

*Revista Argentina de*

# REUMATOLOGÍA

---

Sociedad Argentina de Reumatología

## CONSENSO ARGENTINO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

---

Grupo de estudio Síndrome de Sjögren.  
Sociedad Argentina de Reumatología



# GRUPO DE ESTUDIO SÍNDROME DE SJÖGREN

**Coordinadores generales:** Anastasia Secco, Antonio Catalán Pellet.

**Asesor metodológico:** Enrique Soriano.

**Revisión final:**

-*Revisión metodológica:* Anastasia Secco.

-*Revisión de redacción:* Cecilia Asnal.

## SOCIEDAD ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA

COMISIÓN  
DIRECTIVA  
2017-2019

### Presidente

Dr. Enrique R. Soriano

### Vicepresidente

Dr. César E. Graf

### Secretario

Dra. María Celina de la Vega

### Presidente Anterior inmediato

Dra. Alejandra Babini

### Tesorero

Dr. Guillermo Berbotto

### Vocales Titulares

Dr. Marcos Rosemffet

Dr. Gustavo Casado

Dra. Mercedes A. García

Dra. Verónica Saurit

Dra. Amelia Granel

Dra. Eleonora Lucero

Dra. María Elena Crespo

Dr. Damián Duarte Noé

Dr. Javier Rosa

### Vocales Suplentes

Dra. Vanesa Cosentino

Dr. Darío Scublinsky

Dr. Carlos Perandones

Dr. Oscar Fernández Carro

Dr. Juan Soldano

### Revisores de Cuentas

Dr. Carlos Wiederhold

Dra. María Constanza Danielsen

### Representante PANLAR

Dr. Bernardo Pons-Estel

### Editor

Scublinsky Darío

### Comité Editorial

Alarcón Graciela (USA)

Alba Paula (Argentina)

Amigo Mary Carmen (México)

Arana Roberto (Argentina)

Arinovich Roberto (Chile)

Arturi Alfredo (Argentina)

Babini Alejandra (Argentina)

Balsa Criado Alejandro (España)

Canoso Juan (México)

Catoggio Luis J. (Argentina)

Cervera Ricardo (España)

Chaparro Del Moral Rafael (Argentina)

Citera Gustavo (Argentina)

De La Vega María Celina (Argentina)

Dubinsky Diana (Argentina)

Espinoza Luis R. (USA)

García Mercedes (Argentina)

Hofman Julio (Argentina)

Maldonado Cocco José (Argentina)

Martín Mola Emilio (España)

Paira Sergio (Argentina)

Perandones Carlos (Argentina)

Rosemffet Marcos (Argentina)

Rillo Oscar (Argentina)

Rivero Mariano (Argentina)

Schneeberger Emilce (Argentina)

Seijo Luis (Argentina)

Shoenfeld Yehuda (Israel)

Soriano Guppy Enrique (Argentina)

Sormani de Fonseca María L.

(Argentina)

Suárez Almazor María E. (USA)

Venarotti Horacio (Argentina)

Zoruba Diana (Argentina)

Publicación trimestral  
© **NoveltyMed® 2017**

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones u otro sistema de información sin la autorización por escrito del titular del copyright.

La Revista Argentina de Reumatología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

La Revista Argentina de Reumatología es una publicación de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR).  
Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6,  
(C1022AAQ) Buenos Aires.  
ISSN 0327-4411 impreso  
ISSN 2362-3675 electrónico

Editada por  
**NoveltyMed®**  
**GROBER SRL**

Director: Máximo Oberländer  
Arenales 2245 1° (1124) C.A.B.A.  
Buenos Aires  
Tel/Fax (54 11) 4827-1592  
E-mail: info@noveltymed.com

 **NoveltyMed**  
Medical Publishing

[www.noveltymed.com](http://www.noveltymed.com)

