

Síndrome de Sjögren primario

J. Rosas⁽¹⁾, M. Ramos-Casals⁽²⁾, C. Fernández-Carballido⁽³⁾, G. Santos-Soler⁽¹⁾, J.M. Senabre-Gallego⁽¹⁾, C. Cano⁽⁴⁾, N. LLahí⁽⁴⁾, E. Salas⁽¹⁾, C. Santos-Ramírez⁽⁵⁾, X. Barber⁽⁶⁾, M. Sánchez-Barrioluengo⁽⁷⁾.

⁽¹⁾Servicio de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante).

⁽²⁾Servicio Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona.

⁽³⁾Sección Reumatología. Hospital General Universitario de Elda (Alicante).

⁽⁴⁾Enfermería de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante).

⁽⁵⁾Sección Reumatología, Hospital Marina Alta. Denia (Alicante).

⁽⁶⁾Centro de Operaciones e Investigación de la Universidad Miguel Hernández (Elche).

⁽⁷⁾INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València.

CONCEPTOS GENERALES

El síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía crónica autoinmune, de progresión lenta y etiología desconocida. Se caracteriza por la sequedad de mucosas, principalmente bucal (xerostomía) y ocular (xeroftalmia), aunque con frecuencia puede producir síntomas por sequedad nasal, cutánea o vaginal⁽¹⁾. También se denomina epitelitis autoinmune, por ser las células del epitelio de las glándulas exocrinas diana de la respuesta inflamatoria provocada por la infiltración linfoplasmocitaria, presencia de autoanticuerpos y mediadores de la inflamación.

Aunque en la mayoría de los pacientes la enfermedad suele quedar localizada en las glándulas exocrinas (manifestaciones glandulares), por su carácter sistémico, puede afectar diversos órganos o sistemas (manifestaciones extraglandulares o no-exocrinas)⁽¹⁻²⁾, ya sea articulaciones, riñón, pulmón, sistema nervioso u otros, así como glándulas no-exocrinas (por ejemplo, tiroides).

Se considera SS primario (SSP) si éste aparece de forma aislada y secundario si se presenta asociado a otra enfermedad autoinmune, como el LES o la artritis reumatoide. En este capítulo, describiremos las manifestaciones del SSP.

EPIDEMIOLOGÍA

El SS es de distribución universal, aparece más frecuentemente entre los 40 y 60 años, con un claro predominio femenino (9:1). La frecuencia de la enfermedad en la población general no se conoce con exactitud. La prevalencia varía entre 0,5-4% de la población adulta, según los criterios de clasificación diagnóstica utilizados⁽³⁻⁴⁾. La incidencia anual se estima en 4 casos por cada 100.000, aunque aumenta con la edad, hasta 20 casos por 100.000 en población mayor de 65 años.

ETIOPATOGENIA

Se desconoce su causa, aunque se acepta que es multifactorial. Es probable que la interacción de diversos factores (genéticos, hormonales, inmunológicos), que condicionan una determinada susceptibilidad individual, junto con factores externos, posiblemente infecciones virales, influyan en su aparición y mantenimiento.

Infecciones virales

La infección viral podría producir una alteración inicial de la regulación de la respuesta inmune que, en un individuo predispuesto, podría dar lugar al desarrollo y cronificación de las alteraciones inmunes propias del SS.

Los virus implicados en la etiopatogenia del SS son: Herpesvirus (VEB, CMV, VHH-6, VHH-8), Retrovirus (HTLV-I, VIH), Flavivirus (VHC, VHG), parvovirus B19 y Adenovirus. Tienen en común un marcado tropismo por las glándulas exocrinas, la capacidad para infectar diversas líneas celulares, tanto epiteliales como linfoides y presentan mecanismos que eluden constantemente el sistema inmunitario, provocando así un estado de cronicidad de la infección viral⁽⁵⁾.

Se han acumulado evidencias serológicas, moleculares y experimentales que apuntan a los virus como los principales factores etiopatogénicos en enfermedades autoinmunes. En el caso del SS, hallazgos histopatológicos e inmunológicos apoyarían esta hipótesis. Por un lado, la latencia de numerosos virus sialotropos en las glándulas salivales. Por otro, se han detectado anticuerpos contra antígenos virales (VEB, CMV, HTLV-I, VIH, VHC y Parvovirus B19) en pacientes con SS así como genoma de algunos virus en el tejido salival (VEB, HTLV-I, VHC). Algunos virus (HTLV-I, VIH, VHC) pueden producir un síndrome seco e incluso infiltrado linfocitario de las glándulas salivares y lesiones similares a las que produce el SS⁽⁶⁻⁸⁾. Se

han encontrado lesiones similares al SS en glándulas salivares y lagrimales de ratones transgénicos y se han desarrollado modelos murinos experimentales de SS inducidos por infección por CMV murinos.

Asimismo, la existencia de una inapropiada expresión de HLA-D/DR en las células epiteliales de las glándulas en ausencia de células T infiltrantes o de IFN-gamma, hace suponer la participación de un agente exógeno, como los virus, que module la expresión genética en esas células. La activación policlonal de los linfocitos B y su capacidad para la secreción de citoquinas y proliferación *in vitro*, es consistente con la activación inducida por virus de estas células⁽⁹⁾.

Finalmente, uno de los principales autoantígenos en el SS (La/SSB) muestra importante similitud molecular con diversos retrovirus y se sabe que la infección viral induce la expresión y migración de dicho antígeno del núcleo a la superficie celular⁽¹⁰⁾. Además, se ha demostrado la expresión del oncogén *m-myc* en las glándulas salivares.

Factores predisponentes

Factores hormonales

El SSP es más frecuente en mujeres, especialmente durante la edad fértil. Existen datos que indican que niveles elevados de estrógenos podrían participar en el inicio de enfermedades autoinmunes tanto en hombres como en mujeres. En el LES, existen hallazgos que apoyan esta hipótesis: un aumento en la hidroxilación de los estrógenos; un aumento de la oxidación de los andrógenos en las mujeres y casos de hiperprolactinemia asociados con estos estados hiperestrogénicos, en los que el tratamiento de la hiperprolactinemia mejora las manifestaciones clínicas⁽¹¹⁾. Se ha demostrado también la capacidad de los metabolitos estrogénicos para aumentar la diferenciación de las células B y activar las células T.

En mujeres con SSP los hallazgos indican una deficiencia central de los ejes neuroendocrinos adrenal y gonadal. Todo ello, junto con niveles elevados de prolactina, podría facilitar la inmunidad celular en los pacientes con SS.

Factores inmunológicos

La infiltración de las glándulas exocrinas característica de la enfermedad está constituida fundamentalmente por linfocitos T CD4. Sin embargo, es la expansión policlonal de los linfocitos B la responsable de las características serológicas del SSP: hipergammaglobulinemia y detección de anticuerpos. La expansión oligoclonal es proba-

blemente la causa del aumento de riesgo de aparición de linfomas.

La existencia de linfocitos B que expresan el marcador T CD5, tanto en sangre periférica como en glándulas salivares en estos pacientes⁽¹²⁾, células con capacidad de secretar una gran cantidad de auto-anticuerpos y con capacidad de expansión oligoclonal en algunas leucemias linfáticas crónicas, hace pensar que éstas células podrían estar implicadas en la predisposición al desarrollo de linfomas que presentan estos enfermos. La hipergammaglobulinemia se detecta con frecuencia en el SSP. Dichas inmunoglobulinas incluyen un número elevado de autoanticuerpos: FR; ANA, que generalmente presentan un patrón moteado en la inmunofluorescencia; anticuerpos frente a antígenos extraíbles (ENA), como los anti-Ro y anti-La, y anticuerpos órgano-específicos, como los anti-tiroideos y anti-mitocondriales.

La mayoría de los linfocitos T CD4 que infiltran las glándulas salivares liberan citoquinas⁽¹³⁾. Se ha descrito expresión de m-RNA de determinadas citoquinas en las células mononucleares de las glándulas salivares, ya sea proinflamatorias como el TNF- α o la IL-1 β u otras implicadas en la regulación linfocitaria como la IL-2 e IL-6, así como expresión disminuida de citoquinas inhibitorias como IFN o TGF β ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Además, los pacientes con SSP presentan tendencia a la inversión del cociente CD4/CD8 en sangre periférica⁽¹⁶⁾, una producción disminuida de IL-1 e IL-2 y una expresión aumentada de los marcadores de activación, el receptor de la transferrina, el receptor de la IL-2 y antígenos de clase II, lo que sugiere una activación previa de éstas células, posiblemente desencadenada por infecciones virales.

Por otra parte, hay datos recientes que indican que los niveles en saliva del anticuerpo anti-MR3P (polipéptido del receptor muscarínico de acetilcolina tipo 3), puede ser de valor diagnóstico incluso en los pacientes con SSP y ausencia de anti-Ro o anti-La y se relacionan con la afectación glandular en los pacientes con SSP y el flujo salival⁽¹⁷⁾.

Factores genéticos

El hecho de que los pacientes con SS, primario o secundario, muestren tendencia a presentar agregación familiar y que sus familiares presenten mayor incidencia de otras conectivopatías y auto-anticuerpos, sugiere que factores genéticos pueden tener importancia en la etiopatogenia de la enfermedad⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Se ha descrito asociación de la enfermedad con diferentes antígenos del HLA, la mayoría con DR3,

aunque también con DR2, DRw53 y DR5. También los anticuerpos anti-Ro y anti-La se han asociado con DR3⁽²¹⁾, e incluso se ha descrito expresión de antígenos HLA-DR en las células epiteliales salivares de los pacientes con SSP y que los linfocitos presentes en las glándulas salivares producen IFN- γ capaz de estimular la síntesis de HLA-DR, así como la inhibición de dicha síntesis por anticuerpos monoclonales anti-IFN- γ .

Los estudios familiares, indican, sin embargo, la presencia de genes adicionales, autosómico dominantes, no relacionados con el HLA o los genes de las inmunoglobulinas, en la predisposición al SS⁽²²⁾.

HISTOLOGÍA

El SSP se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocitario, de predominio CD4 en forma de acumulo focal de células mononucleares en diversos órganos glandulares y extraglandulares⁽²³⁾. En las glándulas salivares es conocido como *Sialoadenitis focal*.

Se pueden encontrar infiltrados aislados entre los lóbulos, aunque los acinos y ductos alejados de los focos linfocitarios no muestran infiltración relevante alguna. El estroma de la glándula está conservado, lo que lo diferencia del linfoma. Puede observarse acumulo de células mioepiteliales en los ductos salivares que producen la obliteración de los mismos, sin embargo, pueden aparecer en el linfoma y la sarcoidosis. Una gran proporción de las células linfoplasmocitarias infiltrantes contienen IgG e IgA, lo que sugiere un papel activo en la producción de autoanticuerpos. Con la evolución de la enfermedad continúan apareciendo infiltrados sin apenas fibrosis.

Aunque el hallazgo de al menos un *focus* (definido como un acúmulo de más de 50 linfocitos por 4 mm² de tejido glandular salivar) es muy sugestivo de SS⁽²⁴⁾, no es absolutamente específico puesto que puede observarse también en ancianos sanos o pacientes con otras enfermedades⁽²⁵⁻²⁶⁾, si bien no se produce un aumento de infiltración linfocitaria durante el envejecimiento. Dado que en ancianos se puede apreciar la presencia de atrofia del parénquima y fibrosis, en ocasiones con linfocitos aislados dispersos, quizás estos hallazgos debieran constituir una exclusión como criterio diagnóstico. Merece la pena recordar que la *Sialoadenitis crónica* es un hallazgo frecuente en biopsias de glándulas salivares pero no

se asocia con el SS ni con estadios finales del mismo⁽²³⁾. Sin embargo, si se considera la presencia de colecciones focales o *Sialoadenitis Focal Linfocítica* la mayoría de los autores consideran que la biopsia es el método más específico para confirmar el diagnóstico de SS.

La biopsia más recomendada y utilizada para el diagnóstico es la de glándulas salivares menores, por su accesibilidad y las relativamente infrecuentes complicaciones de la misma, y se ha convertido en un procedimiento común para identificar la presencia de la *Sialoadenitis focal* característica. Habitualmente se realiza la extracción de las glándulas mediante una incisión en la mucosa labial inferior, recomendándose la toma de un mínimo de 4 glándulas⁽²⁶⁾. La clave diagnóstica, como se ha comentado, es la presencia de acúmulos focales de linfocitos, a menudo centrales dentro del lóbulo.

Se recomienda la estimación del grado de infiltración, con puntuación del número de *focus*^(24,27) y el cálculo de una puntuación media de las glándulas evaluadas⁽²⁸⁾ basada en el número de *focus*, en ausencia de atrofia o fibrosis.

La biopsia forma parte de todos los Criterios de clasificación, constituyendo en algunos un punto imprescindible para la clasificación de un paciente como SSP. En los criterios Europeos⁽²⁹⁾ y en los de Consenso Americano-Europeo⁽³⁰⁾ se requiere la objetivación de al menos 1 *focus*. La presencia de al menos 1 *focus* ofrece buena relación entre sensibilidad y especificidad (82,4% y 86,2% respectivamente)⁽³¹⁾. Otros métodos como la inmunohistología cuantitativa, o la evaluación de diferentes secciones separadas al menos 200 μ M, mejora la especificidad hasta el 94,4%, sin cambios en la sensibilidad.

Entre los factores que podrían predecir un resultado positivo de la biopsia, se ha detectado que el aumento de la concentraciones plasmáticas de IgG > 1482 mg/dl tiene alta especificidad (97%), pero baja sensibilidad (40%)⁽³²⁾.

Algunos estudios han encontrado relación entre el grado de infiltración linfocitaria con la presencia de queratoconjuntivitis y la positividad de los autoanticuerpos⁽³³⁻³⁴⁾. Los pacientes con mayor grado de infiltración presentan un inicio de la enfermedad más precoz y mayor número de manifestaciones extraglandulares⁽³⁵⁾. En cualquier caso, y en opinión de muchos autores, los hallazgos histopatológicos típicos continúan siendo lo más cercano al patrón oro de todas las pruebas disponibles en la actualidad para el estudio del SS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A. MANIFESTACIONES GLANDULARES EXOCRINAS

En la mayoría de los pacientes, los síntomas de hiposecreción glandular, xerostomía y xeroftalmia, son los más frecuentes, y por tanto la clave para llegar al diagnóstico del SS. Sin embargo, con frecuencia el paciente no refiere síntomas hasta que se le pregunta por ellos.

Afectación de las glándulas salivares

1. XEROSTOMÍA

Las glándulas salivales producen un volumen normal variable de 500 a 1000 ml diarios. El 90% se segrega en las glándula salivales mayores (parótida, submaxilar y sublingual) y el 10% restante en las menores (labiales, palatinas, glosopalatinas y linguales). El flujo salival (FS) basal o no estimulado depende principalmente de las glándulas submaxilares, sin embargo, el FS estimulado proviene en gran medida de las glándulas parótidas⁽³⁶⁻³⁷⁾.

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad en la boca. Aunque en sí misma no es una enfermedad puede alterar la calidad de vida, especialmente en población anciana. Sin embargo, puede ser el síntoma que oriente al clínico de la presencia del SS. En ocasiones no se manifiesta hasta que se ha perdido el 50% del volumen de saliva normal. Aparece cuando hay afectación multiglandular, pues la pérdida de una glándula por un tumor no la causa. La prevalencia de xerostomía en población general alcanza el 30%⁽³⁸⁻³⁹⁾, predomina en mujeres y aumenta con la edad⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾, sin embargo, en el SSP es con frecuencia el síntoma de presentación.

Las causas de xerostomía son múltiples. Las más importantes se señalan en la tabla 1. Además del SS, destacan por su frecuencia la involución senil (atrofia glandular senil), el uso de fármacos con acción xerogénica, radioterapia cervical y la infección por virus sialotropos.

