández FY, Pérez PZ, León RY, Cabrera LM, Castillo PAC, Fernández GO. Recubrimiento conjuntival en afecciones corneales. *Rev Cub Oftal* [en línea]. 2018 [citado 30 Ago 2019]; 31 (4): 25-33. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcuboft/rco-2018/rco184d.pdf>
96. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Dry Eye Syndrome preferred practice pattern. *Ophthalmology* [en línea]. 2018 [citado 15 Mar 2020]; 126 (1): 286-334. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.10.023
97. Otero Márquez OA, Amador Patarrayo MJ. Tratamiento de ojo seco. En: Anaya JM, Sarmiento Monroy JC, Garcia Carrasco M, editores. *Síndrome de Sjögren* [en línea]. 2 ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad del Rosario; 2017 [citado 17 Mar 2020]; p. 685–699. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
98. Rausz S. Ocular features. En: Wan-Fai NG. *Sjogren's Syndrome (Oxford Rheumatology Library)* [en línea]. Oxford: Oxford University Press; 2016 [citado 18 Mar 2020]; p. 43-55. doi: 10.1093/med/9780198736950.001.0001
99. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* [en línea]. 2017 [citado 30 Ago 2019]; 2 (2): 1-46. doi: 10.1002/14651858.CD009327.pub3
100. Hatron PY. Síndrome de Sjögren. *EMC-Tratado de Medicina* [en línea] 2016 [citado 18 Mar 2020]; 20 (3): 1-7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410\(16\)79474-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(16)79474-8)
101. Ruiz Gutiérrez L, Pérez Gómez A, Pretel Ruiz P, Barrio Nogal L. Síndrome de Sjögren. *Medicine* [en línea]. 2017 [citado 18 Mar 2020]; 12 (28): 1639-1644. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-sindrome-sjogren-articulo-S0304541217300458>
102. Cabrera Escobar D, González Valdés L, Ferrer Hurtado O. Xerostomía en pacientes con síndrome de Sjögren. *Rev Electrón Zoilo* [en línea]. 2017 [citado 18 Mar 2020]; 42 (1): 1-10. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/926>

103. Rodríguez Pulido JI, Martínez Sandoval G. Tratamiento del compromiso oral, enfoque del odontólogo. En: Anaya JM, Sarmiento Monroy JC, García Carrasco M, editores. Síndrome de Sjögren [en línea]. 2 ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad del Rosario; 2017 [citado 17 Mar 2020]; p. 685–699. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
104. Vissink A, Spijkervet F, Bootsman H. Oral features. En: Wan-Fai NG, Sjögrens Syndrome [en línea]. Oxford, Great Britain: Oxford University Press; 2016 [citado 18 Mar 2020]; p. 23-41. doi: 10.1093/med/9780198736950.001.0001
105. García Rubio A, Ibáñez Romero MC, Adamuz Jiménez A. Papel del odontólogo en el manejo de la hipofunción salival glandular: xerostomía. En: Pérez Fuentes MC, Gazquez JJ, Molero MM, Belén Barragán A, Simón MM, Sisto M. Avances de investigación en salud a lo largo del ciclo vital [en línea]. Almería, España: ASUNIVEP; 2018: vol. 2 [citado 18 Mar 2020]; p. 27-33. Disponible en: <https://www.formacionasunivep.com/Vcice/files/libro%20avances%20de%20investigacion.pdf#page=27>
106. Rojas A. Tratamiento del compromiso oral, enfoque reumatológico. En: Anaya JM, Sarmiento Monroy JC, García Carrasco M, editores. Síndrome de Sjögren [en línea]. 2 ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad del Rosario; 2017 [citado 17 Mar 2020]; p. 714-720. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
107. Seror R, Cornec D. Evidence-based evaluation and therapies. En: Wan-Fai NG, Sjögrens Syndrome [en línea]. Oxford, Great Britain: Oxford University Press; 2016 [citado 19 Mar 2020]; p. 77-720. Disponible en: 10.1093/med/9780198736950.001.000
108. Valim V, Trevisani V, Fernández M, Pasoto S, Serrano E, Ribeiro S, et al. Recomendaciones para o tratamento da síndrome de Sjögren. Rev Bras Reumatol [en línea]. 2015 [citado 17 Mar 2020]; 55 (5): 446-457. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042015000500446](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042015000500446)
109. Fino Velásquez L, Reyes Beltrán B. Tratamiento convencional. En: Anaya JM, Sarmiento Monroy JC, García Carrasco M, editores. Síndrome de Sjögren [en línea]. 2 ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad del Rosario; 2017 [citado 18 Mar 2020]; p. 721-734. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
110. Price E. Systemic (extra-glandular) features. En: Wan-Fai NG, Sjogren's Syndrome (Oxford Rheumatology Library) [en línea]. Oxford, Great Britain: Oxford University Press; 2016 [citado 19 Mar 2020]; p. 67-75. doi: 10.1093/med/9780198736950.001.0001
111. Felton R, Scherr F, Sibilía J, Gottenberg JE, Arnaud L, The pipeline of targeted therapies under clinical development for primary Sjogren's syndrome: A systematic review of trials,