# [índice]

	<b>Recomendaciones</b>
4	1) Diagnóstico
5	2) Tratamiento
7	3) Clinimetría, factores pronósticos y embarazo
	<b>Introducción, metodología y búsqueda bibliográfica</b>
9	1) Introducción <i>Anastasia Secco, Antonio Catalán Pellet.</i>
10	2) Metodología <i>Anastasia Secco, Enrique Soriano.</i>
	3) Métodos diagnósticos:
12	3.1) Compromiso ocular <i>Cristina Amitrano, Alejandro Nitsche.</i>
15	3.2) Compromiso oral <i>Cristina Amitrano, Alejandro Nitsche.</i>
22	3.3) Laboratorio y biopsia glándulas salivales <i>Paula Pucci, Alejandro Nitsche.</i>
26	4) Criterios clasificatorios <i>Santiago Catalán Pellet, Nicolás Perez, Ana María Berón.</i>
29	5) Tratamiento xeroftalmía <i>Santiago Scarafia, Antonio Catalán Pellet, Marta Mamani.</i>
37	6) Tratamiento xerostomía <i>Beatriz Busamia, Carla Gobbi, Eduardo Albiero.</i>
41	7) Diagnóstico y tratamiento compromiso músculo esquelético <i>Juan Pablo Pirola, Soledad Retamozo, Francisco Caeiro.</i>

47	8) Diagnóstico y tratamiento compromiso cutáneo <i>Rodrigo Aguila Maldonado, Mariana Pera, Mercedes García.</i>
53	9) Diagnóstico y tratamiento compromiso respiratorio <i>Sofia Velez, Maite Mayer, Juan Carlos Barreira.</i>
58	10) Diagnóstico y tratamiento compromiso neurológico <i>Vanesa Cruzat, Laura Raiti.</i>
65	11) Diagnóstico y tratamiento compromiso neurocognitivo <i>Damián Duartes Noé, Federico Zazzetti, Juan Carlos Barreira.</i>
68	12) Diagnóstico y tratamiento compromiso/enfermedades asociadas gastrointestinales- hepáticas <i>M. Paula Girard Bosch, Rodrigo Garcia Salinas, Alfredo Arturi.</i>
74	13) Diagnóstico y tratamiento compromiso renal <i>Mirtha Sabelli, Valeria Scaglioni, Enrique Soriano.</i>
80	14) Diagnóstico y tratamiento compromiso cardiovascular <i>Carla Gobbi, Eduardo Albiero.</i>
84	15) Diagnóstico y tratamiento compromiso hematológico <i>Leandro Carlevaris, Felix Romanini, Marta Mamani.</i>
87	16) Tratamiento compromiso extraglandular <i>Cecilia Asnal, Catherine Crow, Alejandro Nitsche.</i>
93	17) Clinimetría <i>Julia Demarchi, Belén Barrios, Silvia Papasidero.</i>
98	18) Factores pronósticos <i>Guillermo Bennasar, Marta Mamani.</i>
104	19) Manejo del embarazo <i>María Victoria Martire, Marta Mamani.</i>