- a) Síndrome de Sjögren. La xerostomía afecta al 90% de los pacientes con SSP⁽⁴⁵⁾. En el SS secundario, la frecuencia e intensidad suele ser menor. Del 50 al 100% de los pacientes con SSP presentan FS disminuidos, algunos de 0 ml⁽⁴⁶⁾.
- b) Virus sialotropos. Diversos virus sialotropos, como VHC⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾ y VIH, pueden provocar xerostomía y signos y síntomas superponibles a los del SSP, aunque con menor frecuencia de Anti-Ro y anti-La. En la actualidad la presencia de VHC es criterio de exclusión de SSP.

Tabla 1: **Causas de xerostomía**

- Fármacos
- Radioterapia cervical
- Síndrome de Sjögren
- Envejecimiento
- Miscelánea:
 - Deshidratación
 - Respiración bucal
 - Obstrucción nasal
 - Enfermedades psiquiátricas
 - Sarcoidosis
 - Amiloidosis
 - Diabetes mellitus
 - Hiperlipoproteinemia V
 - Gastritis atrófica
 - SIDA
 - Infección por VHC

Tabla 2: **Fármacos que producen xerostomía**

- Antihistamínicos
- Antidepresivos
- Antiparkinsonianos
- Antisicóticos
- Ansiolíticos
- Anorexígenos
- Diuréticos
- Clonidina
- Descongestivos
- Didanosina (DDI)

- c) Envejecimiento. En ancianos, la xerostomía con frecuencia se desarrolla por atrofia glandular, A diferencia del SS, la atrofia senil afecta de forma característica a las glándulas submaxilares y se suele obtener respuesta a la estimulación del FS con sialogogos, como la pilocarpina. En su aparición pueden intervenir mecanismos propios del envejecimiento, como la disminución del estímulo de los receptores periféricos. Sin embargo, la causa más frecuente en esta edad, es el uso de fármacos con acción xerogénica, presente en más del 50% de los ancianos⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾.
- d) Fármacos. Son numerosos los fármacos capaces de disminuir la secreción saliva (tabla 2)⁽⁵¹⁾. Los más frecuentes son: antihistamínicos, sedantes y antidepresivos, especialmente los tricíclicos, por su acción anticolinérgica. Las asociaciones entre ellos, frecuentes, pueden incrementar el efecto xerogénico.



Figura 1. **Hipertrofia parotídea bilateral, en paciente con síndrome de Sjögren primario**

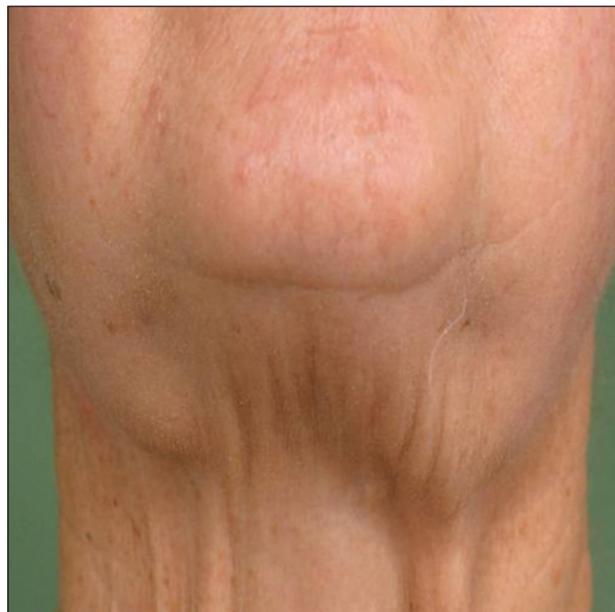


Figura 2. **Hipertrofia submaxilar bilateral, en paciente con síndrome de Sjögren primario**

Manifestaciones clínicas de la xerostomía

La xerostomía se hace presente con la sensación consciente de falta de saliva o de humedad bucal.

1) Síntomas: La xerostomía suele iniciarse de forma insidiosa. Según la intensidad, puede aparecer: halitosis y alteración del sabor de los alimentos; disestesias, ardor o quemazón bucal y labial; dificultad para hablar y para comer alimentos sólidos, que puede llevar a pérdida de peso; intolerancia para alimentos ácidos. Por precisar beber incluso por la noche, puede alterar el sueño y provocar nicturia. En casos graves el paciente lleva consigo una botella de agua, para alivio sintomático. Los pacientes con prótesis dentales presentan dificultades para su adaptación, con frecuentes sobreinfecciones y molestias.

2) Signos: En pacientes con SS, la xerostomía con frecuencia es grave y el FS obtenido incluso tras estímulo potente con Pilocarpina puede ser de 0 mL⁽⁵²⁾. Se debe inspeccionar la presencia de saliva en el suelo de la boca, alrededor del frenillo lingual, ya que su ausencia o disminución importante indica xerostomía grave. Las mucosas aparecen menos húmedas, enrojecidas y con pérdida de su brillo y la lengua puede estar depapilada y con fisuras.

Con la hiposecreción salival se pierde el efecto tampón de la saliva y se incrementa la aparición de Caries por predominio de flora cariogénica (*Streptococcus mutans*), que puede agravarse con la presencia frecuente de enfermedad periodontal. En estos pacientes la caries se presenta con rapidez, con un patrón característico; afectación de la zona cervical

de la pieza dentaria en zonas poco frecuentes como los incisivos⁽⁵¹⁾.

La hiposecreción salival conduce también al aumento de infecciones bucales, especialmente por *Candida albicans*⁽⁵³⁻⁵⁶⁾. En los pacientes con SS, la prevalencia de candidiasis oral alcanza el 70%. Se manifiesta con un cuadro clínico característico denominado Candidiasis eritematosa crónica: aparece en el 30% de los pacientes e indica hiposecreción grave y es la responsable de ardor y quemazón bucal, intolerancia a alimentos ácidos y picantes. La mucosa bucal se encuentra enrojecida, puede provocar atrofia papilar del dorso de la lengua y puede aparecer queilitis. Dado que la flora bucal de sujetos normales contiene *Candida albicans* en pequeña cantidad (25%) sin síntomas, para el diagnóstico de este proceso se precisa la presencia de síntomas y el crecimiento de colonias de *Candida albicans* en frotis oral en medio de Sabouraud.

El diagnóstico se confirma con la mejoría con antifúngicos. El factor más importante para la colonización oral por *Candida albicans* en los pacientes con SS y xerostomía es el resultado del FS basal y/o estimulado⁽⁵⁶⁾.

Hipertrofia o aumento de tamaño de las glándulas salivares

Ocurre en el 30-50% de los pacientes con SS. Es habitualmente firme, difusa y no se observa inflamación. Los cambios son más evidentes en las parótidas (Figura 1), pero también pueden afectarse las submandibulares (Figura 2). Puede ser episódico, con

Tabla 3: **Causas de aumento de tamaño de las glándulas salivales**

<p>Unilateral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección bacteriana • Sialoadenitis crónica • Obstrucción • Neoplasia <p>Bilateral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección vírica • Sdme Sjögren • Amiloidosis • Sarcoidosis • Hiperlipidemia • Alcoholismo/Cirrosis • Acromegalia • Anorexia
--

inflamación y posterior reducción a lo largo de pocas semanas, o crónico. Cuando la glándula está dura o tiene consistencia nodular hay que sospechar una neoplasia. Debe descartarse siempre la presencia de otras causas de hipertrofia glandular (tabla 3), mediante pruebas de imagen como ecografía, TAC, RNM e incluso sialografía.

Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de la afectación de las glándulas salivares se basa en la demostración objetiva de la hiposecreción, mediante la medición del flujo salival (sialometría). Para el diagnóstico diferencial de la xerostomía nos apoyaremos en pruebas que analizan tanto la función (gammagrafía salival, FS estimulado) como la estructura (biopsia) de las glándulas salivales.

1) Sialometría: Para la medición del FS, se utilizan diversos procedimientos, dependiendo que se recoja saliva de una o todas las glándulas (pluriglandular).

a) Estudio del flujo salival basal o no estimulado: En la población general el FS basal varía ampliamente. Se realiza por la mañana, entre las 9 y las 11 horas, durante 5-15 minutos según las técnicas y siempre tras 1 hora, al menos, sin estímulos; comer, beber, fumar o cepillado dental⁽⁵⁷⁾. Se puede obtener FS proveniente de una glándula mediante canalización de la misma o saliva completa pluriglandular, que es lo habitual en la práctica clínica. Para recolectar la saliva completa, se recoge el FS mediante la técnica de salivación: con el paciente sentado y tras una deglución previa, el paciente va depositan-

do en un recipiente graduado, la saliva que de forma espontánea le llega a la boca. En nuestro caso, utilizamos como recipiente una jeringa de material desechable de 5 ml, a la que se adapta en la porción inferior un tapón para evitar la pérdida de muestra y en la porción superior un cono realizado con material plástico. Se considera normal si el FS es >1,5 ml en 15 minutos⁽⁵⁷⁾.

b) Estudio del flujo salival estimulado: Aporta información de la capacidad de secreción de las glándulas salivales ante estímulos, es decir, la "reserva glandular". Tiene interés no sólo diagnóstico, también terapéutico, pues señala qué pacientes podrían beneficiarse del tratamiento sialogogo. Los métodos de recogida son los mismos que para el FS basal, tanto para una glándula como para saliva completa. Los estímulos principales son: 1) Gustativos: zumo de limón (0,1 ml/ácido cítrico). 2) Mecánicos: se suele utilizar goma de parafina, que se mastica, durante 2 a 5 minutos⁽⁵⁷⁾. 3) Farmacológicos: Algunos autores abogan por el uso de la pilocarpina, con acción sialogoga potente a partir de la primera hora tras su administración, persistiendo durante dos o tres horas. Primero se recoge el flujo basal, se administran 5 mg vía oral y se repite el flujo salival una hora después. Consideramos normal un FS estimulado >1,5 ml en 15 minutos. Los efectos secundarios son escasos (11%), leves y autolimitados, como sudoración o náuseas⁽⁵⁸⁾. Debería evitarse su uso en cardiopatas y asmáticos. No obstante, se aconseja disponer de atropina (subcutánea o intravenosa), para complicaciones graves.

Las ventajas de utilizar pilocarpina en la prueba de flujo salival estimulado (prueba de pilocarpina) son múltiples⁽⁵⁸⁾:

- Valora la gravedad de la xerostomía ya que evalúa la reserva funcional glandular.
- Indica qué pacientes se beneficiarán del tratamiento y la dosis tolerada sin complicaciones.
- Puede utilizarse para el control de la respuesta del tratamiento a lo largo del tiempo.
- Puede servir de referencia para el uso de otras sustancias sialogogas.
- Es una prueba sencilla que se puede realizar en la consulta.

2) Gammagrafía salival: La gammagrafía de glándulas salivales con Tecnecio 99m (^{99m}Tc) es un procedimiento muy sensible, para el estudio de la función de las glándulas salivales. La información

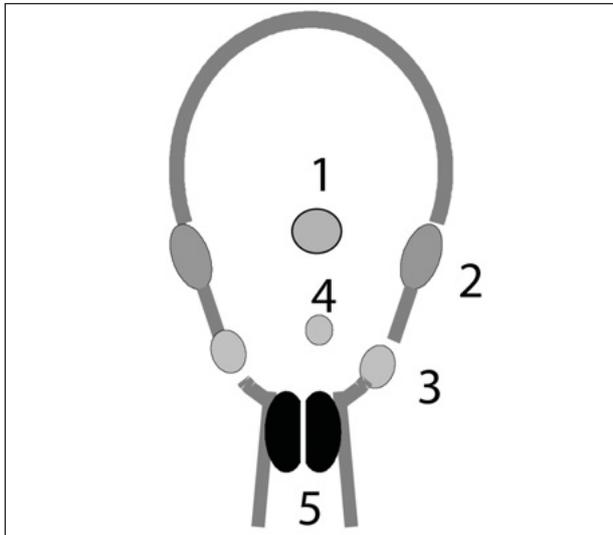


Figura 3. **Identificación de la anatomía en una gammagrafía salival normal, con detalles de captación de;** (1) mucosa nasal, (2) glándulas parótidas, (3) glándulas submaxilares, (4) captación correspondiente a mucosa bucal y (5) glándula tiroides

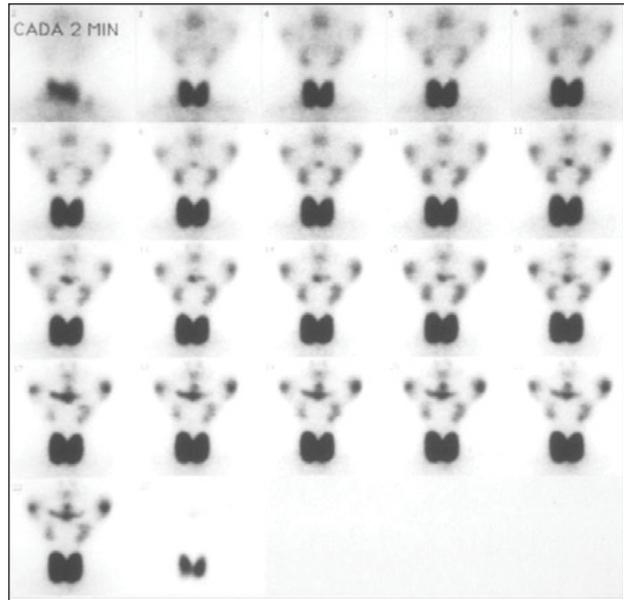


Figura 4. **Gammagrafía normal, grado I. Se aprecia una dinámica normal tanto en la captación como en la excreción**

dinámica que aporta es mayor que la anatómica. Las células de los conductos intralobulares de las glándulas salivales tienen la capacidad de concentrar aniones del tipo ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$, permitiendo la visualización de la glándula. Sólo la glándula parótida y submandibular son capaces de concentrar el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de forma suficiente, que permite su visualización. Durante la prueba se obtienen imágenes "calientes" (figura 3), correspondientes a actividad en las glándulas salivales y también a nivel de tiroides, mucosas bucal y nasal⁽⁵⁹⁾.

a) Técnica: Se realiza en ayunas, para evitar el estímulo de la masticación. No se suprime la captación tiroidea con yodo, ya que se suele comparar con la captación de las glándulas salivales y puede informar de patología tiroidea, frecuente en pacientes con SS. Se administran 10 milicurios (mCi) intravenosa de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertecnato y se obtienen imágenes que valoran la vascularización y la capacidad para concentrar el trazador.

b) Estudio normal: Se desarrolla en tres fases⁽⁶⁰⁾:

1. Fase de aflujo vascular. Revela un flujo bilateral y simétrico a las glándulas salivales.
2. Fase de concentración. Se produce marcado aumento de actividad, gradual y simétrico, en las glándulas parotídeas y submandibulares, durante los primeros 5-15 minutos.
3. Fase secretora. En los minutos 15 a 30 postinyección, la actividad intraglandular disminuye tanto a nivel parotídeo como sub-

mandibular y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ se transporta a la saliva, apareciendo y aumentando la actividad en boca. A los 60 minutos, la actividad en boca es mayor que en las glándulas. Tras estímulo con limón, el vaciamiento de la glándula parótida es mucho más rápido que en la glándula submandibular y aparece captación en boca (Figura 4).

c) Estudio patológico. La alteración de la gammagrafía salival por hipofunción glandular quedó definida en 1971 por Schall⁽⁶¹⁾. Lo dividió en cuatro grados:

1. Grado I (normal). Rápida captación del trazador por las glándulas salivales en los primeros 10 minutos, con concentración progresiva y excreción a la cavidad oral a los 20-30 minutos. Al final de la prueba la actividad en boca es mayor que en las glándulas salivales (Figura 4).
2. Grado II (leve). La dinámica puede ser normal, pero con disminución en la concentración del trazador; o una captación normal con enlentecimiento en la secuencia de la prueba. Al final, la actividad en boca es inferior al normal e igual que en las glándulas salivales (Figura 5).
3. Grado III (moderado). Existe marcado enlentecimiento con disminución tanto de la concentración como de la excreción del trazador. No se observa actividad en boca al final de la prueba (Figura 6).