- Autoimmun Rev [en línea]. 2019 [citado 18 Mar 2020]; 18 (6): 576-582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.008>.
112. Saraux, A, Pers J, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* [en línea]. 2016 [citado 18 Mar 2020]; 12 (1): 456-471. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.100>
113. Bodewes ILA, Gottenberg JE, van Helden-Meeuwsen CG, Mariette X, Versnel MA. Hydroxychloroquine treatment downregulates systemic interferon activation in primary Sjögren's syndrome in the JOQUER randomized trial. *Rheumatology Oxford* [en línea]. 2020 [citado 17 Mar 2020]; 59 (1): 107-111. doi: 10.1093/rheumatology/kez242
114. Wang S, Zhang L, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* [en línea]. 2017 [citado 17 Mar 2020]; 18 (186): 1-13. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1543-z>
115. Sánchez Guerrero J. Nuevos tratamientos. En: Anaya JM, Sarmiento Monroy JC, Garcia Carrasco M, editores. *Síndrome de Sjögren* [en línea]. 2 ed. Bogotá D.C: Editorial Universidad del Rosario; 2017 [citado 18 Mar 2020]; p. 735-746. Disponible en: [www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9](http://www.jstor.org/stable/j.ctt1t6p6qk.9).
116. Danza A, Graña D, Goñi M, Vargas A, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloroquina en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Med Chile* [en línea]. 2016 [citado 17 Mar 2019]; 144 (2): 232-240. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000200012&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200012&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000200012>.
117. Van der Heijden E, Kruize A, Radstake TR, van Roon J. Optimizing conventional DMARD therapy for Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* [en línea]. 2018 [citado 10 Jul 2020]; 17 (5): 480-492. doi: 10.1016/j.autrev.2018.03.003.
118. Chu L, Cui K, Pope JE. Meta-analysis of treatment for primary Sjogren's syndrome. *Arthrit Care Res* [en línea]. 2020 [citado 10 Jul 2020]; 7 (7): 1011 – 1021. doi: 10.1002/acr.23917
119. Broen JC, van Laar JM. Mycophenolate mofetil, azathioprine and tacrolimus: mechanisms in rheumatology. *Nat Rev Rheum* [en línea]. 2020 [citado 10 Jul 2020]; 16 (2) doi: 10.1038/s41584-020-0374-8
120. Ramos Casals M, Brito P, Bombardieri S, Bootsama H, De Vita S, Dörner T, Fisher BA, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* [en línea]. 2020 [citado 10 Jul 2020]; 0: 1 – 16. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114

121. Van der Heijden EHM, Blokland SLM, Reinier Hillen M, Pinheiro Lopes AP, van Vliet-Moret F, Rosenberg AJ, et al. Leflunomide–hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (RepurpSS-I): a placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. *Lancet* [en línea]. 2020 [citado 10 Jul 2020]; 2 (5): 260 – 269. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30057-6
122. Rischmueller M, Tieu, J, Lester S. Primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* [en línea]. 2016 [citado 13 Jul 2020]; 30 (1): 189–220. doi: 10.1016/j.berh.2016.04.003
123. Shiommer B, Funder J. Hormona adrenocorticotrópica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal. En: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. *Goodman y Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13 ed. Mexico: McGrawHill education; 2018: p. 845-861
124. Both T, Dalm VASH, Martin van Hagen P, Van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: Beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci* [en línea]. 2017 [citado 13 Jul 2020]; 14(3):191-200. doi: 10.7150/ijms.17718
125. Chaia Semerena G, Vargas Camaño M, Alonso Bello C, Guillén Toledo JJ, Guido Bayardo RL, Lozano Patiño F, et al. The effects of alternate-day corticosteroids in autoimmune disease patients. *Autoimmune Dis* [en línea]. 2020 [citado 13 Jul 2020]; 2020 :1-5. doi: 10.1155/2020/8719284
126. Gheitasi H, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez Cuervo C, Casanovas A, et al. How are we treating our systemic patients with primary Sjögren syndrome? Analysis of 1120 patients. *Int Immunopharmacol* [en línea]. 2015 [citado 14 Jul 2020]; 27 (2): 194-199. doi: 10.1016/j.intimp.2015.03.027
127. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT, et al. New treatment guidelines for Sjogren's disease. *Rheum Dis Clin N Am* [en línea]. 2016 [citado 14 Jul 2020]; 42 (3): 531- 551. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.010
128. Brito Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson, R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [en línea]. 2016 Jul [citado 13 Jul 2020]; 2: 1-20. doi: 10.1038/nrdp.2016.47
129. Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, Tsuboi H. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol* [en línea]. 2018 [citado 14 Jul 2020]; 28 (3): 383 – 408. doi: 10.1080/14397595.2018.1438093
130. Brito Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open* [en línea]. 2019 [citado 13 Jul 2020]; 5 (2): 1 – 21. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064