## Recomendaciones: Diagnóstico

Recomendación	NE	GR	GA (%)	m (DS)
Para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca en pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren primario (SSp), se recomienda realizar el test de Schirmer, y/o tinción superficie ocular (más específica que el Schirmer) y/o el ocular staining score.	2	B	94,3	9,4 (1,6)
Dada su baja especificidad, no se recomienda la utilización del break up time para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca en pacientes con sospecha de SSp.	2	B	70,6	7,7 (3)
Si bien tanto la sialometría no estimulada, la gammagrafía y la sialografía mostraron ser herramientas útiles para evidenciar el compromiso oral en los pacientes con sospecha de SSp; se recomienda el uso de la sialometría no estimulada (técnica sencilla, no invasiva y de bajo costo), siendo esta la única incluida en los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2016.	2	B	82,6	9,2 (1,5)
Si bien la ecografía (a) y la RMN (b) de las glándulas salivales podrían ser herramientas diagnósticas útiles, aún necesitan ser normatizadas y validadas para el diagnóstico de SSp, por lo cual no se recomienda su uso sistemático.	(a)2 (b)3	B	82,9	9,1 (1,6)
Para el diagnóstico de SSp se recomienda la determinación de anticuerpos anti-La/SSB y, especialmente, anti-Ro/SSA (ambos incluidos en los criterios clasificatorios 2002 y 2012, y sólo el anti-Ro/SSA en los criterios clasificatorios ACR/EULAR propuestos en 2016).	2	B	100	9,8 (0,5)
Se recomienda la determinación del factor antinuclear (FAN) y del factor reumatoideo (FR) para el diagnóstico de SSp (la positividad del FAN en títulos > o = 1/320 asociado a FR positivo, forma parte de los criterios clasificatorios 2012).	3	B	94,3	9,4 (1,9)
Dado que la biopsia de glándula salival forma parte de los criterios clasificatorios de la enfermedad, se recomienda su realización en pacientes con sospecha de SSp, especialmente en aquellos con anticuerpos específicos negativos.	2	B	91,4	9,5 (1,1)
Se sugiere la realización de biopsia de glándula salival menor con fines diagnósticos, en pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas pero no características de la enfermedad (como por ejemplo, manifestaciones sistémicas en ausencia de síntomas sicca), especialmente en aquellos con anticuerpos específicos positivos.	5	D	77,2	8,6 (2,6)
En pacientes con SSp y compromiso articular se recomienda el dosaje de anticuerpos anticitrulinas ya que su positividad podría predecir el desarrollo de artritis reumatoidea temprana.	2	B	88,6	8,8 (2,2)
Si bien la ecografía articular podría ser una herramienta útil, no se recomienda su utilización sistemática para el estudio de la artritis en SSp. Deberá valorarse su indicación en cada paciente en particular y considerando la accesibilidad al estudio.	4	C	91,5	9,3 (1,5)
Ante la presencia de compromiso cutáneo como manifestación extraglandular del SSp, se recomienda realizar biopsia de piel, para confirmar el diagnóstico y orientar hacia un mejor manejo del paciente.	4	C	77,2	8,2 (3,2)
Dado que parecería existir una mayor frecuencia de enfermedad celíaca en pacientes con SSp que en la población general, se sugiere solicitar autoanticuerpos específicos y dosaje de IgA total para evaluar presencia de enfermedad subclínica asociada.	4	C	77,2	8,4 (2,2)
Se recomienda el estudio del estado ácido-base venoso e ionograma en pacientes con diagnóstico de SSp, ya que todos los pacientes con acidosis túbulo renal (ATR) tipo 1 (excepto la forma incompleta) tienen acidosis metabólica hiperclorémica.	4	C	85,7	9 (1,9)
Ante sospecha de ATR incompleta (por ejemplo, hipokalemia aislada o nefrocalcinosis en ausencia de acidosis metabólica), se recomienda evaluación por nefrología para eventual realización de la prueba de sobrecarga de amonio.	4	C	94,1	9,4 (1,1)