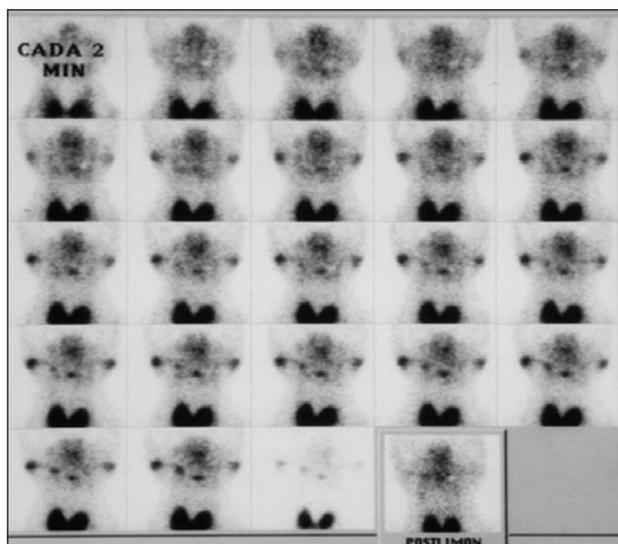


Figura 5. **Gammagrafía salival con afección leve o grado II. Se observa una adecuada captación glandular con enlentecimiento de la excreción**

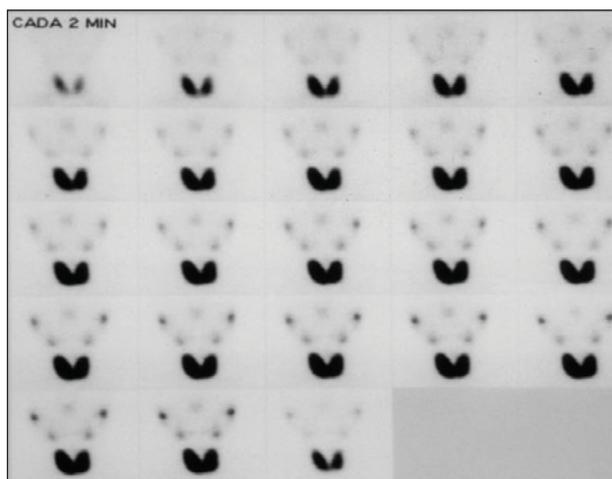


Figura 6. **Gammagrafía salival con afección moderada o grado III. Existe marcado enlentecimiento tanto de la concentración como de la excreción del trazador. No se observa actividad en boca al final de la prueba**

4. Grado IV (grave). Se comprueba ausencia de actividad glandular a lo largo de la prueba (Figura 7).

d) Indicaciones de la gammagrafía salival. Es una técnica con alta sensibilidad, pero escasa especificidad. La ventaja principal es la visualización dinámica (captación, excreción) de la función y de la reserva glandular. Su utilidad es escasa para detección y caracterización de masas intra y periglandulares, superada por técnicas de imagen como la ecografía, TAC o RM. Las indicaciones principales son⁽⁶²⁾:

1. Estudio de pacientes con xerostomía. El resultado patológico de esta prueba es uno de los criterios diagnósticos para el SS (grados III o IV). Podría también ser útil si el paciente no colabora o no realiza correctamente la prueba de FS basal. Diversos estudios demuestran buena relación entre el resultado de la gammagrafía salival y el FS basal y estimulado⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾. En un estudio reciente en 117 pacientes con xerostomía, el 70% con SSP, al comparar el resultado de la gammagrafía salival (patrón de referencia funcional) con las pruebas de flujo salival basal y estimulado con pilocarpina, se obtuvieron los siguientes resultados^(58,63-64):

- El FS basal normal, se correlacionó con un grado I (normal) o II (disfunción leve), en la gammagrafía salival.

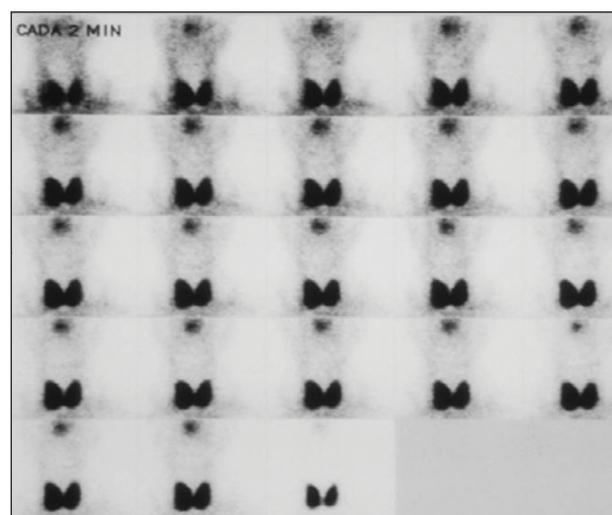


Figura 7. **Gammagrafía con afección grave o grado IV. No se aprecia actividad glandular a lo largo del estudio**

Sin embargo, el FS basal disminuido no permitió discriminar entre un resultado de la gammagrafía salival normal (grado I) ó patológico (grados II, III, IV).

- Los pacientes con FS basal disminuido que no respondían a Pilocarpina, presentaban afectación avanzada (grados III y IV) en la gammagrafía salival.

Los resultados de este estudio, indican que el FS basal, es una herramienta útil para objetivar la xerostomía. Puesto que el FS estimulado con Pilocarpina, correla-

ciona con la gammagrafía salival, se podría evitar en muchas ocasiones la realización de la misma.

2. Otras indicaciones:

- Anomalías del desarrollo glandular: En agenesia o aplasia glandular.
- Procesos glandulares obstructivos: Presenta un patrón característico: captación normal y retraso o incluso ausencia de la eliminación.
- Fístulas y lesiones traumáticas: Evitaría la realización de sialografías.
- Comprobación postcirugía: Entre otros, sería útil en la comprobación de la extirpación total glandular en el manejo terapéutico tumoral.

3) Biopsia de glándulas salivares. Es una técnica que per se no demuestra la presencia de xerostomía. Sin embargo, en el estudio de pacientes con xerostomía, la biopsia de glándulas salivares, como se ha comentado previamente en el apartado de histología, se considera de importancia diagnóstica, puesto que puede diferenciar la involución glandular por la edad de patologías que infiltran las glándulas salivales como el SS, la sarcoidosis e incluso tumores como el linfoma. Las indicaciones para realizar una biopsia de glándulas salivares menores dependen de la población de pacientes y de la disponibilidad de personal experto en su realización e interpretación, pero éstas podrían incluir: la confirmación de un diagnóstico de sospecha de SS, especialmente cuando existen manifestaciones sistémicas o extraglandulares, así como para la exclusión y el diagnóstico diferencial de otras patologías que cursan con xerostomía y/o hipertrofia glandular.

El hallazgo de infiltración característica constituye uno de los criterios “mayores”, junto con la presencia de autoanticuerpos Ro/SSA y/o La/SSB, para la clasificación de SSP, puesto que los otros criterios, relacionados con la presencia de sequedad subjetiva o la positividad de pruebas destinadas a evidenciar el déficit funcional glandular son menos específicos y podrían estar presentes en otras patologías. Por tanto, la histología, junto con los autoanticuerpos característicos, constituyen los hallazgos que mejor diferencian a los pacientes con síndrome seco de otras causas de aquellos con una enfermedad autoinmune sistémica primaria y la presencia de al menos uno de ambos, es requerida en la actualidad

por los más recientes criterios de clasificación⁽²⁹⁻³⁰⁾.

4) Otros métodos. La sialografía puede ser útil para la patología obstructiva glandular, La ecografía, TAC y RM de las glándulas salivales, son de elección para el estudio de masas glandulares.

5) Actitud ante un paciente con xerostomía. En primer lugar, se debe valorar si el paciente recibe fármacos con acción xerogénica y evaluar problemas locales. Posteriormente, una vez descartado, si el sujeto continúa con síntomas, se aconseja realizar un FS no estimulado, con dos situaciones posibles⁽⁵⁸⁾:

- Flujo salival basal normal ($>1,5$ mL). Se debería repetir el FS y si es normal y mayor de 2 ml, se recomienda vigilar al paciente e insistir en la posible toma de fármacos. Si el paciente mantiene un FS basal entre 1,6 a 2 ml, se podría solicitar una *gammagrafía salival*:
 - Si la gammagrafía salival es normal (grado I) o leve (grado II), es menos probable que se trate de un SS.
 - Aunque poco probable, si el grado de la gammagrafía salival fuera avanzado (III o IV), se debe descartar el SS (afectación ocular, anticuerpos, biopsia labial, datos clínicos de enfermedad sistémica).
- Flujo salival basal disminuido ($<1,5$ mL). En este caso la posibilidad de SS, sobre todo en menores de 60 años, es alta. En primer lugar analizaremos el *flujo salival estimulado con pilocarpina*. Si el FS estimulado es patológico ($<1,5$ mL), se debe buscar un SS. Si el FS es normal ($>1,5$ mL), no descarta la existencia del SS, pero se deben tener en cuenta: edad, diabetes mellitus, fármacos o escasa colaboración del paciente en la prueba. En el estudio del SS en estos pacientes, si los anticuerpos anti-Ro y/o anti-La son negativos, estaría indicada la biopsia labial para llegar al diagnóstico.

2. XEROFTALMIA

La prevalencia de sequedad ocular o xeroftalmia alcanza al 15% de la población general, si bien menos del 30% tienen SS. Afecta a cerca del 90% de los pacientes con SS⁽⁶⁵⁾. Con frecuencia es el síntoma de debut, asociado o no a xerostomía. Se caracteriza por disminución de la cantidad de producción acuosa lacrimal, manteniendo en muchos casos la producción lipídica y mucinosa de las lágrimas.

Causas

Las causas principales de xeroftalmia, además del SS, son la atrofia glandular senil o el uso de fármacos con acción xerogénica. En los últimos años han aumentado los casos derivados de actividades que precisan nuestra atención, que provocan fatiga ocular o disminución del parpadeo, como exposición prolongada a la televisión o al ordenador.

Manifestaciones clínicas

1) Síntomas. El síntoma principal es la sensación de picor, quemazón, cuerpo extraño o de arenilla ocular que empeora con el parpadeo y mejora con lágrimas artificiales. A diferencia de la blefaritis empeora durante el día, por efecto de la evaporación, irritantes ambientales como el viento, aire acondicionado o el humo. A destacar la intolerancia a las lentes de contacto.

2) Signos. Según la intensidad del cuadro, se apreciará hiperemia ocular, pérdida del brillo conjuntival, dolor ocular y fotofobia. En pacientes con sequedad importante se aprecian secreciones espesas o filamentosas de mucina, dado que no se puede diluir por el déficit acuoso lacrimal, provocando visión borrosa. A diferencia de las infecciones, en el ojo seco la secreción es blanquecina, escasa y localizada en el ángulo interno ocular.

Evaluación diagnóstica

1) Pruebas cuantitativas de hiposecreción lagrimal. Se utilizan como pruebas iniciales ante la sospecha de hiposecreción ocular⁽⁵⁷⁾.

- a) Menisco interno lagrimal. Útil como exploración inicial de la superficie ocular, en pacientes con sospecha de ojo seco. Indica la presencia de hiposecreción. Para su correcta realización se precisa lámpara de hendidura e incluso fluoresceína.
- b) Prueba de Schirmer. Es la más usada para medir la hiposecreción lagrimal. Se realiza mediante la valoración de la capacidad para humedecer una tira de papel de 35 mm de longitud y 5 mm de ancho. Sin aplicar anestésico, con un papel de filtro estéril (existen tiras comercializadas, por ejemplo Tear test strips®, Clement Clarke International Ltd, UK), con el paciente sentado, mirando hacia arriba y separando suavemente el párpado inferior hacia abajo, se coloca la tira de papel, por la parte final redondeada doblada en ángulo recto, en el tercio externo del borde libre del párpado inferior, en contacto con la conjuntiva tarsal. Se considera patológico si es <5 mm en 5 minutos. La sensibilidad y la espe-

cificidad es del 77% y 72% respectivamente. Por su rapidez, facilidad y ausencia de complicaciones importantes se puede realizar en cualquier ámbito clínico. Es una de las valoraciones incluidas en los criterios de clasificación Europeos⁽²⁹⁾ y del grupo de Consenso Americano-Europeo⁽³⁰⁾.

2) Pruebas cualitativas de hiposecreción lagrimal con colorantes. Se utilizan diversos colorantes que tiñen las zonas de epitelio corneal dañadas⁽⁵⁷⁾. Para su correcta interpretación se debe explorar con lámpara de hendidura. Los más usados son Rosa de Bengala, Fluoresceína y Verde de lisamina. Todos son irritantes oculares, por lo que se aconseja irrigar con suero fisiológico.

Es un índice de la gravedad de la lesión ocular. Se aplica una gota del colorante en el fórnix conjuntival inferior que tiñe al epitelio corneal y conjuntival, evidenciando las zonas de queratitis punctata o filamentosas características de la queratoconjuntivitis seca. Con lámpara de hendidura se evalúan las zonas externa, central e interna de cada ojo.

La puntuación de Bijsterveld establece los siguientes valores en función del grado de tinción: 0: no se tiñe, 1: algunos puntos dispersos, 2: puntos agrupados y 3: se observan manchas y no puntos. Se considera patológico un resultado >4 en cada ojo. La puntuación máxima posible es 18. Esta evaluación es la más específica (81,7%) y tiene además una concordancia suficiente con el test de Schirmer^(31,57).

3) Otras pruebas. El Tiempo de rotura de la película lacrimal (break-up time -BUT-) se considera menos reproducible y tiene menor concordancia con los otros. Es patológico cuando es inferior a 10 segundos en ambos ojos

La medición de la osmolaridad o niveles lagrimales de lisozima, lactoferrina o β 2-microglobulina, no son de utilidad en la práctica clínica.

Otras mucosas

Sequedad nasal

Se presenta en el 30% de los pacientes con SS. Pueden aparecer costras nasales, en ocasiones provoca epistaxis y hasta alterar el olfato. Se debe tener en cuenta en pacientes con SS, pues puede incrementar la xerostomía al dormir con la boca abierta.

Sequedad cutánea

La sequedad cutánea o xerosis aparece en el 30-60% de los pacientes con SS, Se relaciona con la hiposecreción de las glándulas sudoríparas⁽⁶⁶⁾.

Tabla 4: **Prevalencia de manifestaciones glandulares, extraglandulares y autoanticuerpos**⁽⁶⁹⁾

	N: 2010 (%)
• Mujer:	93
• Edad al inicio:	53
• Xerostomía:	96
• Xeroftalmia:	96
• Parotidomegalia:	27
• Gammagrafía salival alterada:	76
• Biopsia labial positiva:	79
• Artralgia:	48
• Fenómeno Raynaud:	18
• Artritis:	15
• Afectación pulmonar:	11
• Neuropatía periférica:	11
• Vasculitis:	9
• Afectación renal:	5
• Afectación SNC:	2
• Pancreatitis:	0,5
• ANA:	85
• Anti-Ro:	52
• Factor reumatoide:	48
• Anti-La:	34
• Crioglobulinas:	10
• C3, C4 bajo:	9

Puede causar prurito y en ocasiones lesiones por rascado.

Sequedad genital

La presencia de sequedad vaginal es multifactorial⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾. Puede provocar dispareunia y aumento de infecciones locales. Su intensidad no se relaciona con el grado de xeroftalmia o de xerostomía. No se debe olvidar en estas pacientes la zona vulvar que puede provocar síntomas que acompañan a los vaginales.

B. MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES/ NO EXOCRINAS

Manifestaciones extraglandulares

En general, el 70% de los pacientes con sospecha de SSP, son derivados para evaluación a las consultas de reumatología por la presencia de síntomas de sequedad de mucosas (xerostomía, xeroftalmia, etc), en un 20% por presentar anticuerpos y solo alrededor del 10% por alguna afección extraglandular.

Las manifestaciones extraglandulares son diversas y varían según las series utilizadas. En

ocasiones pueden ser la forma de presentación de la enfermedad o detectarse antes que las manifestaciones glandulares típicas y retrasar el diagnóstico del propio SSP. La serie española publicada por Ramos-Casal y cols⁽⁶⁹⁾, que incluye a 1010 pacientes con SSP, es hasta la fecha la más amplia. Otras series internacionales incluyen menos pacientes y muestran discretas diferencias dependiendo de los criterios utilizados⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾. A lo largo de la evolución de la enfermedad, pueden aparecer hasta en el 50% de los pacientes con SSP, por la presencia de artralgias. Sin embargo, al excluir este síntoma, la prevalencia de manifestaciones extraglandulares alcanzaría al 20% de los pacientes (tabla 4).

Musculoesquelético

Las artralgias son la manifestación extraglandular más frecuente, afectando al 48% de los pacientes⁽⁶⁹⁾. La artritis, habitualmente oligoarticular e intermitente, afecta con mayor frecuencia a manos y rodillas, se detecta en el 15%. Aunque puede provocar deformidad articular tipo Jaccoud, a diferencia de la artritis reumatoide no provoca erosiones. El factor reumatoide está presente entre el 50% al 75% de los casos^(69,72). Sin embargo, los anti-péptidos cíclicos citrulinados se detectan en menos del 10% de los pacientes⁽⁷³⁾. Alrededor de un 15 % de los enfermos con SSP reúnen criterios de fibromialgia⁽⁷⁴⁻⁷⁵⁾. En raras ocasiones se detecta la presencia de miopatía, con debilidad muscular proximal y discreta elevación de las enzimas musculares.

El tratamiento sintomático con AINE puede ser útil. En los pacientes con artritis se aconseja probar la hidroxiclороquina y si no hay respuesta valorar la introducción de metotrexato en monoterapia o asociado a hidroxiclороquina. Algunos autores plantean el uso prolongado de hidroxiclороquina en los pacientes con SSP, dado que interfiere en el reconocimiento de antígenos e inhiben el interferón gamma⁽⁷⁶⁾ y en un estudio controlado con placebo disminuyó de forma significativa la VSG y la hipergammaglobulinemia IgG e IgM⁽⁷⁷⁻⁷⁸⁾, aunque se desconoce en la actualidad si esta pauta puede disminuir la aparición de otras manifestaciones de la enfermedad.

Fenómeno de Raynaud

El fenómeno de Raynaud se detecta en el 18% de los pacientes con SSP⁽⁶⁹⁾. En cerca de la mitad de los casos incluso precede al diagnóstico. Se asocia de forma significativa a la presencia de síntomas articu-

Tabla 5: **Afectación pulmonar en el SSP**

1. Vía aérea:

- Sequedad vías aéreas
- Bronquitis/Bronquiolitis

2. Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)

- Neumonía Intersticial Linfocítica
- Neumonía Intersticial No-Específica
- Neumonía Intersticial Usual

3. Enfermedad Linfoproliferativa:

- Infiltración Linfocítica Folicular: Bronquial/Bronquiolar
- Pseudolinfoma/Linfoma
- Amiloidosis

lares, vasculitis cutánea, ANA, anti-Ro y anti-La⁽⁷⁹⁾. A diferencia de la esclerodermia, no se acompaña de úlceras ni cambios tróficos significativos, aunque sí podría acompañarse de calcinosis. Aunque es infrecuente la aparición de complicaciones isquémicas graves, su presencia suele estar relacionada con vasculitis con crioglobulinas. El tratamiento suele ser sintomático con fármacos vasodilatadores dependiendo de la intensidad de la clínica.

Tiroides

La afectación tiroidea es frecuente en los pacientes con SSP. Se atribuye a que tanto las glándulas salivales como la glándula tiroidea comparten características histológicas y antigénicas. Aunque en algunas series se detectan alteraciones tiroideas hasta en el 70% de los pacientes con SSP, en un estudio de casos y controles bien diseñado, la afectación tiroidea fue del 36% y no se observaron diferencias tanto en las alteraciones tiroideas inmunológicas (20%) como en las no inmunológicas (16%)⁽⁸⁰⁾. Entre los pacientes con SSP, la enfermedad tiroidea solo se relacionó de forma significativa con la presencia de anticuerpos antiroideos antiroglobulina y peroxidasa. Suele ser clínicamente silente y aparecer como hipotiroidismo subclínico.

Vasculitis cutánea

La vasculitis cutánea aparece en el 10% de los pacientes con SSP⁽⁶⁹⁾. La vasculitis leucocitoclástica de pequeño vaso es el patrón histológico más frecuente (95%). Suele presentarse en la mayoría como púrpura palpable no asociado a crioglobulinas y con menor frecuencia asociado a vasculitis crioglobulinémica y a vasculitis urticarial. Suelen ser pacientes con gran expresión clínica sistémica y presencia de

otras manifestaciones extraglandulares de la enfermedad. Se relaciona de forma significativa con artritis, neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis, ANA, factor reumatoide, anti-Ro, aumento de hospitalización e incremento de la mortalidad^(69,81). La presencia de vasculitis, crioglobulinas y C4 bajo se consideran factores de mal pronóstico entre los pacientes con SSP, asociándose a la presencia de manifestaciones extraglandulares y aumento de la mortalidad^(72,81).

En pacientes con afectación leve o exclusivamente cutánea se puede mantener actitud expectante. Ante el deterioro clínico, presencia de crioglobulinas o de otras manifestaciones extraglandulares de la enfermedad, se deben de utilizar corticoides, con frecuencia asociados a inmunosupresores. En casos refractarios el rituximab es una opción a considerar^(78, 82).

Pulmonar

La afectación pulmonar se detecta en el 11% de los pacientes⁽⁶⁹⁾, diferenciando: la vía aérea, el parénquima pulmonar y la vascularización (tabla 5).

1) Vía aérea. Se refiere a la afectación del epitelio glandular de la mucosa de la vía aérea, por lo que se manifiesta por sequedad nasal, faríngea, laríngea, traqueal y bronquial. Es frecuente su afectación en estos pacientes. Se manifiesta clínicamente con tos, habitualmente poco productiva, por lo que puede confundirse con cuadros de rinitis alérgica o de bronquitis. La exploración, incluso con laringoscopia, suele ser poco expresiva o normal en la mayoría de los casos.

El manejo terapéutico se basa en los tres pilares de la sequedad glandular: 1) Prevenir: uso de humidificadores, evitar ambientes secos; 2) Sustituir: con hidratación abundante y espray nasal (agua de mar esterilizada) y bucal (saliva artificial); 3) Estimular: en estos casos se puede probar con N-acetil cisteína oral.

2) Parénquima pulmonar. La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con diversas formas histológicas es la afectación más frecuente. Con mucha menor frecuencia puede desarrollar amiloidosis y linfoma.

3) Enfermedad pulmonar intersticial. La EPI puede ser la forma de presentación de la enfermedad, sin olvidar que el 20% de la EPI idiopática, está relacionada con la presencia de una colagenopatía, siendo el SSP el 8%-10%⁽⁸³⁾. Se considera que el pronóstico de la EPI es mejor si está en relación a una colagenopatía⁽⁸⁴⁾. Estudios observacionales prospectivos indican que la aparición de la EPI en

los pacientes con SSP suele ser precoz, en los primeros 4 años de la enfermedad⁽⁸⁵⁾. En comparación con los pacientes con SS secundario, en los pacientes con SSP la EPI es más frecuente, aunque suele ser de menor gravedad. La presencia de derrame pleural es raro en los pacientes con SSP y debe hacer sospechar la existencia de linfoma.

La presencia de algunos factores han demostrado una alta especificidad para el desarrollo de EPI, señalando un perfil de paciente en el que habría que investigar la presencia de esta afección⁽⁸⁶⁾: hiper-gammaglobulinemia (94%), linfopenia (93%), anti-Ro (86%), anti-La (93%), factor reumatoide (80%), descenso de la capacidad vital forzada (87%) o del volumen expiratorio en el primer segundo (92%, llegando al 100% en no fumadores) o el fenómeno de Raynaud (75%). Por otra parte, se ha demostrado de forma significativa que la edad, el sexo varón y el tabaquismo, son factores de riesgo para el desarrollo de EPI en pacientes con SSP⁽⁸⁶⁾.

En la evaluación de pacientes con sospecha de EPI, se debe conocer el valor de las pruebas complementarias de uso habitual.

- a) Radiología de tórax. Suele ser el primer paso, pero presenta mala correlación clínica-histológica y puede ser normal o no detectarse alteraciones cuando ya el paciente las presenta en el TAC de alta resolución (TACAR) pulmonar. De hecho, en el estudio de Uffmann⁽⁸⁷⁾, el 65% de los pacientes asintomáticos y con radiografía normal, presentaban alteraciones en el TACAR pulmonar. En otro estudio⁽⁸⁸⁾, realizado en 59 pacientes con SSP, en el que el intervalo entre la radiografía y el TACAR era menor de 3 meses, el 50% de los pacientes presentaban alteraciones en el TACAR frente al 20% de las radiografías de tórax.
- b) Pruebas funcionales respiratorias. Suelen estar alteradas en estos pacientes. El patrón obstructivo indica afectación de la vía aérea y el patrón restrictivo afectación del parénquima pulmonar. Sin embargo, en muchas ocasiones podemos encontrar alteraciones mixtas. En el 20% de los pacientes asintomáticos con pruebas funcionales respiratorias normales se detectan alteraciones de EPI en el TACAR pulmonar⁽⁸⁷⁾.
- c) Lavado bronquioalveolar. En los pacientes con SSP, predomina la presencia de linfocitos CD4 en el lavado bronquioalveolar, incluso de forma subclínica en el 50% de los casos. Se suele realizar en la evaluación de los pacientes con patrón intersticial y es de ayuda para el diagnóstico diferencial para descartar la presencia de neoplasias o infección. Algunos autores aconsejan realizarlo pre-

viamente al tratamiento inmunosupresor intenso como la ciclofosfamida. La presencia de linfocitosis mayor del 15% (alveolitis de alto grado) se le relaciona con la presencia de sintomatología (tos, disnea), alteración de la difusión pulmonar (DLCO) y peor pronóstico a largo plazo. En un estudio realizado en pacientes con una media de seguimiento de 12 años⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾, solo los pacientes con linfocitosis basal mayor del 15%, precisaron durante la evolución tratamiento con corticoides (5 de 12 pacientes versus 0 de 10 pacientes; $p < 0,05$) o hubo mortalidad (6 de 12 pacientes versus 0 de 10 pacientes; $p < 0,01$). Sin embargo, no hubo diferencias en la evolución a EPI.

Las formas histológicas principales de la EPI en los pacientes con SSP son:

- a) Neumopatía intersticial no específica. Es la forma más frecuente de EPI, con una prevalencia del 60%. Presenta un buen pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 83%. Existe buena correlación entre el resultado del TACAR pulmonar y el resultado histológico, con un valor predictivo positivo del 94%, que evita en muchas ocasiones la realización de una biopsia pulmonar⁽⁹¹⁻⁹²⁾. Se presenta con imágenes reticulares basales en vidrio deslustrado⁽⁹³⁾.
- b) Neumopatía intersticial usual. La prevalencia alcanza al 6% de los casos. Cursa de forma insidiosa con tos y disnea progresiva y no suele acompañarse de síntomas sistémicos. En el TACAR predomina la fibrosis con áreas en panal, con especificidad que alcanza el 80%-90%⁽⁹³⁾. En el lavado broncoalveolar, aunque la celularidad puede ser normal, predominan los neutrófilos con o sin eosinofilia.
- c) Neumopatía intersticial linfocítica. Es una proliferación bronquial linfoide benigna. Su prevalencia es del 1%. Aunque responde a corticoides, su pronóstico es peor, con una mortalidad a los 5 años del 50% de los pacientes. Se estima que el 5% evoluciona a linfoma^(84,91-92).

El tratamiento inicial de la EPI en los pacientes con SSP se basa en el uso de prednisona, a dosis de 1-2 mg/kg/día, entre 1 a 2 meses para posteriormente reevaluar con controles de TACAR y pruebas respiratorias, especialmente de difusión o DLCO. Si ha habido respuesta se puede iniciar una pauta descendente con controles clínicos. Si no ha habido respuesta clínica (progresión en el TACAR o disminución mayor del 10% en DLCO), se aconseja introducir tratamiento inmunosupresor, inicialmente ciclofosfamida en bolus como inductor de la remisión⁽⁹⁴⁾, con una pauta mensual similar al realizado

en otras colagenopatías, para posteriormente continuar con azatioprina de mantenimiento⁽⁹⁵⁾). Se han descrito casos con buena respuesta a rituximab, especialmente en pacientes con otras manifestaciones extraglandulares del SSP⁽⁹⁶⁾.

4) Pseudolinfoma y linfoma. El pseudolinfoma es un verdadero linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado, de células B, tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)⁽⁹⁷⁾. Aunque es el 1% de todos los LNH, a nivel pulmonar es el tumor más frecuente (65%). Con frecuencia provoca escasa sintomatología y suele ser un hallazgo radiológico casual. En el TACAR se puede apreciar la presencia de nódulos o consolidación uni/bilateral. El diagnóstico se realiza mediante biopsia pulmonar. El tratamiento se basa en la cirugía combinado a quimioterapia asociada o no a radioterapia⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾. El uso de rituximab parece atractivo y podría plantearse como tratamiento combinado a otras terapias en algunos pacientes.

5) Hipertensión pulmonar. Es una complicación rara en los pacientes con SSp. Suele presentarse asociado a la presencia de fenómeno de Raynaud y EPI. Se aconseja iniciar el tratamiento con inmunosupresores y si no hay respuesta asociar vasodilatadores como el bosentán⁽¹⁰⁰⁾.

Sistema nervioso

Aunque la prevalencia varía según las series, la afectación del sistema nervioso (SN) periférico alcanza al 11% de los pacientes y a nivel del SN, al 2% (3). En este caso, la aparición de síntomas neurológicos suele preceder en el 40-80% de los casos al diagnóstico del SSP⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾.

El espectro de la afectación del SN en el SSP es amplio (tabla 6):

1) Manifestaciones neuropsiquiátricas. Son frecuentes. La prevalencia de depresión es del 30% y la fatiga profunda alcanza al 65% de los pacientes. Sin embargo, casos de demencia son raros⁽¹⁰²⁾.

2) SN Periférico. Se suelen acompañar de otras manifestaciones extraglandulares del SSP (especialmente vasculitis cutánea) y de presencia de alteraciones analíticas como hipergammaglobulinemia, linfopenia y crioglobulinas⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾.

La clínica principal es el dolor de tipo neuropático. Se pueden presentar como neuropatía sensitivomotora, neuropatía sensitiva pura no axonal (exclusiva del SSP) e incluso como vasculitis en forma de mononeuritis múltiple y neuropatías de pares craneales⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾.