131. Price EJ, Baer AN. How to treat Sjögren's syndrome. *Rheumatology* [en línea]. 2019 [citado 14 Jul 2020]; 1-14. doi: 10.1093/rheumatology/key363
132. Saljoughian M. A Closer Look at Sjögren Syndrome. *US Pharm* [en línea]. 2016 [citado 14 Jul 2020]; 41 (6): [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://www.uspharmacist.com/article/a-closer-look-at-sjgren-syndrome>
133. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthrit Care & Res* [en línea]. 2017 [citado 13 Jul 2020]; 69 (4): 1 - 137. doi: 10.1002/acr.22968
134. Vivino FB. Sjogren's syndrome: clinical aspects. *Clin Immunol* [en línea]. 2017 [citado 13 Jul 2020]; 182: 48 – 54. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.005
135. Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dörner T. Treatment of Sjögren's syndrome: current therapy and future directions. *Rheumatology* [en línea]. 2019 [citado 13 Jul 2020]; 1-9 doi: 10.1093/rheumatology/kez142
136. McCoy SS, Baer AN. Neurological complications of Sjögren's syndrome: diagnosis and management. *Curr Treat Options in Rheum* [en línea]. 2017 [citado 14 Jul 2020]; 3 (4): 275–288. doi: 10.1007/s40674-017-0076-9
137. Retamozo S, Brito Zerón P, Gheitasi H, Saurit V, Ramos-Casals M. Systemic Therapy of Sjögren Syndrome. En: Rocatello D, Emmi L, editores. *Rare diseases of the immune System: a comprehensive guide* [en línea]. London: Springer; 2016 [citado 13 Jul 2020]; p. 383 – 398. doi: 10.1007/978-3-319-24535-5\_28
138. Van Nimwegen JF, Moerman RV, Sillevius Smitt N, Brouwer E, Bootsma H, Vissink A. Safety of treatments for primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Drug Saf* [en línea]. 2016 [citado 14 Jul 2020]; 15 (4): 513 – 524. doi: 10.1517/14740338.2016.1146676
139. Machado AC, dos Santos LC, Fidelix T, Lekwitsch I, Soares SB, Gasparini AF, et, al. Effectiveness and safety of abatacept for the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* [en línea]. 2020 [citado 18 Mar 2020]; 39 (1): 243 – 248. doi: 10.1007/s10067-019-04724-w
140. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with Orencia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod Rheumatol* [en línea]. 2015 [citado 18 Mar 2019]; 25 (2): 187 - 93. doi: 10.3109/14397595.2014.951144

141. Andreu Sánchez JL, Fernández Castro M, del Campo Fontecha PD, Coromina H, Narváez García FJ, Gómez de Salazar JR, et al. Recomendaciones SER sobre la utilización de fármacos biológicos en el síndrome de Sjögren primario. *Reumatol Clin* [en línea]. 2019 [citado 18 Mar 2020]; 15 (6): 315 - 326. doi: 10.1016/j.reuma.2018.10.014
142. Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Association between primary Sjögren's syndrome and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* [en línea]. 2016 [citado 10 Jul 2020]; 35 (8): 1949 - 1955. doi:10.1007/s10067-016-3323-9
143. Ballester C, Grobost V, Roblot P, Pourrat O, Pierre F, Laurichesse-Delmas H, et al. Pregnancy and primary Sjögren's syndrome: management and outcomes in a multicentre retrospective study of 54 pregnancies. *Scand J Rheumatol* [en línea]. 2017 [citado 10 Jul 2020]; 46 (1): 56 - 63. doi: 10.3109/03009742.2016.1158312
144. Gupta S, Gupta N. Sjögren syndrome and pregnancy: a literature review. *Perm J* [en línea]. 2017 [citado 10 Jul 2020]; 21 (8): 16-047. doi: <https://doi.org/10.7812/TPP/16-047>
145. Demarchi J, Papisidero SB, Klajn D, Alba P, Babini AM, Durigan V, et al. Primary Sjögren's syndrome and pregnancy: a report of 18 cases. *Reumatol Clin* [en línea]. 2019 [citado 10 Jul 2020]; 15 (2): 109 - 112. doi: 10.1016/j.reumae.2018.10.013
146. Lewis M, Passant L, Cooke H, Challis D. Women's antenatal transfer experience study (WANTe) exploring women's experiences of in-utero transfer for threatened premature labour in NSW. *Women and Birth* [en línea]. 2019 [citado 10 Jul 2020]; 32 (31): 31. doi: 10.1016/j.wombi.2019.07.238
147. Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [en línea]. 2016 [citado 13 Jul 2020]; 30 (1): 63 - 80. doi: 10.1016/j.berh.2016.05.002
148. Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F, Martín Cameán M, Hueso Zalvide E, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunol Res* [en línea]. 2017 [citado 10 Jul 2020]; 65 (2): 487 - 494. doi: 10.1007/s12026-016-8888-5
149. Carrilho MC, Bravo Valenzuela NJ, Júnior EA. Congenital complete atrioventricular heart block in a pregnant woman with Sjögren syndrome: prenatal care follow-up and the challenge of intrauterine treatment. *Rev Bras Ginecol e Obstet* [en línea]. 2020 [citado 10 Jul 2020]; 42 (4): 228 - 232. doi: 10.1055/s-0040-1709738
150. Sandhya P, Kurien B, Danda D, Scofield R. Update on pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Curr Rheumatol Rev* [en línea]. 2016 [citado 10 Jul 2020]; 13 (1): 5 - 22. doi: 10.2174/1573397112666160714164149