## Recomendaciones: Tratamiento

Recomendación	NE	GR	GA (%)	m (DS)
Se recomienda el uso de hidratantes bucales para mejorar los síntomas de xerostomía.	3	B	97,1	9,6 (1)
Se recomienda el uso de gotas oftalmológicas con agentes viscosos para el manejo de los síntomas de ojo seco y prevención del daño corneal.	3	B	100	9,9 (0,6)
Se recomienda el uso tópico de ciclosporina A 0,05% como una opción efectiva para el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca en pacientes con SSp que no responden a agentes viscosos.	2	B	91,5	9,2 (1,4)
Para el tratamiento de la xerosis, especialmente la xerostomía moderada a severa, se recomienda el tratamiento con secretagogos: pilocarpina y cevimeline.	2	B	85,7	9,1 (1,9)
Si bien la evidencia en cuanto al tratamiento con fármacos inmunomoduladores para la artritis como manifestación extraglandular del SSp, es muy escasa; se recomienda el uso de drogas como metotrexato, hidroxicloroquina, sulfasalazina y leflunomida, para el tratamiento de la misma.	4/5	C/D	85,7	9,1 (1,3)
La evidencia respecto al tratamiento de la artritis como manifestación extraglandular del SSp, es muy escasa y desfavorable para algún anti-TNF, y nula para la mayoría de los agentes de esta familia, por lo cual no se recomienda su indicación.	4/5	C/D	85,7	9 (1,7)
Dado que no hay evidencia de que el síndrome de Raynaud en el SSp se trate de una manera diferente al de otras enfermedades del tejido conectivo, se sugiere utilizar los mismos fármacos que en otras patologías.	5	D	97	9,8 (0,6)
Para el tratamiento de la vasculitis cutánea se recomienda el uso de esteroides tópicos para alivio de síntomas; corticoides sistémicos en casos severos, o asociados a otras manifestaciones extraglandulares.	4	C	88,6	9,1 (1,9)
Ante vasculitis cutánea crónica o refractaria, se recomienda considerar el uso de azatioprina, metotrexato, mofetil micofenolato, colchicina, dapsona y ciclofosfamida.	4	C	91,4	9,3 (1,7)
Para el tratamiento de la xerosis se sugiere el uso de medidas generales, como por ejemplo, evitar jabón tradicional (contiene detergente) y evitar perfumes que contengan alcohol.	5	D	94,3	9,8 (0,7)
Se recomienda el tratamiento con hidroxicloroquina para el eritema anular. Ante la persistencia del cuadro considerar la combinación de antimaláricos y/o añadir prednisona 0,5-1 mg/día. También se recomienda considerar el uso de tacrolimus tópico.	4	C	91,2	9,4 (1)
Para el eritema anular, se sugiere considerar como otras alternativas, el uso de corticoides tópicos, metotrexato, micofenolato o ciclosporina, a pesar de existir discrepancias respecto a su eficacia.	4	D	80	8,7 (2)
Se recomienda tratamiento inmunosupresor con prednisona 1 mg/kg/día en los pacientes que presenten nefritis intersticial severa y activa (confirmada por biopsia).	4	C	97,2	9,7 (0,8)
Se recomienda considerar el uso de azatioprina en dosis de 1 a 2 mg/kg/día como ahorrador de corticoides, en los pacientes que presenten nefritis intersticial severa y activa (confirmada por biopsia).	4	C	88,6	9,1 (1,8)
En la glomerulonefritis membranoproliferativa puede usarse el esquema de prednisona + ciclofosfamida, con un protocolo similar Lupus; en casos refractarios se recomienda rituximab.	4	C	94,3	9,4 (1,3)

Recomendación	NE	GR	GA (%)	m (DS)
En la glomerulonefritis membranosa podrá optarse por un esquema similar Lupus o utilizarse el esquema de las glomerulonefritis membranosas primarias.	4	C	100	9,5 (0,8)
Existe escasa evidencia con resultados favorables sobre el tratamiento del compromiso neurológico con gammaglobulina, ciclofosfamida asociada a corticoides en pulsos o 1 mg/kg/día de meprednisona vía oral, plasmaféresis, interferón $\alpha$ o rituximab, por lo cual se recomienda considerar la posibilidad de estos tratamientos en los casos de compromiso neurológico severo.	4	C	100	9,8 (0,6)
Existe escasa evidencia con resultados favorables acerca del tratamiento del compromiso intersticial pulmonar con corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato o rituximab, por lo cual se recomienda considerar dichas opciones ante estos casos.	4	C	94,3	9,4 (1,1)
A pesar que existe escasa evidencia, se recomienda el tratamiento de la anemia hemolítica con dosis de 1 mg/kg/día o con pulsos endovenosos de corticoides. Se sugiere considerar el agregado de azatioprina.	4	C	94,3	9,5 (0,9)
A pesar que existe escasa evidencia, se recomienda el tratamiento de la neutropenia con dosis de 1 mg/kg/día o pulsos endovenosos de corticoides. Se sugiere considerar el agregado de ciclosporina o mofetil micofenolato en esta manifestación.	4	C	74,3	8,5 (2)
A pesar de que existe escasa evidencia, se recomienda el tratamiento de la plaquetopenia con dosis de 1 mg/kg/día o pulsos endovenosos de corticoides. Se sugiere considerar el agregado de inmunoglobulinas endovenosas o rituximab en esta manifestación.	4	C	91,5	9,3 (1,2)
Si bien se desconoce la utilidad de la hidroxycloquina en cuanto a la disminución del riesgo cardiovascular y el daño acumulado en pacientes con SSp, teniendo en cuenta los beneficios encontrados al respecto en otras patologías, se sugiere considerar su uso.	5	D	82,9	8,7 (2)
Si bien existen datos promisorios en cuanto al tratamiento con belimumab y con abatacept de las manifestaciones glandulares y extraglandulares del SSp, medidos por ESSPRI y ESSDAI, al no haber estudios suficientes que avalen su uso, no se recomienda su indicación.	4	C	79,4	8,3 (2,7)
Se han encontrado algunos resultados favorables con el tratamiento con rituximab en manifestaciones extraglandulares, por lo cual se recomienda considerar su indicación en casos seleccionados.	3	B	94,3	9,5 (1,1)