3) SN Central. Con menor frecuencia aparecen cuadros en el SN central, como mielitis transver-

Tabla 6: **Afectación neurológica en el SSP**

1. Manifestaciones Psiquiátricas

- Depresión (30%)
- Fatiga: (65%)

2. SN Central (2%)

- Déficits focales
- Mielitis transversa
- Vasculitis cerebral

3. SN Periférico (11%)

- Neuropatía sensitivomotora
- Neuropatía sensitiva pura no axonal (exclusiva SSp)
- Mononeuritis múltiple
- Neuropatías pares craneales

sa, neuromielitis óptica, déficits focales similares a los que aparecen en el LES y en raras ocasiones vasculitis cerebral. Además se pueden detectar en la resonancia magnética cerebral, imágenes hiperintensas en la sustancia blanca cerebral habitualmente múltiples, redondeadas y de pequeño tamaño, que aparecen en la esclerosis múltiple^(101,102,104-105). En los pacientes con SSP con frecuencia se pueden detectar estas imágenes inespecíficas en sujetos asintomáticos de significado incierto, puesto que pueden detectarse en pacientes con hipertensión arterial, migraña, depresión e incluso con la edad⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾.

Aunque el SSP puede coincidir con la esclerosis múltiple en menos del 3%, en ocasiones, puede ser difícil diferenciarlas. Ambas enfermedades predominan en mujeres de mediana edad, presentan bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo e incluso presentan imágenes en sustancia blanca cerebral por resonancia magnética. Sin embargo, la presencia de sintomatología glandular (xerostomía, xeroftalmia, etc), manifestaciones sistémicas (vasculitis cutánea, pulmonar, etc) o la detección de anticuerpos como anti-Ro o anti-La, señalan al SSP como diagnóstico⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾.

No existe un tratamiento estandarizado en la afectación del SN en los pacientes con SSP. Sin embargo, algunos aspectos pueden ser de interés^(78,101,103-104).

1) Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular, especialmente la hipertensión arterial.

2) En los pacientes asintomáticos, con lesiones en la sustancia blanca detectados por resonancia magnética se aconseja control evolutivo.

3) En caso de progresión clínica o datos de actividad (déficit focal, mielitis transversa, encefalopatía), corticoides asociados a inmunosupresores, especialmente ciclofosfamida.

4) En casos refractarios, se plantea el uso de inmunoglobulinas, plasmaféresis y rituximab.

Según la afectación del SN, algunos fármacos han demostrado mayor eficacia^(101,103-104):

- Corticoides: escasa eficacia en neuropatía axonal y no axonal.
- Ciclofosfamida en bolus iv: de elección en mononeuritis múltiple, mielitis transversa.
- Inmunoglobulinas: se plantea en la neuropatía sensitiva y es especialmente eficaz en casos de radiculoneuropatía (100%).
- Plasmaféresis: algunos casos de mielitis aguda y extensa.
- Rituximab: debe de plantearse en casos de neuromielitis óptica y de afectación del SN central desmielinizante.

Renal

La afectación renal aparece en el 5% de los pacientes, habitualmente de forma silente. La infiltración linfocitaria puede afectar al glomérulo provocando glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa. Sin embargo, con mayor frecuencia puede provocar nefritis intersticial, afectando a los túbulos, provocando acidosis tubular, con imposibilidad para acidificar la orina, no disminuyendo el ph urinario por debajo de 6 a pesar de la presencia de acidosis metabólica⁽¹⁰⁶⁾. En casos avanzados existe hipokaliemia y tendencia a la formación de cálculos renales, precisando tratamiento con bicarbonato, e incluso corticoides.

Linfoma

El desarrollo de linfoma en los pacientes con SSP es la complicación más temida. El riesgo a lo largo de la vida es del 5%. Además, el riesgo aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad⁽¹⁰⁷⁾: si en los primeros 5 años es de 6.4 (IC: 1,3-18,7), a los 10-15 años el riesgo de 20 (6,8-48,6). Suelen ser linfomas no Hodgkin de células B, de bajo grado y tipo MALT. El trabajo de Kassan y cols publicado en 1978⁽¹⁰⁸⁾, demostró un riesgo de linfoma en estos pacientes de 44 veces. Sin embargo, estudios recientes, como el del grupo de Theander⁽¹⁰⁷⁾, realizado en 500 pacientes con SSP y un seguimiento medio de 8 años, solo los pacientes diagnosticados cumpliendo los criterios de consenso Europeos-

Tabla 7: **Predictores del riesgo de linfoma en pacientes con SSP**

	Riesgo Relativo (IC 95%)
• β2-microglobulina basal elevada:	1,90 (1,1-3,4)
• Púrpura/Vasculitis:	4,64 (1,1-16,4)
• C3 bajo:	6,18 (1,6-24,2)
• C4 bajo:	9,49 (1,9-46,5)
• Linfocitos T CD4 bajo:	8,14 (2,1-31,5)
• CD4/CD8 <0.8:	10,92 (2,8-41,8)

Americanos de 2002⁽¹⁰⁹⁾ (en los que es imprescindible para el diagnóstico, la presencia de biopsia labial positiva o de anti-Ro/anti-La), se demostró un riesgo aumentado de linfoma de cerca de 16 veces (tasa estandarizada de cáncer: 15,57; IC: 7,77-27,85), frente a la ausencia de casos de linfoma entre los pacientes diagnosticados según criterios europeos de 1993⁽¹¹⁰⁾.

Algunos factores se han relacionado de forma significativa con el riesgo de linfoma (tabla 7)^(7,107): niveles elevados de beta2-microglobulina, presencia de vasculitis cutánea, niveles descendidos tanto de C3, C4 como de linfocitos CD4 o del ratio CD4/CD8 menor de 0,8.

PRUEBAS LABORATORIO

Hematológica

Los pacientes pueden presentar anemia, generalmente normocítica, normocrómica, habiéndose comunicado casos aislados de anemia hemolítica⁽¹¹¹⁾ y con menos frecuencia leucopenia, siendo la alteración de los linfocitos o las plaquetas menos frecuente. En una serie se ha documentado eosinofilia hasta en un 11% de los pacientes⁽¹¹²⁾. También es muy frecuente la presencia de VSG elevada, hipergammaglobulinemia policlonal y crioglobulinas en suero y en cambio el nivel de PCR es normal. En el caso de la crioglobulinemia mixta esencial se debe descartar la presencia de VHC⁽¹¹³⁾.

Serológicas

Gran parte de los pacientes con SS primario (SSP) tienen hipergammaglobulinemia, factor reumatoide (90%), ANA (90% con Hep-2 como sustrato), y los autoanticuerpos más específicos: anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. En ocasiones se detectan otros anticuerpos (Antifosfolípidos, ANCA, RNP, etc), aunque sólo un pequeño porcentaje de pacientes con

SSP que presentan dichos anticuerpos desarrollan con posterioridad otras enfermedades autoinmunes⁽¹¹⁴⁾.

En pacientes con Inmunoglobulinas monoclonales circulantes se ha detectado un incremento significativo de procesos linfoproliferativos (OR=8,13; IC95% 1,64-51,54)⁽¹¹⁵⁾. Como ya se ha mencionado, se pueden encontrar crioglobulinas y éstas se asocian (crioglobulinemia mixta monoclonal) al desarrollo de linfomas⁽¹¹⁶⁾, así como a la presencia de vasculitis grave⁽¹¹⁷⁾.

Anticuerpos Anti-Ro/SSA Y Anti-La/SSB

Los auto-anticuerpos más característicos de la enfermedad son los anticuerpos dirigidos frente a dos ribonucleoproteínas conocidas como Ro(SSA) y La(SSB): anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Estos anticuerpos no son específicos del SS y pueden encontrarse en otras conectivopatías, especialmente en el LES.

Su determinación puede realizarse mediante diversas técnicas: Inmunodifusión doble de Ouchterlony, Inmunofluorescencia indirecta, ELISA, Western-Blot y los sustratos pueden ser de origen animal, humano o recombinante.

Aunque su incidencia varía en función de las poblaciones estudiadas y, sobre todo, en función de los criterios de clasificación y las técnicas de detección⁽¹¹⁸⁾, en el SS se calcula una incidencia de los anticuerpos anti-Ro de alrededor del 40-50%, con estudios de doble difusión o contraelectroforesis y de los anticuerpos anti-La del 50%, aunque con ensayos sensibles de fase sólida, se alcanzan el 96% de anti-Ro y el 87% de anti-La⁽¹¹⁹⁻¹²⁰⁾.

Existen, al menos 2 antígenos Ro/SSA linfocitarios, ribonucleoproteínas de 60 y 52 kd de peso molecular⁽¹²¹⁾ ambas implicadas en la transcripción. Los anticuerpos frente al componente de 52 Kd se detectan fundamentalmente en el suero de los pacientes con SS (>80%) mientras que aquellos frente al componente de 60 kd en el suero de los pacientes con LES⁽¹²²⁾. El antígeno La/SSB es otra ribonucleoproteína que probablemente posee un papel fundamental en la regulación de la transcripción por la RNA-polimerasa III⁽¹²³⁾.

La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en los pacientes con SSP se ha asociado con: inicio precoz de la enfermedad, mayor duración de la enfermedad, tumefacción parotídea recurrente, esplenomegalia, adenopatías, vasculitis y un incremento del riesgo relativo de desarrollar un linfoma⁽¹²⁴⁾. Además, se ha comunicado correlación de éstos anticuerpos con la intensidad

de la infiltración de las glándulas salivares y con la presencia de enfermedad extraglandular multisistémica⁽¹²⁵⁾.

Se han encontrado niveles significativamente más altos de anticuerpos en pacientes con púrpura, leucopenia, linfopenia e hipergammaglobulinemia policlonal. También se encontraron mayores concentraciones de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB en los pacientes con HLA-DR3⁽¹¹⁹⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SSP es clínico. Como la mayoría de las enfermedades reumáticas sistémicas, carece de un hecho distintivo único que permita su diagnóstico y se identifica por la combinación de signos y síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio.

Criterios de clasificación

Como ocurre con otras enfermedades crónicas autoinmunes se dispone de criterios de clasificación, con el fin de asegurar la estandarización de los pacientes que se incluyen en estudios y para la comparación entre pacientes de distintos centros.

Los criterios de clasificación han sido propuestos de forma sucesiva por diversos grupos a lo largo de las tres últimas décadas. En 2002 se propusieron los del grupo de Consenso Europeo-Americano, que son los que en la actualidad más se utilizan.

Criterios Europeos

Aunque no aceptados de forma universal, han sido utilizados ampliamente en el ámbito europeo y fueron descritos por Vitali y el European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren Síndrome⁽²⁹⁾.

Se componen de 6 grupos principales: I) Síntomas oculares; II) Síntomas orales; III) Signos oculares (test de Schirmer I o puntuación de Rosa de Bengala); IV) Afectación de glándulas salivares (gammagrafía, sialografía o flujo salival no estimulado); V) Histopatología (focus score); VI) Autoanticuerpos (FR, ANA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB). Los dos primeros constituyen los criterios subjetivos mientras que los 4 últimos son objetivos. Se requiere una respuesta positiva en 4 de los 6 grupos para el diagnóstico de SS.

Los criterios preliminares fueron posteriormente revisados y modificados⁽¹²⁶⁾. En ésta propuesta se excluyeron la presencia de FR y ANA del grupo VI, estableciéndose que cuatro grupos pre-

sentes, que deben incluir el V o el VI, son suficientes para el diagnóstico de SS. Además, tres de los cuatro criterios objetivos (ítems III al VI) son también suficientes para el diagnóstico de SS. De este modo, al exigir la presencia de los anticuerpos anti-Ro o anti-La o la presencia de infiltración linfocitaria en la biopsia, se pretende aumentar la especificidad de los criterios. La sensibilidad de la presencia de al menos 4 de los 6 ítems, limitando el VI a la presencia de anti-Ro o anti-La, fue 97,5% y la especificidad 94,2%.

Criterios del grupo de consenso Americano-Europeo

Recientemente, se han consensado novedades en los criterios Europeos modificados por el Grupo de consenso Americano-Europeo⁽³⁰⁾, con nuevas normas para la correcta clasificación de los pacientes con SS primario y secundario, que incluye una lista de criterios de exclusión.

Los criterios de Consenso (tabla 8), al igual que los Europeos, contienen los 6 grupos anteriores, pero incluyen algunas novedades, que se exponen a continuación.

A nivel ocular, se especifica que el test de Schirmer debe realizarse sin anestesia y, puesto que el Rosa de Bengala no está disponible en muchos países, se acepta la realización de otras tinciones, como la fluoresceína para la superficie corneal o el verde de lisamina para la conjuntival, y se sugiere incluso que reemplacen a la primera⁽¹²⁷⁾.

Para la confirmación de los signos de afectación glandular salivar se requieren exploraciones adicionales, aunque el flujo salival no estimulado es fácilmente realizable durante la exploración clínica. Para la sialografía parotídea se precisa la presencia de sialectasias difusas de acuerdo con el sistema de puntuación de Rubin y Holt⁽¹²⁸⁾.

La alteración de la gammagrafía salivar debe definirse como un retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la secreción del radiotrazador, de acuerdo con el método propuesto por Shall⁽⁶¹⁾. Otro cambio relevante es la definición de la histopatología, que ha sido ligeramente modificada, según recomendaciones de Daniels y Witcher⁽²³⁾.

El requerimiento de la presencia de cambios histopatológicos concretos en la biopsia labial o de autoanticuerpos característicos ayuda a distinguir la sequedad del SS de otras causas de sequedad, con lo que mejora la especificidad.

Por otra parte, el grupo de Consenso elaboró normas para la clasificación basadas en el número

ro y el tipo de criterios satisfechos y unos criterios de exclusión (tabla 8), entre los que la principal novedad radica en la adición del VHC o la radioterapia cervical previa, la eliminación de la sialoadenosis y la categorización de los fármacos con “efecto anticolinérgico” en lugar de la antigua que incluía “antidepresivos, antihipertensivos, parasimpaticolíticos y neurolépticos”.

Criterios del American College of Rheumatology (ACR)

En el año 2012, la ACR ha publicado el artículo donde se exponen nuevos criterios preliminares de clasificación para el SS, del grupo de expertos internacional SICCA (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance)⁽¹²⁹⁾. Un aspecto de gran interés de estos nuevos criterios es que se basa en datos objetivos y que la positividad del factor reumatoide (FR) y ANA conjunta se considera como criterio diagnóstico en pacientes con anti-Ro y/o anti-La negativos:

1) Anticuerpos: presencia de anti-Ro y/o anti-La o la presencia de factor reumatoide y ANA a título ≥ 320 .

2) Biopsia labial positiva.

3) Queratoconjuntivitis seca, según un índice ocular desarrollado, utilizando lámpara de hendidura, por el número de puntos con tinción que expresan lesión, con verde de lisamina (evalúa lesión conjuntival) o con tinción de fluoresceína (evalúa lesión corneal) ≥ 3 (tabla 9)⁽¹²⁷⁾.

La sensibilidad (S) y especificidad (E) de estos nuevos criterios es: S: 96,3 (9,3-97,7); E: 83,0 (80,3-85,5).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque el SS puede afectar a diferentes glándulas y órganos, las principales manifestaciones clínicas son debidas a la afectación de las glándulas salivares y lagrimales. Por tanto, será con las enfermedades que afectan a dichas glándulas con las que habrá que realizar un diagnóstico diferencial.

La afectación de las glándulas salivares puede clasificarse en 3 grandes grupos: procesos inflamatorios (sialoadenitis), aumentos de volumen o tumefacción indolora de las glándulas (sialoadenosis) y tumores de las glándulas.