151. Brito Zerón P, Izmirly PM, Ramos Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol* [en línea]. 2015 [citado 13 Jul 2020]; 11 (5): 301 - 312. doi: 10.1038/nrrheum.2015.29
152. Illana C, Méndez S, Juan M. Síndrome de Down y bloqueo cardiaco secundario a lupus neonatal. *Inst Mex Seg Soc* [en línea]. 2017 [citado 14 Jul 2020]; 55 (1): 128 - 132. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im171y.pdf>
153. Danza A, Díaz L, Ruíz G. Hidroxicloroquina en el embarazo y la lactancia. *Rev Med Urug* [en línea]. 2015 [citado 13 Jul 2020]; 31 (2): 128 - 132. Disponible en: [scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902015000200007&script=sci\\_arttext# 18](http://scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902015000200007&script=sci_arttext#18)
154. Brito P, Izmirly P, Ramos M, Buyon J, Khamashta M. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations [en línea]. 2016 [citado 13 Jul 2020]; 25 (2): 116 - 128. doi: 10.1177 / 0961203315624024
155. Pascual I, Rodríguez D, Zamorano J. Protocolo de indicaciones de marcapasos. [en línea]. 2017 [citado 14 Jul 2020]; 12 (38): 2289 - 2292. doi: 10.1016/j.med.2017.07.006

# ANEXOS

## Anexo 1. Índice de Cuadros

Cuadro 2-1 elementos de la saliva va en esta parte el nombre .....	17
Cuadro 3-1 Diagnósticos diferenciales del Síndrome de Sjögren .....	33
Cuadro 3-2. Grados ecogénicos de alteración de la Glándula Parótida en SSp .....	46
Cuadro No. 3-3 Criterios de clasificación del síndrome del Sjögren .....	52
Cuadro No. 3-4 Dominios del índice de actividad de EULAR para síndrome Sjögren.....	54
Cuadro 4-1 Tratamiento Inmunomodulador del SSp (Aspectos Generales).....	71
Cuadro 4-2 Efectos inhibidores de los glucocorticoides (Respuesta inmunológica).....	78

## Anexo 2. Matriz de tipos de estudio como plan de análisis

No. 1 Matriz consolidada según el tipo de estudio y la cantidad utilizada

Tipo	Término Utilizado	Número De Artículos
<b>Libros</b>	Sjögren Syndrome	11
<b>Tesis</b>	Síndrome de Sjögren AND Guatemala OR Estudios retrospectivos del Síndrome de Sjögren [MeSH]	7
<b>Todos los artículos</b>	Sin filtro	137
<b>Artículos de revisión</b>	Sjögren syndrome [MeSH] AND clinic AND epidemiology AND diagnosis AND genetic AND pathology AND therapeutics OR Pregnancy in Sjögren syndrome [MeSH]	79
<b>Estudios de cohorte</b>	Sjögren syndrome in Latinamerica [MeSH] AND epidemiology OR Sjögren consensus group [MeSH]	8
<b>Estudios de casos y controles</b>	Sjögren syndrome AND new clinical findings AND diagnosis methods [MeSH] OR new therapies in primary Sjögren syndrome [MeSH]	11
<b>Estudios de casos</b>	Sjögren syndrome clinical trials AND New outcomes in therapies [MeSH]	4
<b>Metaanálisis</b>	Sjögren syndrome clinical guides [MeSH] OR updates in Sjögren syndrome AND clinimetrics AND image diagnosis [MeSH]	9
<b>Estudios observacionales</b>	Sjögren epidemiology AND clinical issues AND new biological drugs [MeSH]	8