# Recomendaciones: Clinimetría, factores pronósticos y embarazo

Recomendación	NE	GR	GA (%)	m (DS)
Si bien el PROFAD-SSI, el PROFAD-SF y el SSI, son herramientas útiles, dado que el ESSPRI es un cuestionario autorreportado más sencillo y más ampliamente validado, se recomienda este último por sobre los primeros, para la evaluación del compromiso glandular, fatiga y dolor.	2	B	94,3	9,6 (1,1)
Si bien el SSDAI y el SCAI, serían herramientas útiles para medir actividad, dado que el ESSDAI es más exhaustivo que el SSDAI y más simple que el SCAI, detecta los cambios de actividad de forma más exacta y está más ampliamente validado, se recomienda la utilización de este último por sobre los anteriores, para la evaluación de la actividad sistémica.	2	B	94,3	9,4 (1,6)
Para evaluar el daño acumulado se recomienda utilizar el SSDDI (a) y/o SSDI (b).	(a): 2 (b):3	B	97,2	9,7 (1)
Dado que el descenso de C4, la presencia de crioglobulinas, púrpura, agrandamiento parotídeo y linfadenopatías, han mostrado ser predictores de linfoproliferación, se recomienda evaluar la presencia de los mismos para detectar un grupo de pacientes con mayor riesgo de viraje a linfoma.	2	B	97,2	9,8 (0,9)
Adicionalmente, algunos estudios identificaron a la esplenomegalia, descenso de C3, linfopenia, neutropenia, B2 microglobulinemia, gammapatía monoclonal, glomerulonefritis (especialmente crioglobulinémica), presencia de centros germinales o de un score de foco mayor o igual a 3 en la biopsia de glándula salival menor y a la gammagrafía parotídea grado III/IV, como predictores de linfoproliferación, por lo cual se recomienda considerar la evaluación de estos, dentro de los factores de riesgo de desarrollo de linfoma.	2/3	B	96,6	9,5 (1,4)
En los pacientes con SSp y factores de mal pronóstico, se recomienda realizar un monitoreo más estrecho de la enfermedad.	5	D	100	10 (0)
Se recomienda realizar ecocardiograma con doppler a partir de la semana 16 de embarazo en pacientes con SSp y anticuerpos anti-Ro+, con o sin anti-La+.	4	C	100	10 (0)
Dado los resultados contradictorios en el uso de corticoides para prevenir el bloqueo cardíaco congénito y el bajo nivel de evidencia a favor de sus beneficios para revertirlo, se recomienda valorar la indicación de corticoterapia frente a cada paciente en particular.	4	D	100	9,8 (0,5)
Dado que no se han encontrado anomalías congénitas en fetos de mujeres embarazadas tratadas con hidroxicloroquina (a) y dado que podría prevenir el desarrollo de lupus neonatal (b), se recomienda considerar su uso en pacientes embarazadas con anticuerpos positivos.	(a):3 (b):4	(a):B (b):C	97,1	9,7 (0,8)

NE: nivel de evidencia. GR: grado de recomendación. GA: grado de acuerdo. m (DS): media (desvío estándar). PROFAD: Profile of Fatigue and Discomfort. PROFAD-SF: Profile of Fatigue and Discomfort-Short Form. SSI: Sicca Symptoms Inventory. ESSPRI: European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient Reported Index. SSDAI: Sjögren's Syndrome Disease activity index. SCAI: Sjögren's Systemic Clinical Activity Index. ESSDAI: European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index. SSDDI: Sjögren's Syndrome Disease Damage Index. SSDI: Sjögren's Syndrome Damage Index.