Existe una amplia lista de patologías que afectan a las glándulas salivares, sin embargo, las más significativas son infecciones virales, alcoholismo crónico, diabetes mellitus, cirrosis hepática, pancreatitis crónica, hiperlipidemias, sarcoidosis y

Tabla 8. **Criterios internacionales revisados para la clasificación del síndrome de Sjögren**

<p>I. SINTOMAS OCULARES (una respuesta positiva, al menos a una de las siguientes):</p> <p>(a) ¿Ha tenido usted molestias del tipo de sequedad en ojos, diaria, persistente, durante más de 3 meses?</p> <p>(b) ¿Tiene usted sensación frecuente de arenilla o gravilla en los ojos?</p> <p>(c) ¿Utiliza lágrimas artificiales más de 3 veces al día?</p> <p>II. SINTOMAS ORALES (una respuesta positiva, al menos a una de las siguientes):</p> <p>(a) ¿Ha tenido sensación diaria de boca seca durante mas de 3 meses?</p> <p>(b) ¿Ha tenido, de adulto, sensación de inflamación de las glándulas salivares, recurrente o persistente?</p> <p>(c) ¿Tiene usted que beber líquidos para ayudarse a tragar la comida seca?</p> <p>III. SIGNOS OCULARES (evidencia objetiva de afectación ocular definida como al menos una de las siguientes pruebas positivas):</p> <p>(a) Test de Schirmer I, realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos).</p> <p>(b) Tinción de Rosa de Bengala o cualquier tinción ocular (puntuación ≥ 4, según el sistema de Bijsterveld)</p> <p>IV. HISTOPATOLOGÍA: Presencia de sialoadenitis focal linfocítica en la biopsia de glándula salivar menor (obtenida de mucosa con apariencia normal), evaluada por un patólogo experto, con un focus score >1, definido por el número de focos linfocíticos (adyacentes a acinis mucosos de apariencia normal y que contengan más de 50 linfocitos) por 4 mm² de tejido glandular.</p> <p>V. AFECTACIÓN GLANDULAR SALIVAR (Evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivares, definida como al menos uno de las siguientes positiva):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Flujo salival no estimulado ($\leq 1,5$ ml en 15 minutos). 2. Sialografía parotídea con sialectasias difusas (patrón puntiforme, cavitario o destructivo), sin evidencia de obstrucción de los ductos principales. 3. Gammagrafía de las glándulas salivares con retardo de la captación, disminución de la concentración y/o retardo de la excreción del radiotrazador. <p>VI. AUTOANTICUERPOS (presencia en el suero de alguno de los siguientes): Anti Ro(SSA) o Anti La(SSB) o ambos.</p> <p>Normas revisadas para la clasificación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sjögren Primario: Aquellos pacientes sin una enfermedad potencialmente asociada, el SSP puede definirse como sigue: <ol style="list-style-type: none"> (a) El paciente tiene biopsia o autoanticuerpos positivos y cumple un total de 4 de los 6 grupos (97% sensibilidad; 90% especificidad) (b) El paciente cumple 3 de los 4 criterios objetivos (es decir, los grupos III, IV, V, VI) (84% sensibilidad; 95% especificidad) (c) Utilizando un árbol de clasificación (96% sensibilidad y 94% especificidad) aunque debería ser usado más apropiadamente en seguimientos clínico-epidemiológicos. • Síndrome de Sjögren secundario. Pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (otra conectivopatía definida), la presencia de los grupos I o II más otros 2 de entre los grupos III, IV y V, puede considerarse como indicativo de SS secundario. • Criterios de exclusión Radioterapia de cabeza o cuello previa, Infección por el VHC, SIDA, Linfoma preexistente, Sarcoidosis, Enfermedad del injerto contra el huésped, Uso reciente de fármacos con efecto anticolinérgico
--

los tumores de las glándulas salivares, especialmente linfomas. Las infecciones virales, en concreto, pueden producir infiltración linfocítica típica de las glándulas y síntomas similares a los del SSP pero no los hallazgos de la enfermedad autoinmune típica, como los anti-Ro/La.

Por otra parte la xeroftalmia puede darse en diversos procesos oftalmológicos que cursan con alteración de los componentes de las lágrimas, del funcionamiento lagrimal y de la superficie corneal.

No obstante, y como enfermedad sistémica que es, habrá que tener en cuenta la posibilidad de un

Tabla 9: **Propuesta de la ACR de criterios de clasificación del síndrome de Sjögren**⁽¹²⁷⁾

El paciente debe cumplir al menos 2 de los siguientes:

1. Positividad en suero de anti-Ro y/o anti-La α positividad de factor reumatoide y ANA a título ≥ 320 .
2. Biopsia labial positiva, con infiltración focal linfocítica con focus score ≥ 1 de 4mm².
3. Queratoconjuntivitis seca, con un índice ocular ≥ 3 (asumiendo que el paciente no está usando tratamiento local ocular para el glaucoma, no ha sufrido cirugía corneal o palpebral, en los últimos 5 años).

Los pacientes de las siguientes enfermedades, se evitará incluirlos en estudios de SS y en ensayos clínicos de tratamiento, para evitar solapamiento clínico, con los criterios de clasificación diagnóstica: radioterapia de cabeza o cuello previa, Infección por el VHC, SIDA, sarcoidosis, enfermedad del injerto contra el huésped y enfermedad IgG4.

En el desarrollo de los criterios, se excluyeron pacientes con AR, LES u otra enfermedad sistémica.

Tabla 10: **Recomendaciones para la evaluación y el diagnóstico en la práctica clínica**

- Historia clínica
- Exploración completa (incluyendo territorios glandulares y ganglionares)
- Test de Schirmer I
- Tinción corneal con Rosa de Bengala u otra (preferible con lámpara hendidura)
- Medición flujo salivar no estimulado. Si disminuido, realizar flujo salivar tras estímulo con pilocarpina.
- Hemograma. Bioquímica con función renal y transaminasas.
- FR, ANA, Anti-Ro/SSA y anti-La/SSB
- “Marcadores de actividad linfocitaria”: LDH, $\beta 2$ -microglobulina, gammaglobulinas, Inmunoglobulinas (especialmente IgG)
- Proteinograma
- Rx tórax
- Biopsia de glándula salivar menor, sobre todo ante duda diagnóstica
- Adicionales:
 - VHC, VIH, crioglobulinas
 - Otros Autoanticuerpos (si sospecha otras conectivopatías/SS secundario)
 - TAC pulmonar, ganglionar, glandular, etc
 - Pruebas funcionales respiratorias
 - Estudio de manifestaciones extraglandulares o de afectación glandular unilateral.
 - Gammagrafía salival

SSP en pacientes en estudio por afectación orgánica no filiada y en el diagnóstico diferencial de los pacientes con fenómeno de Raynaud, artritis, tiroiditis, neumonitis o fibrosis pulmonar, vasculitis, acidosis tubular renal o glomerulonefritis, neuropatía periférica o alteraciones no filiadas del SNC, incluso si éstas tienen características de EM, etc.

En la tabla 10, se señalan recomendaciones para la evaluación y el diagnóstico en la práctica clínica en un paciente con sospecha de SS.

TRATAMIENTO

A. MANIFESTACIONES GLANDULARES

Tratamiento etiopatogénico

En los últimos años se han ensayado diversos fármacos antivirales, anticitocinas y antimusca-

rínicos, en base al mejor conocimiento de la enfermedad.

Fármacos antivirales

Un estudio con Zidovudina demostró mejoría en los parámetros subjetivos de xerostomía⁽¹³⁰⁾. Con interferón-alfa oral o intramuscular, se ha obtenido mejoría subjetiva y del flujo salival, y hay datos de mejoría del infiltrado en biopsias labiales de control al finalizar el tratamiento⁽¹³¹⁻¹³²⁾.

Anti-citocinas y anti linfocito B

Los resultados con fármacos anti-TNF en pacientes con SSP, como infliximab⁽¹³³⁾ o etanercept⁽¹³⁴⁾, han sido decepcionantes, tanto con infliximab como etanercept. Sin embargo, algunos estudios realizados con pocos pacientes realizados con rituximab (anti-CD20), señalan un efecto positivo en la secreción glandular⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾.

Agonistas receptores muscarínicos M3

Los pacientes con SS, presentan anticuerpos frente al receptor muscarínico M3⁽¹³⁸⁾. La pilocarpina y cevimeлина, son fármacos parasimpático-miméticos que estimulan la secreción de las glándulas exocrinas. Tienen acción agonista de los receptores muscarínicos M3, presentes en gran medida en las glándulas salivales y lagrimales, con escasa acción β -adrenérgica M2 (predominante en corazón y pulmón).

1) Pilocarpina. Su acción sialogoga provoca aumento de la secreción de todas las glándulas salivales. Se ha comunicado su utilidad en el tratamiento de la xerostomía provocada por; radioterapia cervical⁽¹³⁹⁾ o por antidepresivos tricíclicos. Estudios recientes controlados con placebo en pacientes con SS, demostraron su eficacia en el tratamiento de la xerostomía⁽¹⁴⁰⁻¹⁴³⁾.

Aunque la respuesta es individual, la dosis oral utilizada es de 5 mg, de 3 a 4 veces al día. El efecto aparece durante la primera hora y se mantiene alrededor de tres horas. Se aconseja mantener varias semanas el tratamiento antes de retirarlo por falta de eficacia.

Los efectos secundarios, se relacionan con su acción colinérgica. Se presentan en el 10%-30% de los pacientes; sudoración, escalofríos o náuseas, que desaparecen al disminuir la dosis. En los estudios clínicos no se han detectado alteraciones en el ritmo cardíaco o de la tensión arterial.

Ante efecto secundario grave, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa. Debe evitarse en pacientes con asma bronquial activo, iritis, glaucoma de ángulo estrecho y enfermedades cardíacas no controladas. Además algunos pacientes refieren mejoría de la sequedad ocular e incluso cutánea, nasal y vaginal.

2) Cevimeлина. Con acción más potente y duradera que la pilocarpina y menor afinidad por el receptor M2⁽¹⁴⁴⁾. La dosis utilizada es de 30 mg cada 8 horas por vía oral. Provoca menor sudoración que la pilocarpina (19% vs 40%), pero mayor frecuencia de náuseas (14% vs 9%) o diarrea (10% vs 6%). Las contraindicaciones son las mismas que para la pilocarpina.

Tratamiento hiposecreción glandular

Con independencia de la glándula a tratar, el enfoque terapéutico se basa en tres principios: Proteger, Sustituir y Estimular. Además se debe prevenir y en su caso tratar las complicaciones.

1. XEROSTOMÍA

El alivio sintomático de la xerostomía depende de factores diversos, como enfermedad de base,

grado de afección glandular; y en gran medida de la existencia de reserva glandular, puesto que los pacientes en que los sialogogos incrementen el flujo salival, se podrán beneficiar del tratamiento (tabla 11).

Medidas generales

El paciente debe mantener una hidratación adecuada y si es posible no utilizar fármacos con acción xerogénica y evitar ambientes secos. Los humidificadores pueden ser de ayuda. En presencia de patología nasofaríngea acompañante, que pueda inducir respirar por la boca o dormir con boca abierta, el aerosol nasal hidratante al acostarse puede ayudar.

Tratamiento sustitutivo

Se basa en el uso de saliva artificial⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁶⁾. Se presenta como solución acuosa salina, en aerosol, con distintas concentraciones de flúor y lubricantes que aumentan su viscosidad (Bucalson®[®], Salivart®).

Actúan como lubricantes orales, sin apenas efectos secundarios. Para el máximo beneficio, se aplican las veces necesarias, de forma abundante, incluyendo la lengua. Al menos en verano, aconsejamos mantenerla en la nevera, para mejorar la aceptación por el paciente. Bien realizado, obtiene adecuada lubricación al menos durante 30 minutos.

En pacientes con xerostomía grave y que usan prótesis dental, se aconseja utilizar gel lubricante por la noche (Oralbalance®[®], Odamida®). Se debe evitar el uso continuo de lubricantes con ácido (limón) pues pueden afectar al esmalte dental. Se han desarrollado reservorios para depositar saliva artificial en dentaduras y paladar artificial, con resultados dispares.

Tratamiento estimulante de la producción salival

Los pacientes que mantengan cierta reserva glandular, podrán beneficiarse de sialogogos y de esta forma obtener secreción de sustancias protectoras de la mucosa oral, como enzimas y anticuerpos presentes sólo en la saliva natural. Dependiendo del mecanismo los podemos dividir en mecánicos y sistémicos:

Mecánico

Se refiere al estímulo mecánico local de la masticación y también gustativo, con semillas/huesos de frutas, chicles o caramelos sin azúcar. El abuso de éstos últimos puede alterar el sabor de los ali-

Tabla 11: **Tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS**

1. Medidas generales

- Hidratación abundante, evitando nicturia
- Evitar alimentos azucarados
- Evitar fármacos con acción xerogénica
- Evitar ambientes secos
- Humificadores en aerosol
- Saliva artificial: Aerosol (Bucalsone®, Salivart®), gel (Oralbalance®, Odamida®)
- Si *sequedad nasal*: lavados nasales con suero fisiológico, hidratantes nasales en aerosol (Lubrinasal®, Sterymar®, Rhinomer®)

2. Tratamiento estimulante de la secreción salival

- Chupar semillas/huesos de frutas, botón
- Caramelos-Chicles sin azúcar
- Pilocarpina (Salagen®)
- Cevimelina¹ (Evoxac®)
- En investigación: Zivoduvina, Interferón alfa, Anti-TNF alfa

3. Tratamiento de las complicaciones

- Medidas anticaries
 - Evaluación periódica por Odontólogos
 - Higiene bucal exhaustiva con uso de pasta dentrífica fluorada (Biotene®, Elmex®, Fluor Kin®)
 - Cepillo dental suave/ultrasuave, cepillo dental eléctrico
 - Fluoración bucal regular por Odontólogo
- Candidiasis oral
 - Nistatina oral: solución, óvulos
 - Fluconazol

¹ No comercializado en España.

mentos y provocar aumento de caries por su contenido en carbohidratos

Fármacos sialogogos

Se pueden utilizar en los pacientes que encuentren mejoría, al menos subjetiva. Los compuestos con yodo (yoduro potásico), se deben evitar dado pueden provocar inflamación de las parótidas. Varios fármacos han sido valorados en estudios controlados:

1) Mucolíticos. Tanto N-Acetilcisteína⁽¹⁴⁷⁾, como Bromexina⁽¹⁴⁸⁾ no han demostrado aumentos objetivos de la secreción salivar, aunque algunos pacientes refieren mejoría subjetiva con su uso.

2) Anetholetrithione: Su utilidad en pacientes con SS es controvertida⁽¹⁴⁹⁾. En un estudio realizado en 60 pacientes con SS con xerostomía y FS basal disminuido, la administración de 50 mg (Sonicur®) no provocó aumento objetivo significativo del FS durante las 3 horas siguientes, aunque se obtuvo mejoría subjetiva mediante escala visual análoga⁽¹⁵⁰⁾. Los efectos secundarios son infrecuentes; náuseas y dolorimiento abdominal.

3) Agonistas receptores muscarínicos. Pilocarpina y cevimelina ya comentados.

Prevención y tratamiento de las complicaciones

Las complicaciones más importantes son la aparición de caries, con la consecuente pérdida de piezas dentarias y la sobreinfección por *Candida albicans*.

Caries

Se aconseja evitar alimentos azucarados por su fermentación rápida y el consiguiente aumento de pH ácido bucal. La higiene bucal exhaustiva con cepillos dentales blandos (valorar en personas mayores el uso de cepillos eléctricos) es esencial, utilizando pastas dentrificas fluoradas (Biotene®, Elmex®, Fluor Kin®) e incluso realizando fluorización bucal regular, siempre bajo asesoramiento por Odontólogos.