### Anexo 3. Matrices de tipos de estudio por capítulo

#### Capítulo 1

Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de evidencia	Tipo de Estudio	Término Utilizado	Buscadores	Número de Artículos	Total, de no de artículos
-----	-----	-----	-----	-----	137
-----	Todos los artículos y estudios	Síndrome de Sjögren	BVS Guatemala	0	-----
			BVS	1	
			NEJM	1	-----
			ELSEVIER	1	
			UpToDate	1	-----
			NCBI	5	
			Google Scholar	4	-----
			MedScape	1	-----
			Scielo	2	-----
			PubMed	4	-----
			HINARI	2	-----
1 <sup>a</sup>	Revisión sistemática	Primary Sjogren Syndrome AND epidemiology [MeSH]	NEJM	1	-----
			ELSEVIER	1	-----
1B	Estudio de casos y controles / Revisión sistemática	Diagnóstico Síndrome de Sjögren [MeSH] Reviewing primary Sjogren's síndrome [MeSH]	UptoDate	1	-----
			NCBI	2	
			Google Scholar	2	-----
			MedScape	1	-----
1C	Estudio de casos y controles / Revisión sistemática	Prevalencia enfermedad reumática [MeSH]	Scielo	2	-----
			NCBI	2	-----
		Prevalencia de trastornos musculoesqueléticos y enfermedades reumáticas Sjogren's syndrome AND etiology AND evaluation [MeSH] Síndrome de Sjögren, Revisión, diagnóstico [DeCS]	PubMed	3	-----
			BVS	1	-----
2 <sup>a</sup>	Estudio de cohortes	Sjogren's syndrome prevalence AND population [MeSH]	Google Scholar	1	-----

2B	Estudio de casos y controles / Estudio de cohortes	Efectos de tabaquismo en Síndrome de Sjögren [MeSH] Enfermedad de ojo seco [MeSH] Sjogren's syndrome AND epidemiology AND diagnosis [MeSH]	HINARI	2	-----
			PubMed	1	-----
3	Estudio observacional	Síndrome de Sjögren AND epidemiología OR prevalencia	Google Scholar	1	-----
3B	Opinión de expertos	Síndrome de Sjögren	NCBI	1	-----

#### Matriz de literatura gris

Tema del libro o tesis	Acceso en biblioteca	Localización	Total de libros o tesis en la biblioteca	Número de libros o tesis utilizados
Sjogren's Syndrome: A Clinical Handbook	Catálogo en línea	Elsevier	1	1
Tratamiento de la queratitis seca del Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	Biblioteca USAC	1	1
Relación clínico-patológica oral en pacientes con Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	Biblioteca USAC	1	1
Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	Hera	1	1
Marcadores en enfermedades autoinmunes	Catálogo en línea	MSR	1	1
Sjogren Syndrome (ORL)	Catálogo en línea	Oxford Medicine Online	10	1
Principios de medicina interna	Catálogo en línea	Biblioteca Usac	1	1
Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	JSTOR	2	1

### Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

<b>BVS</b>	<b>DeCS:</b> Síndrome de Sjögren, Revisión, diagnóstico
<b>Google Scholar</b>	Síndrome de Sjögren AND epidemiología OR prevalencia
	<b>MeSH:</b> Sjogren's syndrome prevalence AND population
<b>PubMed</b>	<b>MeSH:</b> Sjogren's syndrome, Subheading: inflammatory, rheumatologic diseases
	<b>MeSH:</b> Sjogren's syndrome AND etiology AND evaluation
<b>NEJM</b>	<b>MeSH:</b> Primary Sjogren Syndrome AND diagnosis
<b>ELSEVIER</b>	Informe de epidemiología
<b>UpToDate</b>	<b>MeSH:</b> Diagnóstico Síndrome de Sjögren
<b>NCBI</b>	<b>MeSH:</b> Síndrome de Sjögren / Prevalencia de trastornos musculoesqueléticos y enfermedades reumáticas
<b>MedScape</b>	Sjogren syndrome Subheading: diseases/conditions
<b>Scielo</b>	<b>MeSH:</b> Prevalencia enfermedad reumática
<b>HINARI</b>	<b>MeSH:</b> Efectos de tabaquismo en Síndrome de Sjögren AND Enfermedad de ojo seco

## Capítulo 2

### Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de evidencia	Tipo de Estudio	Término Utilizado	Buscadores	Número de Artículos	Total, de no de artículos
					137
-----	Todos los artículos y estudios	Síndrome de Sjögren,	PubMed	2	3
			Google Scholar	1	
1A	Revisión sistemática	Sjogren's syndrome AND salivary glands AND immunology [MeSH]	PubMed	1	
1C	Revisión sistemática	Síndrome de Sjögren AND	Google Scholar	1	

/ Estudio de casos y controles	patología OR boca OR dientes OR Diagnosis	PubMed	1
--------------------------------	---	--------	---

### Matriz de literatura gris

Tema del libro o tesis	Acceso en biblioteca	Localización	Total, de libros o tesis en la biblioteca	Número de libros o tesis utilizados
Sjogren's Syndrome: diagnosis and therapeutics	Catálogo en línea	ResearchGate	1	1
Primary Sjogren's Syndrome: Towards a new era	Catálogo en línea	Research Database University of Groningen	1	1
Anatomía con Orientación Clínica	Catálogo en línea	Wolters Kluwer	1	1
The Sjögren 's Book	Catálogo en línea	Oxford University Press	1	1
Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	JSTOR	2	1
Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	HINARI	3	1
Tratado de fisiología médica	Catálogo en línea	Biblioteca USAC	1	1
Management of salivary gland hypofunction of Sjogren's syndrome	Catálogo en línea	University College London	1	1
Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	HINARI	3	1
Anatomía y fisiología de la superficie ocular	Catálogo en línea	JSTOR	1	1