**En las siguientes recomendaciones no se alcanzó el grado de acuerdo (GA) preestablecido (> o = 70%):**

-La realización de ecocardiograma en pacientes asintomáticos con SSp podría detectar la presencia de pericarditis, valvulopatía, disfunción diastólica e hipertensión pulmonar, por lo cual se sugiere considerar su indicación en la práctica diaria (GA: 60,1%).

-Existe evidencia que muestra que puede existir compromiso pulmonar subclínico, así como un aumento de la mortalidad en los pacientes con SSp y compromiso pulmonar, por lo cual se recomienda realizar tomografía de tórax de alta resolución en todos los pacientes con SSp (GA: 40,9%).

-Existe evidencia que muestra que puede existir compromiso pulmonar subclínico, así como un aumento de la mortalidad en los pacientes con SSp y compromiso pulmonar, por lo cual se recomienda realizar examen funcional respiratorio con difusión de monóxido de carbono en todos los pacientes con SSp (GA: 45,4%).

-Se recomienda realizar biopsia renal a todos los pacientes con SSp y evidencia de compromiso renal, ya sea ATR tipo 1, síndrome de Fanconi, diabetes insípida y glomerulonefritis, para guiar el tratamiento (GA: 65,7%).

-Se recomienda realizar evaluación neurocognitiva de manera sistemática y periódica en los pacientes con SSp (GA: 42,9%).

-La presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) podría predecir el desarrollo de cirrosis biliar primaria y la presencia de anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) podría predecir el desarrollo de hepatitis autoinmune en pacientes con SSp, por lo cual se sugiere considerar el dosaje de ambos anticuerpos en pacientes sin manifestaciones de compromiso hepático (GA: 67,6%).

-En pacientes con deterioro cognitivo vinculable a complicación neuropsicológica de SSp y no justificable por otras causas, podrían utilizarse glucocorticoides como tratamiento farmacológico (GA: 68,6%).

-No se recomienda la hidroxicloroquina para el tratamiento de los síntomas sicca, fatiga, mialgias y artralgias en pacientes con SSp (GA: 45,7%).

# Introducción y objetivos

**Anastasia Secco, Antonio Catalán Pellet**

Servicio de Reumatología Hospital B. Rivadavia

El Síndrome de Sjögren Primario (SSp) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por un proceso inflamatorio que afecta fundamentalmente a las glándulas de secreción, pero que también puede afectar a otros órganos <sup>(1,2)</sup>.

Es más frecuentemente en las mujeres, con una relación aproximada mujer/hombre de 10/1 y entre los 40 y 60 años de edad. Un metaanálisis de estudios publicados entre 1995 y 2013, con datos heterogéneos, estimó una tasa de incidencia sumaria de siete casos por 100.000 personas-año <sup>(3,4)</sup>.

Las manifestaciones clínicas características derivan del compromiso glandular y consisten en xeroftalmía, xerostomía, xerodermia, xerovagina, xerotráquea y tumefacción parotídea. La fatiga, de etiología multifactorial, es una manifestación frecuente. Si bien el compromiso glandular puede acarrear complicaciones locales, su mayor importancia radica en el impacto psicosocial y en la calidad de vida que produce en los pacientes <sup>(5)</sup>.