Infección por Candida albicans

El tratamiento se basa en el uso de antifúngi-

Tabla 12: **Tratamiento de la xeroftalmia**

1. Medidas generales

- Evitar ambientes secos
- Evitar desecación con gafas con cámara y gafas de sol
- Lágrimas artificiales de forma preventiva
- Si se acompaña de xerostomía, añadir pilocarpina oral (5 mg/6-8 horas)

2. Pacientes con xeroftalmia leve-moderada

- Usar lágrimas artificiales de forma regular que contengan celulosa
- Irritación local: cambiar de hidratante y si persiste usar lágrimas sin conservante
- Precisa usar lágrimas con frecuencia: utilizar el mismo compuesto con mayor concentración o en forma de gel
- Secreción mucosa filante: usar lágrimas con dispersante como alcohol-polivinílico. Valorar Acetil-cisteína 10% tópica

3. Pacientes con xeroftalmia grave

- Lágrimas artificiales con hidratante a mayor concentración, gel
- Lágrimas preparadas con suero autólogo
- Pomada oftálmica hidratante nocturna
- Valorar técnicas de oclusión lagrimal no permanente: tapones de silicona
- Valorar Ciclosporina A tópica

cos^(56,150). Se puede utilizar nistatina en suspensión, aunque para aumentar el tiempo de permanencia en la boca es muy efectivo utilizar óvulos vaginales de nistatina y disolverlos en la boca en 30 minutos, de una a tres veces al día. Para evitar recurrencias, el tratamiento debe ser prolongado. El fluconazol en dosis única de 400 mg puede ser eficaz. En pacientes con prótesis dentales se debe cuidar su limpieza y extraerlas mientras se usa nistatina en la boca.

2. XEROFTALMIA
Medidas generales

Los pacientes deben evitar o retardar la evaporación de las lágrimas: utilización de gafas de sol, incluso con protectores laterales, lágrimas artificiales y evitar lugares secos (tabla 12).

Tratamiento sustitutivo. Lágrimas artificiales

La mayoría de pacientes mejoran con su uso (tabla 13)^(65,151-153). Los lubricantes más utilizados son compuestos de celulosa (Carmelosa, hipromelosa y metilcelulosa), hialuronato sódico y en secreciones espesas sustancias dispersantes (alcohol polivinílico, dextrano). En los casos de secreción abundante mucosa filamentosa, puede utilizarse agentes mucolíticos como Acetilcisteína al 10%, realizado en la farmacia sin conservantes, advirtiendo al paciente de su mal olor.

Se aconseja que los pacientes las usen de forma regular, sin esperar a presentar molestias, sobre todo en lugares secos (viajes en avión, aire acondicionado, etc). Para los pacientes con síntomas nocturnos se pueden utilizar lubricantes en forma de pomada oftálmica que retardan la evaporación.

La mayoría de los pacientes encuentran alivio con el uso de las lágrimas artificiales, sin embargo pueden presentarse diversas situaciones de interés práctico:

- a) Algunos pacientes presentan de forma precoz sensación de ardor y quemazón ocular con su uso. Este hecho puede ocurrir debido a un efecto irritante local de algunos conservantes (cloruro de benzalconio, clorobutanol y edetato disódico). En pacientes con sequedad leve la secreción lacrimal que queda en el paciente diluye el conservante, pero en pacientes con sequedad más intensa se corrige con lágrimas sin conservantes.
- b) En ocasiones las lágrimas artificiales alivian la sequedad ocular pero el paciente debe utilizarlas con mucha frecuencia. En este caso, se pueden utilizar lágrimas con mayor viscosidad o concentraciones mayores del lubricante, aunque puede provocar visión borrosa. Se puede considerar técnicas que cierran o estrechan los puntos de drenaje al conducto nasolacrimal. Suelen realizarse en el punto inferior del canal

Tabla 13: *Preparados comerciales de lágrimas artificiales en España*

Preparado Comercial	Componente Hidratante	Presentación	Conservante
Liquifilm lágrimas	Alcohol polivinílico	Solución 1,4%	Clorobutanol
Hypo Tears	Alcohol polivinílico	Solución 1%	No
Liquifresh	Alcohol polivinílico, Polividona	Monodosis	No
Oculotect	Polividona	Monodosis y Solución	Cloruro Benzalconio
Vismed	Hialuronato sódico	Monodosis	No
Lacricvisc monodosis	Carbómero	Gel 0,3%, monodosis	No
Viscotears	Carbómero	Gel 0,2%	Edetato disódico
Siccafluid	Carbómero	Gel 0,25%	Cloruro Benzalconio
Cellufresh	Carmelosa (carboximetilcelulosa)	2 mg en solución, 0,5%, monodosis	No
Celluvisc	Carmelosa	4 mg en solución, 1%, monodosis	No
Colircusi Humectante	Metilcelulosa	Solución	Cloruro Benzalconio
Acuolens	Hipromelosa (hidroxietilcelulosa)	Solución monodosis	No
Dacrolux	Hipromelosa, Dextrano 70	Solución	Cloruro Benzalconio
Tears Humectante	Hipromelosa, Dextrano 70	Solución	Cloruro Benzalconio
Lacrilube	Vaselina	Pomada	Clorobutanol
Lubrifiilm	Vaselina, Lanolina	Pomada	No
Tears lubricante	Vaselina, Lanolina	Pomada	No

lácrimo-nasal. Con frecuencia se adaptan tapones de silicona en el conducto, que pueden retirarse con facilidad si fuera necesario.

- c) En casos refractarios, desde hace unos años se aconseja utilizar lágrimas de suero autólogo del paciente⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁵⁾, porque además de efecto lubricante, presentan propiedades mecánicas y bioquímicas similares a las de la lágrima natural. Contienen fibronectina, vitamina A y factores de crecimiento. Recientemente se han publicado datos que señalan que el suero de cordón umbilical, presenta mayor concentración de estos factores de crecimiento y puede ser efectivo en el tratamiento del ojo seco.

Tratamiento estimulante de la secreción lagrimal

Agonistas receptores muscarínicos

Estudios con Pilocarpina y Cevimelina han encontrado mejoría subjetiva y objetiva de la xeroftalmia en pacientes incluso con SSP^(141,142,144).

Ciclosporina A

En los últimos años se ha estudiado el efecto de la Ciclosporina A (CyA) tópica, en pacientes con xeroftalmia, porque se cree que con independencia de su etiología, la xeroftalmia moderada o grave, en definitiva, es un proceso inflamatorio. Sall demuestra su eficacia⁽¹⁵⁶⁾, en un estudio randomizado, controlado con placebo, de CyA en

emulsión oftálmica al 0,05% y al 0,1%, 2 veces al día, durante 6 meses, en 877 pacientes con xeroftalmia moderada o grave, el 30% diagnosticados de SS. Los pacientes con CyA al 0,05%, de forma significativa presentaron menor visión borrosa, utilizaron menos lágrimas artificiales, mejoró el resultado de la prueba de Schirmer y de Fluoresceína.

Otros Tratamientos

El uso en periodos cortos de colirio de diclofenaco puede ser útil. No se aconseja el tratamiento prolongado por la posibilidad de efectos secundarios corneales. Los corticoides tópicos también ser de utilidad. Debe de evitarse su uso prolongado puesto que pueden aumentar la presión intraocular y acelerar la aparición de cataratas⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾.

3. SEQUEDAD NASAL

El tratamiento de la sequedad nasal se basa en el uso de hidratantes y lubricantes en aerosol^(151,160) y retirar las secreciones secas. Los más utilizados contienen suero fisiológico o con agua de mar esterilizada (Lubrinasal®, Sterymar®, Rhinomer®). Puede ser de utilidad el uso de humidificadores. Si hay sospecha de infección nasal o sinusal, se debe utilizar antibióticos. En pacientes con síntomas nasales constantes debe descartarse un proceso alérgico que provoque rinitis.

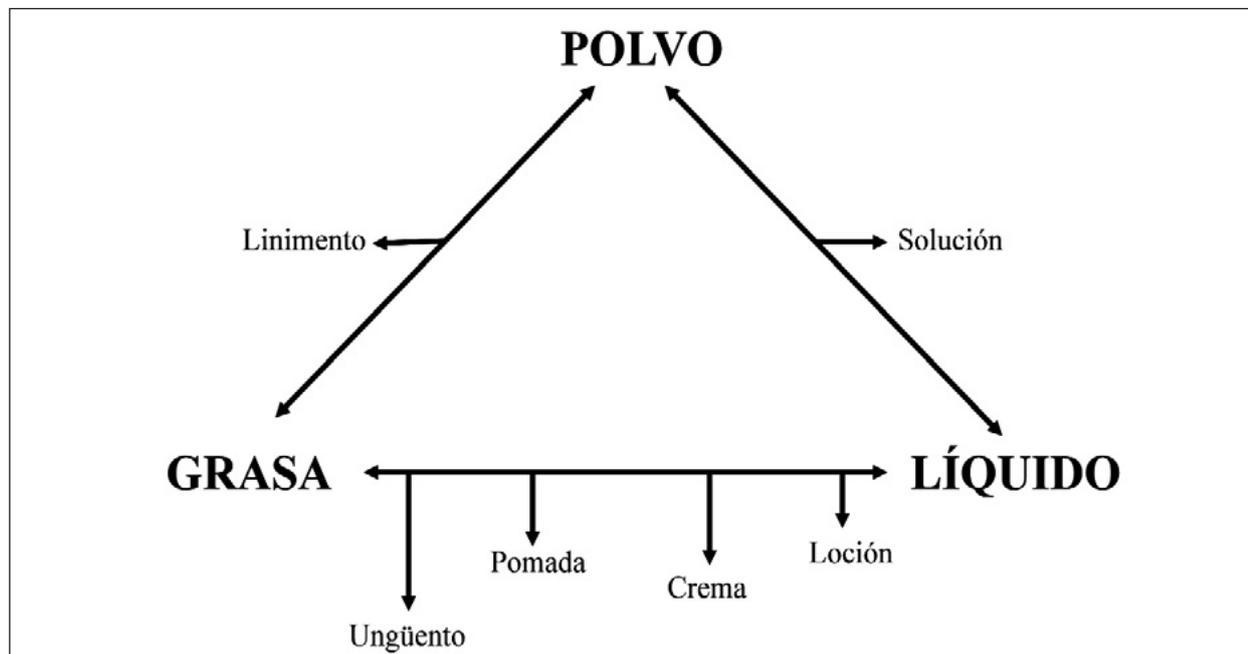


Figura 8. **Triángulo del tratamiento tópico en Dermatología. Para el tratamiento de la sequedad de piel, los compuestos grasos como los ungüentos o las pomadas son más útiles que las lociones o las soluciones**

4. SEQUEDAD CUTÁNEA

El tratamiento, se basa en el uso de hidratantes/lubricantes locales y evitar la desecación cutánea^(151,160). Los lubricantes más importantes son productos grasos, con vaselina, ácidos grasos, ceras y parafina. Se prefieren ungüentos a las pomadas y las cremas (más grasas) a las lociones (más líquidas). Se aconseja utilizarlas después del baño o la ducha, con la piel seca sin frotar.

Otras sustancias pueden aportar otros beneficios. La avena tiene efecto emoliente y es poco alérgica o irritante (Ejemplo: Avenamit crema®, línea de productos Emulave®, Productos Dermopan A-Derma®). El lactato además actúa reponiendo el manto ácido de la piel (Ejemplo: Xeralaude Omega crema®, Lactacyd Vital emulsión®, Crema OTC manos®). La urea tiene efecto descamativo en la piel (*peeling*). Tiene interés su uso en zonas de piel muy seca o hiperqueratósica, asociado a un vehículo graso (Ejemplo: Eucerin 5% urea crema®, Urexine crema®, Urealeti emulsión®).

El uso de agua como hidratante cutáneo se debe evitar por su rápida evaporación, incrementando la sequedad. Los cosméticos pueden aplicarse, al menos 5 a 10 minutos después del producto hidratante. Se debe evitar el jabón tradicional porque el detergente arrastra y disuelve la grasa protectora superficial y los jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol por aumentar la sequedad. Se debe usar factor de pro-

tección solar no inferior a 15. No se usan los derivados de vitamina A, como el ácido retinóico, por su poder irritante. Es aconsejable utilizar lápices y/o cremas labiales hidratantes de las mismas características que las comentadas para la piel en general.

5. SEQUEDAD VAGINAL

Los lubricantes vaginales y vulvares son útiles⁽¹⁶⁰⁾. En la vagina deben usarse exclusivamente lubricantes solubles en agua. Para evitar la dispareunia se utilizan lubricantes tipo mucus, aplicándolo también a la pareja. En pacientes postmenopáusicas se aconseja valorar el tratamiento hormonal sustitutivo.

B. MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES

En este caso, el tratamiento de cada una de las manifestaciones extraglandulares del SSP se ha incluido, previamente en este capítulo, en cada apartado extraglandular.

Terapias en expectativa

El SSP se caracteriza por la hiperreactividad o expansión clonal de linfocitos B, tanto a nivel glandular como extraglandular. Gran parte de las terapias en investigación van dirigidas a intentar alterar o inhibir este aspecto esencial de la pato-

génesis. Para ello se están estudiando fármacos que actúan a distintos niveles^(161,162):

1) Inhibidores del interferón: desarrollando anticuerpos monoclonales.

2) Inhibidores del BAFF (B-cell Activating Factor), que se encuentra elevado en los pacientes con SSP; belimumab (anticuerpo monoclonal) o el BAFF-R-Ig (receptor soluble que se liga a BAFF) o el atacicept (receptor soluble), que se liga al BAFF y al APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand).

3) Depleción de células B: rituximab (anti-CD20) y eprazutumab (anti-CD22).

4) Otros tratamientos: interleucinas IL6, IL21, que participan en activación de los linfocitos B; Abatacept, que inhibe la presentación del antígeno a la célula epitelial; Baminercept (receptor soluble beta); o el uso de linfotoxinas.

Reconocimiento: este trabajo ha sido patrocinado por la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB): 2012.

BIBLIOGRAFÍA

- Anaya JM. Síndrome de Sjögren. Concepto y clasificación. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003. 15-21.
- Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren's syndrome. Arch Intern Med 2004;164:1275-1284.
- Andreu Sánchez JL, Mulero Mendoza J. Síndrome de Sjögren. En E Pascual, V Rodríguez Valverde, J Carbonell Abelló, JJ Gómez-Reino Carnota, eds. Tratado de Reumatología. Madrid: Arán ediciones S.A.,1998:617-632.
- García-Carrasco M, Ramos M, Cervera. Síndrome de Sjögren. En: Rojas-Rodríguez J, García-Carrasco M, Cervera R, Font J, eds. Enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. Barcelona: Doyma S.A., 1997:99-106.
- García Carrasco M, García Carrasco A, Flores González V, Ramos Casals M, Font Franco J. Papel etiopatogénico de las infecciones virales. En: Síndrome de Sjögren. Ramos-Casals M, García Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, Ingelmo M Ed. 2003. Masson SA. Barcelona. 53-72.
- Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18: 683-697.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's Syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992;339:321-323.
- Ramos-Casals M, , García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Sjögren's Syndrome and hepatitis C virus. Clin Rheumatol 1999;18:93-100.
- Miyasaka N, Saito I, Haruta J. Possible involvement of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. Clin Immunol Immunopathol 1994;72:166-170.
- Baboonian C, Venables PJ, Booth J et al. Virus infection induces redistribution and membrane localisation of the nuclear antigen La (SSB): a possible mechanism for autoimmunity. Clin Exp Immunol 1989;78:454-459.
- Lahita RG. The connective tissue diseases and the overall influence of gender. Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 41(2):156-165.
- Youinou P, Mackenzie L, Le Massoni G et al. CD5-expressing B lymphocytes in the blood and salivary glands of patients with primary Sjögren's Syndrome. J Autoimmun 1988;1:185-194.
- Dalavanga YA, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Labial salivary gland immunopathology in Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol 1986; 61:67-70.
- Fox RI, Adamson TC, Fong S, Young C, Howell FV. Characterization of the phenotype and function of lymphocytes infiltrating the salivary gland in patients with primary Sjögren's Syndrome. Diagn Immunol 1983;1:233-239.
- Boumba D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Cytokine mRNA expression in the labial salivary gland tissues from patients with primary Sjögren's Syndrome. Br J Rheumatol 1995;34:326-333.
- Melendro EJ, Saldade C, Rivero SJ, Alarcón-Segovia D. T cell subpopulations in the peripheral blood of patients with connective tissue diseases as determined by flow cytometry using monoclonal antibodies. Clin Immunol Immunopathol 1983;27:340-347.
- He J, Qiang L, Ding Y, Wei P, Li YN, Hua H, Li ZG. The role of muscarinic acetylcholine receptor type 3 polypeptide (M3RP205-220) antibody in the saliva of patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2012;30:322-326.
- Boling EP, Wen J, Reveille JD, Bias WB, Chused TM, Arnett FC. Primary Sjögren's Syndrome and autoimmune hemolytic anaemia in sisters. A family study. Am J Med 1983;74:1066-1071.
- Mann DL, Moutsopoulos HM. HLA DR alloantigens in different subsets of patients with Sjögren's Syndrome and in family members. Ann Rheum Dis 1983;42:533-638.