Examen oftalmológico en paciente con xeroftalmia	Catálogo en línea	JSTOR	2	1
Ojo, orbita región orbitaria y bulbo ocular	Catálogo en línea	Biblioteca USAC	1	1

### Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

<b>Google Scholar</b>	Síndrome de Sjögren AND patología OR boca OR diente
<b>PubMed</b>	MeSH: Sjogren's syndrome AND salivary glands AND immunology
	Comparación de los métodos de recolección para la medición de lípidos humanos

## Capítulo 3

### Matriz artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de evidencia	Tipo de Estudio	Término Utilizado	Buscadores	Número de Artículos	Total, de no de artículos
-----	-----	-----	-----	-----	137
-----	Todos los artículos y estudios	Síndrome de Sjögren			48
			BVS Guatemala	0	-----
			BVS	2	
			Mediagraphic	1	
			ELSEIVER	1	
			BMJ	3	
			NCBI	4	
			Google Scholar	7	
			MedScape	0	
			ScienceDirect	1	
			PubMed	27	
			JAMA	2	

1 <sup>a</sup>	Estudio de casos y controles / Consenso de EULAR / Revisión sistémica	Sjögren síndrome [MeSH]; subheading: clinical and immunology / Sjögren síndrome patología [MeSH] / Xerostomia AND Xeroftamia AND Linfoma / Síndrome de Sjögren [MeSH] Manifestaciones clínicas,	NCBI	1
			PubMed	9
			ELSEIVER	1
			JAMA	2
1B	Estudio retrospectivo de casos	Afección ocular [MeSH] Sjögren síndrome diagnosis, ecografía, RMI [MeSH] Hígado, morbosidad [MeSH]	Google Scholar	6
			PubMed	13
1C	Metaanálisis / Revisión sistemática	Sjögren síndrome diagnosis [MeSH] Sjögren síndrome inmunología [MeSH] Síndrome de Sjögren, Revisión, diagnóstico [DeCS]	NCBI	2
			BVS	1
2A	Revisión sistemática / Estudio comparativo cohorte retrospectivo	Sjogren's syndrome AND complications AND severity index [MeSH] Sjögren Syndrome Disease Activity [MeSH] Dry Eye Syndrome [MeSH] Subheading: Sjögren anticuerpos [MeSH] Subeheading: manifestaciones neurologicas	NCBI	1
			Medigraphic	1
			PubMed	3
			BMJ	3
			Google Scholar	1

2B	Revisión sistemática	Sjögren síndrome [MeSH] Subheading: Xerostomia / Dry eye /Primary Sjögren [MeSH]	PubMed	1
			Science Direct	1
2C	Estudio de ensayo clínico	Síndrome de Sjögren Glándulas Salivales [DeCS]	BVS	1
5D	Opinión de expertos	Sjögren Syndrome [MeSH] Subheading: Salivary Gland Biopsy	PubMed	1

### Matriz de literatura gris

Tema del libro o tesis	Acceso en biblioteca	Localización	Total de libros o tesis en la biblioteca	Número de libros o tesis utilizados
Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	JSTOR	2	1
Síndrome de Sjögren	Catálogo en línea	Biblioteca Usac	5	1
Sjogren's Syndrome: Novel Insights in Pathogenic, Clinical and Therapeutic Aspects	Catálogo en línea	Science Direct	1	1
Sjögren Syndrome (ORL)	Catálogo en línea	Oxford Medicine Online	10	1
Autoinmunidad	catalogo en línea	NCBI	58	1

### Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

<b>MeSH:</b> Sjogren's syndrome AND complications AND severity index
<b>MeSH:</b> Dry eye syndrome drug therapy
<b>MeSH:</b> Sjögren síndrome patología

<b>PubMed</b>	<b>MeSH:</b> Subheading: Salivary Gland Biopsy AND Salivary Gland Ultrasound OR RMI
	<b>MeSH:</b> Sjögren síndrome immunology
	<b>MeSH:</b> Subheading: Xerostomia
<b>BMJ</b>	<b>MeSH:</b> Sjögren Syndrome Disease Activity AND Sjögren AND Dry Eye Syndrome
<b>Google Scholar</b>	<b>MeSH:</b> Afección ocular, tratamientos OR manifestaciones AND Sjögren anticuerpos, Ecografía en Sjögren OR RMI Síndrome de Sjögren, hígado, morbilidad
<b>Bibliografía Latinoamericana</b>	<b>MeSH:</b> Dry eye /Primary Sjögren
<b>Elsevier</b>	<b>MeSH:</b> Xerostomía en Síndrome de Sjögren AND xeroftalmia AND linfoma
<b>Medigraphic</b>	<b>MeSH:</b> Síndrome de Sjögren
	<b>MeSH:</b> Diagnóstico y tratamiento Síndrome de Sjögren
	<b>MeSH:</b> subheading: clinical and immunology
<b>NCBI</b>	<b>MeSH:</b> Sjögren síndrome diagnosis
	<b>MeSH:</b> Sjögren síndrome inmunología
<b>Science Direct</b>	<b>MeSH:</b> Dry eye /Primary Sjögren
<b>BVS</b>	<b>DeCS:</b> Síndrome de Sjögren Glándulas Salivales
<b>JAMA Network</b>	<b>MeSH:</b> Síndrome de Sjögren. Manifestaciones clínicas, AND diagnóstico diferencial