Clásicamente se describe que aproximadamente un 30-40% de los pacientes puede presentar compromiso extraglandular, aunque estudios recientes muestran que hasta el 92% puede presentar actividad sistémica medida por índices validados, en un seguimiento de 75 meses <sup>(6,7)</sup>. Entre estas manifestaciones se encuentran artritis, artralgiás, púrpura, polineuropatía, fenómeno de Raynaud, intersticiopatía pulmonar, acidosis túbulo renal, glomerulonefritis, anemia, leucopenia e hipergammaglobulinemia <sup>(1,2)</sup>.

Determinadas características clínicas y de laboratorio presentes al momento del diagnóstico, permiten identificar a un subgrupo de pacientes que presenta mayor riesgo de linfoproliferación y mortalidad. Entre ellas se destacan la presencia de crioglobulinas, descenso de C4, púrpura, parotidomegalia y linfadenopatías <sup>(8)</sup>.

En los últimos años, con el propósito de avanzar en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de esta patología, han surgido nuevos criterios clasificatorios, métodos diagnósticos, así como índices para medir la actividad y cronicidad de la enfermedad <sup>(9,10)</sup>.

Por este motivo se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica con el fin de recomendar conductas, a partir de la mejor evidencia, para optimizar la efectividad con relación al diagnóstico de la enfermedad y sus diferentes manifestaciones, evaluación y seguimiento clínico, pronóstico, tratamiento y manejo en situaciones especiales como el embarazo.

## **Población blanco:**

Pacientes con diagnóstico SSp según criterios de clasificación reconocidos.

## **Especialidades médicas y grupos a quienes va dirigida:**

- Reumatología
- Clínica Médica
- Médicos Generalistas
- Medicina Familiar
- Oftalmólogos
- Odontólogos
- Auditores de obras sociales y prepagas
- Autoridades del Ministerio de Salud de la Nación y Secretarías nacionales, provinciales y municipales de Salud en todo el territorio de nuestro país.

## **Bibliografía**

1. Sormani de Fonseca M.L, Romanini F.E, Auad C. Síndrome de Sjögren, Maldonado Cocco J.A, Citera G. Reumatología. Ediciones Azzurras. Martinez. Buenos Aires. Argentina. 2010.
2. Catalán Pellet A, Secco A, Caeiro F, Encinas L. Síndrome de Sjögren, Ferix R, Munoz Louis R, Espinosa L, Khamashta M, Matucci-Cerinic M, Sanmarti R. Enfermedades Inflamatorias Reumatológicas. 2016.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:670-9.
4. Qin B, Wang J, Yang Z et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1983-9.
5. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical Manifestations and Early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Arch Intern Med.* 2004;164:1275-1284.
6. Brito-Zerón P y Ramos-Casals M. Evolución y pronóstico del paciente con Síndrome de Sjögren primario. *Med Clin (Barc).* 2008;130 (3):109-115.
7. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology.* 2014;53:321-331.
8. Nishishinya M, Pereda C, Muñoz-Fernández S et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2015;35(1):17-26.
9. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, on behalf of the EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26 (5):520-527.
10. Luciano N, Valentini V, Calabrò A et al. One year in review 2015: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:259-271.

# Metodología

Anastasia Secco<sup>1</sup>, Enrique Soriano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología Hospital B. Rivadavia. <sup>2</sup>Servicio de Reumatología Hospital Italiano de Buenos Aires

La coordinación general del consenso estuvo a cargo de los coordinadores del grupo de estudio de Síndrome de Sjögren (SS) de la Sociedad Argentina de Reumatología. La coordinación y asesoramiento técnico estuvieron a cargo de un médico reumatólogo y epidemiólogo con amplia trayectoria, asistido por un médico reumatólogo con formación y experiencia en medicina basada en la evidencia, y en el manejo del SSp.

Se discutieron los temas a considerar y se constituyeron varios grupos de trabajo, de acuerdo a la distribución de los mismos:

- Métodos diagnósticos - manifestaciones glandulares.
- Criterios clasificatorios.
- Tratamiento xeroftalmía.
- Tratamiento xerostomía.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso músculo esquelético.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso cutáneo.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso respiratorio.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso neurológico.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso neurocognitivo.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso/enfermedades asociadas gastrointestinales-hepáticas.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso renal.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso cardiovascular.
- Diagnóstico y tratamiento compromiso hematológico.
- Tratamiento compromiso manifestaciones extraglandulares.
- Clinimetría.
- Factores pronósticos
- Manejo del embarazo.