20. Reveille JD, Raymond RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjögren's Syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med* 1984;101:748-56
21. Wilson RW, Provost TT, Bias WB. Sjögren's síndrome. Influence of multiple HLA-D region alloantigens on clinical and serologic manifestation. *Arthritis Rheum* 1984;27:1245-1253.
22. Reveille JD, Arnett FC. The immunogenetics of Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18: 539-550.
23. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:869-877.
24. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21:656-660.
25. De Wilde PCM, Baak JPA, van Houwelingen JC, Kater L, Slootweg PJ. Morphometric study of histological changes in sublabial salivary glands due to aging process. *J Clin Pathol* 1986;39:406-417.
26. Lindahl G, Hedfors E. Focal lymphocytic infiltrates of salivary glands are not confined to Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;(suppl)61:52-55.
27. Daniels TE, Silverman S, Michalski JP et al. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 1975;39: 875-85
28. Greenspan J, Daniels T, Talal N, Sylvester R. The histopathology of Sjögren's Syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;37:217-230.
29. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's Syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-347.
30. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al. Classification criteria for Sjögren's Syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-8
31. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's Syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-47
32. Brennan, MT, Sankar, V, Leakan, RA, et al. Risk factors for positive minor salivary gland biopsy findings in Sjögren's syndrome and dry mouth patients. *Arthritis Rheum* 2002; 47:189-XX.
33. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L et al. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in PSS. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1368-1372.
34. Fox RI, Howell FV, Bone RC et al. PSS: Clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14:77-105.
35. Gerli R, Muscat C, Giasanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 969-975.
36. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? Normal function defined. *JADA*1991;122:63-69.
37. Rosas J, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Ena J, Pascual E. Glándulas salivales y saliva. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. *Síndrome de Sjögren*. Barcelona: Masson: 2003;29-37.
38. Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, Lewis DM, Welton RC. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. *J Rheumatol* 1987;14:766-771.
39. Hay EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ. Weak association between subjective symptoms of and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:20-24.
40. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-1076.
41. Schein OD, Hochberg MC, Muñoz B, et al. Dry eye and dry mouth in the elderly. *Arch Intern Med* 1999;159:1359-1363.
42. Heft MW, Baum BJ. Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J Dent Res* 1984;63:1182-1185.
43. Tylenda CA, Ship JA, Fox PC, Baum BJ. Evaluation of submandibular salivary flow rate in different age groups. *J Dent Res* 1988;67:1225-1228.
44. Ship JA, Baum BJ. Is reduced salivary flow normal in old people?. *Lancet* 1990;336:1507.
45. García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, et al.. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics. *Lupus* 1999;8:20-23.
46. Skopouli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:127-129.
47. García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J. Sjögren's síndrome and hepatitis C virus. *Clin Rheumatol* 1999;18:93-100.

48. Ramos Casals M, García Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren's syndrome. Clinical and immunological description of 35 cases. *Medicine* 2001;80:1-8.
49. Navazesh M, Brightman VJ, Pogoda JM. Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:172-176.
50. Mulligan RA, Sobel S. Drugs commonly used by the elderly: a review for dental practice. *J Calif Dent Assoc* 1994;22:35-47.
51. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:571-589.
52. Skopouli FN, Siouna-Fatourou HI, Ziciadis C, Moutsopoulos HM. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:127-129.
53. Fotos PG, Vincent SD, Hellstein JW. Oral candidosis. Clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:41-49.
54. Tapper-Jones L, Aldred M, Walker DM. Prevalence and intraoral distribution of *Candida albicans* in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1980;33:282-287.
55. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio, et al. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:911-915.
56. Rosas J, Ena J, López M, et al. Prevalencia de la colonización por *Candida* en pacientes con xerostomía. *Rev Esp Reumatol* 1997;24:154.
57. Workshop on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome: I. Questionnaires for dry eye and dry mouth. II. Manual of methods and procedures. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:212-219.
58. Rosas J. Estudio del flujo salival en pacientes con xerostomía. Tesis Doctoral. Universidad Miguel Hernández, Elche. 1999.
59. Kohn WG, Ship JA, Atkinson JC, Patton LL, Fox PC. Salivary gland ^{99m}Tc-scintigraphy: a grading scale and correlation with major salivary flow rate. *J Oral Pathol Med* 1992;21:70-74.
60. Rosas J, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Ena J, Pascual E. Afectación oral. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003.139-155.
61. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA* 1971;216:2109-2116.
62. Van den Akker HP, Busemann-Sokole E. Absolute indications for salivary gland scintigraphy with ⁹⁹Tc-pertechnetate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:440-447.
63. Coll J, Porta M, Rubiés-Prat J, Gutiérrez-Cebollada J, Tomás S. Sjögren's syndrome: a stepwise approach to the use of diagnostic tests. *Ann Rheum Dis* 1992;51:607-610.
64. Verdú J, Rosas J, Serrano J, Martínez A, Caballero O. Scintigraphic assessment of salivary function in xerostomia. Comparison with pilocarpine stimulation. *Eur J Nucl Med* 1996; 23 (suppl):1073.
65. Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:591-608.
66. Baraf CS. Glandular involvement: skin. En Harris EK, Carsons S, Sciubba JJ, Talal N, eds. The Sjögren's syndrome handbook; an authoritative guide for patients prepared by specialists in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome from Sjögren's syndrome foundation Inc. New York: The moisture seekers newsletter, 1989:81-90.
67. Skopouli FN, Papanikolaou S, Malamou-Mitsi V, Papanikolaou N, Moutsopoulos HM. Obstetric and gynecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:569-573.
68. Lehrer S, Bogursky E, Yemini M, et al. Gynecologic manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:835-837.
69. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Monteset J, and the GEMESS study group. Primary Sjögren syndrome in Spain. Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:210-219.
70. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:187-191.
71. Ioannidis J, Vassiliou V, Moutsopoulos H. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-747.
72. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467-472.
73. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:114-117.
74. Bonafede RP, Downey DC, Bennett RM. An association of fibromyalgia with primary Sjögren's syndrome: a prospective study of 72 patients. *J Rheumatol* 1995;22:133-136.
75. Vitali C, Tavoni A, Neri R et al. Fibromyalgia features in patients with primary Sjögren's syndrome.

- Evidence of a relationship with psychological depression. *Scand J Rheumatol* 1989;18: 21-27
76. Gottenberg JE. Primary Sjögren's syndrome: pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint Bone Spine* 2009;76:591-594.
 77. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, Bijlsma JW. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* 1993;52:360-364.
 78. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:399-411.
 79. García-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002;29:726-730.
 80. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, Haleprin I, Ubieta I, et al. Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:103-108.
 81. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome. Classification and clinical significance in 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:96-106.
 82. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:351-357.
 83. Kurumagawa T, Kobayashi H, Motoyoshi K. Potential involvement of subclinical Sjögren's syndrome in various lung diseases. *Respirology* 2005;10:86-91.
 84. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:907-920.
 85. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000;59:709.
 86. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak AH, Turker S, Erbasan F, Avci AB. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors?. *Rheumatol Int* 2009;30:1317-1324.
 87. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001;16:282-289.
 88. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol* 2003;76:880-884.
 89. Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulos V, Zerva L, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Chest* 1991;99:1394-1397.
 90. Dalavanga YA, Voulgari PV, Georgiadis AN, Leontaridi C, Katsenos S, Vassiliou M, et al. Lymphocytic alveolitis: a surprising index of poor prognosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2006;26:799-804.
 91. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006;130:1489-1495.
 92. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:632-638.
 93. Lynch DA, Travis WD, Müller NL, Galvin JR, Hansell DM, Grenier PA, King TE. Idiopathic interstitial pneumonias: CT features. *Radiology* 2005;236:10-21.
 94. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, Zhu YJ. Pulmonary Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Respiration* 2009; 22;78:377-386.
 95. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:794-9.
 96. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum* 2007;15;57:310-317.
 97. Imai H, Sunaga N, Kaira K, Kawashima O, Yanagitani N, Sato K, et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Inter Med* 2009;48:301-306.
 98. Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW. Primary pulmonary lymphoma. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1248-1253.
 99. Oh SY, Kim WS, Kim JS, Kim SJ, Kwon HC, Lee DH, et al. Pulmonary marginal zone B-cell lymphoma of MALT type--what is a prognostic factor and which is the optimal treatment, operation, or chemotherapy?: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Ann Hematol* 2010;89: 563-568.
 100. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:299-315.
 101. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifesta-

- tions in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:280-291.
- 102.Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of nervous system. Pathways in primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34: 885-906.
 - 103.Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-2534.
 - 104.Ramírez M, Ramos-Casals M, Graus F. Afección del sistema nervioso central en el síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc)* 2009;133:349-359.
 - 105.Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamela M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol.* 1999;26:1301-1305.
 - 106.Shioji R, Furuyama T, Onodera S, Saito H, Sasaki Y. Sjögren's Syndrome and renal tubular acidosis. *Am J Med* 1970;48:456-463.
 - 107.Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803.
 - 108.Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-892.
 - 109.Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's Syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
 - 110.Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's Syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-347.
 - 111.Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 281-292.
 - 112.Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune cytopenias as the presenting finding in primary Sjögren's Syndrome. *QJM* 2000; 93: 825-829.
 - 113.King PD, McMurray RW, Becherer PR. Sjögren's Syndrome without mixed cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1047-50
 - 114.Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35:312-321.
 - 115.Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren Syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 90-97.
 - 116.Tzioufas AG; Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren Syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39:767-772.
 - 117.Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren Syndrome. Classification and clinical significance in 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:96-106.
 - 118.Morozzi G, Bellisai F, Simpatico A, Pucci G, Bacarelli MR, Campanella V et al. Comparison of different methods for the detection of anti-Ro/SSA antibodies in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2000 Nov-Dec; 18(6):729-731.
 - 119.Harley JB, Alexander EL, Bias WB et al. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:196-206-
 - 120.Reichlin M. Significance of the Ro antigen system. *J Clin Immunol* 1986; 6:339-348.
 - 121.Rader MD, O'Brien C, Liu Y, Harley JB, Reichlin M. Heterogeneity of the Ro/SSA antigen. Different molecular forms in lymphocytes and red blood cells. *J Clin Invest* 1989;83:1293-8
 - 122.Ben-Chetrit E, Fox RI, Tam EM. Dissociation of immune responses to the SS-A(Ro) 52 Kd and 60 Kd polypeptides in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990;33:3449-555
 - 123.Gottlieb E, Steitz JA, Function of the mammalian La protein: evidence for its action in transcription termination by RNA-polymerase III. *EMBO J* 1989;8:851-861.
 - 124.Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's Syndrome in the North East of England: a long term follow-up study. *Rheumatology* 1999;38:245-253.
 - 125.Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Sjögren Syndrome. En: Klippel JH, Dieppe PA ed. 1994; Mosby.
 - 126.Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM and the European Study Group for the classification criteria for Sjögren's Syndrome. A proposal for modification of the European classification criteria for Sjögren's Syndrome (Abstract). *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:118.
 - 127.Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al; Sjögren's

- International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010;149:405-415.
128. Rubin H, Holt M. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am J Roentgenol* 1957; 77: 575-598.
129. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:475-487.
130. Steinfield SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjögren syndrome. *Rheumatology* 1999;38:814-817.
131. Ferracioli GF, Salaffi F, De Vita S, et al. Interferon alpha-2 increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-Chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:367-371.
132. Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN protocol study group. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:943-951.
133. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:16447-1654.
134. Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, et al. Use of pilocarpine during head and neck radiation to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993;71:1848-1851.
135. Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, et al. Usefulness of the basal and pilocarpine-stimulated salivary flows in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:670-675.
136. Mariette X, Ravaud P, Steinfield S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270-6.
137. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol.* 2004;31:96-101.
138. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64:913-920.
139. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-2750.
140. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;66:351-357.
141. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43: 16447-1654.
142. Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, et al. Use of pilocarpine during head and neck radiation to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993;71:1848-1851.
143. Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, et al. Usefulness of the basal and pilocarpine-stimulated salivary flows in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:670-675.
144. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:174-181.
145. Papas A, Charney M, Goden H, et al. The effectiveness of oral pilocarpine-HCl tablets for the treatment of dry mouth symptoms associated with Sjögren's syndrome. A dose-ritation study. *Arthritis Rheum* 1997;40 Suppl 9:S202.
146. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N, Font J. Results of the treatment with oral pilocarpine in 100 patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Clin (Barc).* 2006;126:637.
147. Cevimeline (Evoxac) for dry mouth. *Med Let Drug Ther* 2000;42:70.
148. Levine MJ, Aguirre A, Hatton MN, et al. Artificial saliva: present and future. *J Dent Res* 1987;66:693-698.
149. Carmona Ortells L, Laffón Roca A. Terapia local del síndrome de Sjögren. Una revisión práctica. *Rev Esp Reumatol* 1994;21:259-262.
150. Walters MT, Rubin CE, Keightley SJ, Ward CD, Cawley MID. A double-blind, cross-over, study of oral N-Acetylcysteine in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;suppl. 61:253-258
151. Prause JU, Frost-Larsen K, Hoj L, Isager H, Manthorpe R. Lacrimal and salivary secretion in Sjögren's syndrome: the effect of systemic treatment with bromexine. *Acta Ophthalmol* 1994;62:489-497
152. Epstein JB, Decoteau WE, Wilkinson A. Effect of Sialor in treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 1983;56:495-499.

153. Hernández YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol* 1989;68:324-329.
154. Fox RI. Treatment of the patient with Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:699-710.
155. JM Vázquez, M Grau, P Díaz, JR Fontenla. Tratamiento de la afección ocular. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. *Síndrome de Sjögren*. Barcelona: Masson: 2003. 539-549.
156. Condon PI, McEwen CG, Wright M, Mackintosh G, Prescott RJ, McDonald C. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1121-1124.
157. Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case control study. *Am J Ophtalmol* 2005;139:242-246.
158. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:86-92.
159. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL, and the CsA phase 3 Study Group. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of Cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* 2000;107:631-639.
160. Avisar R, Robinson A, Appel I, Yassar Y, Weinberger D. Diclofenac sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), versus sodium chloride, 5%, in the treatment of filamentary keratitis. *Cornea* 2000;19:145-147.
161. Guidera A, Luchs C, Udell JI. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001;108:936-944.
162. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:811-816.
163. Rosas J, García-Carrasco M, Carrillo FA, Ramón R. Tratamiento de la afección de otras mucosas. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. *Síndrome de Sjögren*. Barcelona: Masson: 2003. 539-549.
164. Mariette X. Therapeutic Potential for B-Cell Modulation in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34:1025-1033.
165. Muñoz S, Brito-Zerón P, Castellanos JA, Belenguer R, Rosas J, Ramos-Casals M. Terapias Biológicas en el Síndrome de Sjögren Primario. En: JA Castellano, JA Román, J Rosas, eds. *Enfermedades reumáticas: actualización SVR*. Madrid, editorial Ibáñez y Plaza, 2008:161-168.