## Capítulo 4

### Matriz artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de evidencia	Tipo de Estudio	Término Utilizado	Buscadores	Número de Artículos	Total, de no de artículos
					137
					28
-----	Todos los artículos y estudios	Síndrome de Sjögren	MediGraphic	1	
			Google Scholar	10	
			BJM	1	
			PubMed	9	
			HINARI	2	

			Scielo	2
			JAMA	1
			UptoDate	1
			ELSEIVER	1
1a	Metaanálisis / Revisión sistémica	Tratamiento de síndrome de Sjögren [MeSH] AND Enfermedad autoinmune AND Fármacos biológicos / Rituximab OR Hidroxicloroquina	Scielo	2
			Google Scholar	9
			HINARI	2
			Medigraphic	1
3b	Estudio de casos y controles	Hidroxicloroquina Tratamiento de síndrome de Sjögren primario [MeSH]	JAMA	1
4c	Estudio de cohorte	Abatacept Sicca Syndrome AND Xerostomia AND artritis reumatoide [MeSH]	UptoDate	1
			Google Scholar	1
1a	Revisión sistémica	Avances terapéuticos Terapia farmacológica en síndrome de Sjögren [MeSH] AND xerostomía OR síndrome Seco / Linfoma en Sjögren [MeSH]	Medigraphic	1
			Google Scholar	1
			HINARI	1
			ELSEVIER	1
2a			BMJ	1

	Revisión sistemática / Guía de usuario	Sjögren Syndrome Disease Activity [MeSH] / Dry eye syndrome drug therapy	PubMed	5
2b	Revisión sistemática	Sjögren syndrome [MeSH] Subheading: Xerostomia	PubMed	4
1a	Metaanálisis	Primary Sjogren's syndrome AND treatment [MeSH]	PubMed	1
2a	Ensayos clínicos	Primary Sjogren's syndrome AND DMARDS [MeSH]	Google Scholar	2
2b	Revisión sistemática	Primary Sjogren's syndrome AND azathioprine OR DMARDS [MeSH]	PubMed Google Scholar	1 1

#### Matriz de literatura gris

Tema del libro o tesis	Acceso en biblioteca	Localización	Total de libros o tesis en la biblioteca	Número de libros o tesis utilizados
Sjögren Syndrome (ORL)	Catalogo en línea	Oxford Medicine Online	10	1
Síndrome de Sjögren	Catalogo en línea	JSTOR	2	1

### Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

<b>MediGraphic</b>	<b>MeSH:</b> Tratamiento de síndrome de Sjögren [MeSH] AND Enfermedad autoinmune <b>MeSH:</b> Síndrome seco Tratamiento
<b>Google Scholar</b>	<b>MeSH:</b> Fármacos biológicos/ glucocorticoides AND Sjögren / Rituximab OR Hidroxicloroquina OR Abatacept <b>MeSH:</b> Síndrome de Sjogren AND Therapy OR new treatment
<b>PubMed</b>	<b>MeSH:</b> Dry eye syndrome drug therapy <b>MeSH:</b> Sjögren syndrome Subheading: Xerostomia MeSH: Sjogren's Syndrome AND DMARDS OR treatment MeSH: Corticosteroid Treatment AND Sjögren
<b>HINARI</b>	<b>MeSH:</b> Tratamiento de síndrome de Sjögren AND Rituximab [MeSH]
<b>Scielo</b>	<b>MeSH:</b> Tratamiento de síndrome de Sjögren AND Enfermedad autoinmune
<b>JAMA</b>	<b>MeSH:</b> Hidroxicloroquina AND Tratamiento de síndrome de Sjögren primario
<b>UptoDate</b>	<b>MeSH:</b> Abatacept AND Sicca Syndrome
<b>ELSEIVER</b>	<b>MeSH:</b> Lymphoma AND Sjögren syndrome AND Therapy
<b>BMJ</b>	<b>MeSH:</b> Sjögren Syndrome Disease Activity

## Capítulo 5

**Matriz artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio**

Nivel de evidencia	Tipo de Estudio	Término Utilizado	Buscadores	Número de Artículos	Total, de no de artículos
-----	Todos los artículos y estudios	Síndrome de Sjögren,	-----	-----	137
Hinari			3	12	
Pubmed			7		
Google scholar			2		
2A	Estudio observacional	Síndrome de Sjögren [MeSH] Anticuerpos Anti-ro, Anti-La en el embarazo / Síndrome de Sjögren primario [MeSH] Pregnancy Congenital heart block	Hinari	3	
2B	Estudio Observacional	Síndrome de Sjögren primario [MeSH] embarazo	Google Scholar	1	
1A	Revisión Sistemática	Síndrome de Sjögren primario [MeSH]	Pubmed	4	
2A	Estudio observacional	Embarazo Bloqueo cardíaco congénito			

1A	Revisión sistemática	Bloque congénito autoinmune	Pubmed	2
2B	Estudio observacional	Tratamiento Hidroxicloroquina	Scielo	3
1B	Revisión sistemática	Bloqueo cardiaco	Pubmed	1

#### Matriz de literatura gris

Tema del libro o tesis	Acceso en biblioteca	Localización	Total, de libros o tesis en la biblioteca	Número de libros o tesis utilizados
Enfermedades reumáticas	Catálogo en línea	ELSEVIER	1	1

#### Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

<b>HINARI</b>	<b>MeSH:</b> Síndrome de Sjögren primario. Anticuerpos Anti-Ro, Anti-La en el embarazo, Pregnancy Congenital heart block.
<b>Google Scholar</b>	<b>MeSH:</b> Síndrome de Sjögren primario en el embarazo Glicoproteínas, Enfermedades reumáticas.
<b>Pubmed</b>	<b>MeSH:</b> Síndrome de Sjögren primario, Embarazo, Bloqueo cardiaco congénito.

## Anexo 4 entrevistas realizadas a Especialistas

### ENTREVISTA A EXPERTOS EN REUMATOLOGÍA

Especialista: \_\_\_\_\_ Lugar de trabajo: \_\_\_\_\_

1. En su Experiencia ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes por las que consultan los pacientes con síndrome de Sjögren?
2. En su experiencia clínica, ¿la afectación de qué dominio del ESSDAI tiene peor pronóstico en la evolución del paciente con síndrome de Sjögren primario? ¿Cuál sería una intervención oportuna para mejorar ese pronóstico?
3. ¿Considera certeros los criterios ACR/EULAR 2016 para la clasificación de los pacientes con síndrome de Sjögren primario? ¿Existen barreras para poder aplicarlos en nuestro medio? ¿Cuáles?
4. ¿Ha utilizado métodos diagnósticos imagenológicos, como ecografía de glándula parótida, resonancia magnética, gammagrafía, sialografía por resonancia magnética para el abordaje del paciente con síndrome de Sjögren primario? ¿ve algún impedimento para la utilización de estos métodos en nuestro país?
5. ¿Considera que los métodos diagnósticos por imágenes poseen sensibilidad y/o especificidad significativa al emplearse en síndrome de Sjögren primario?
6. ¿Cree que hay diferencia en la evolución del paciente con síndrome de Sjögren primario que es tratado inicialmente con DMARDS con aquél que inicia su tratamiento con algún fármaco biológico?
7. ¿Ha usado Rituximab en pacientes con síndrome de Sjögren primario? ¿Ha observado pronta mejoría clínica en quienes se utiliza? ¿en qué condiciones se utiliza?

8. ¿Ha identificado algún factor de riesgo que prediga el fracaso terapéutico en el paciente con síndrome de Sjögren primario?
  
9. ¿Ha documentado complicaciones fetales en madres con síndrome de Sjögren primario? Si su respuesta es sí, describa con qué frecuencia se presenta, qué métodos diagnósticos utiliza y cuáles son las complicaciones más leves y severas.

## ENTREVISTA A EXPERTO EN OFTALMOLOGÍA

Especialista: \_\_\_\_\_ Lugar de trabajo: \_\_\_\_\_

- 1) Según su experiencia clínica ¿Cuál es la edad y sexo que consulta con más frecuencia en los pacientes con síndrome de Sjögren?
  
- 2) En Su experiencia Clínica ¿Cuáles son los principales síntomas por los que consultan los pacientes con síndrome de Sjögren?
  
- 3) ¿Ha utilizado, como método diagnóstico la prueba de Schirmer, *El tiempo de ruptura lagrimal con fluoresceína* u otro método diagnóstico? De ser así ¿Cuál utiliza con más frecuencia? ¿alguno muestra mejores hallazgos? ¿complementa estos test con algún otro?
  
- 4) En su experiencia clínica ¿Cuál es el tratamiento no farmacológico que le ha ayudado a tener mejores resultados en estos pacientes? ¿Cuál es el manejo farmacológico que ha evidenciado mejores resultados en los pacientes con síndrome de Sjögren? ¿Cuáles son los avances farmacológicos que se tienen en Guatemala para tratar síndrome de Sjögren? ¿han presentado con el tratamiento farmacológico algún efecto secundario?