En abril de 2015 se realizó una primera reunión en la que se dieron las pautas para el planteo de las preguntas según la metodología PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: outcome), la realización de la búsqueda bibliográfica, la selección de los artículos y la clasificación

según su nivel de evidencia <sup>(1)</sup>.

Cada grupo de trabajo planteó las preguntas, las cuales fueron revisadas por los coordinadores técnicos y generales. A partir de éstas se generaron las estrategias de búsqueda sistemática de la bibliografía en al menos tres bases (PubMed, Cochrane Library, LILACS), seleccionando los estudios referentes a cada área que permitieran obtener el nivel de evidencia óptimo para emitir una recomendación adecuada <sup>(1-3)</sup>.

Como fecha límite de búsqueda se estableció julio de 2015. Por considerarse de relevancia, se incluyó como literatura gris y con fecha posterior al límite definido, los nuevos criterios clasificatorios ACR-EULAR, los cuales fueron presentados como comunicación oral en el Congreso Americano de Reumatología (noviembre de 2015).

La selección de estudios respetó una práctica estructurada (NICE-UK), donde la selección de trabajos siguió un orden preestablecido: evaluación del título, resumen, obtención de copia firme del trabajo seleccionado y evaluación del mismo <sup>(4)</sup>.

Para la clasificación de la evidencia se utilizó la clasificación de Oxford 2011 (Tabla 1), la cual abarca el espectro de estudios considerados en este consenso: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La misma contempla la posibilidad de disminuir el nivel de evidencia según la calidad del estudio, imprecisión, su carácter indirecto (el estudio PICO no coincide con la pregunta PICO), por inconsistencia entre los estudios o porque el tamaño absoluto del efecto es demasiado pequeño; a su vez, el nivel de evidencia puede aumentar si el tamaño del efecto es grande o muy grande <sup>(5)</sup>.

Se llevaron a cabo reuniones posteriores (agosto y septiembre de 2015), en las que cada grupo expuso las preguntas seleccionadas, la estrategia de búsqueda utilizada para responderlas, el número de artículos encontrados y seleccionados por cada base de datos empleada. En este contexto, se discutieron y bosquejaron las principales recomendaciones, su nivel de evidencia y grado de recomendación (Tablas 1 y 2) <sup>(5)</sup>.

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>How common is the problem?</b>	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
<b>Does this intervention help?</b> (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the RARE harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
<b>Is this (early detection) test worthwhile?</b> (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

\* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

\*\* As always, a systematic review is generally better than an individual study.

#### How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

\* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Hovick, Jain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

**Tabla 1**

Posteriormente, a través de un cuestionario online, los integrantes del consenso evaluaron su grado de acuerdo con cada recomendación con opciones de respuesta desde el cero (totalmente en desacuerdo) al diez (totalmente de acuerdo). Se consideró como voto favorable a un puntaje igual o mayor a ocho. Se estableció una mayoría de al menos 70% para la aceptación de cada recomendación. Se calculó la media y desvío estándar de la puntuación del total de los votos, para cada una de ellas.

A	consistent Nivel 1 studies
B	consistent Nivel 2 or 3 studies or extrapolations from Nivel 1 studies
C	Nivel 4 studies or extrapolations from Nivel 2 or 3 studies
D	Nivel 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any Nivel

"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

**Tabla 2**

## Bibliografía

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). 2014. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
2. Guyatt G, Sinclair J, Cook D, Glasziou P: Users' guides to the medical literature. XVI how to use a treatment recommendation. JAMA. 1999;281:1836-1843.
3. Oxman A, Sackett D, Guyatt G, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' Guides to the Medical Literature. How to Get Started. JAMA. 1993;270 (17):2093-2095.
4. National Institute for Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=422956>
5. OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

# Síndrome de Sjögren y métodos diagnósticos. Manifestaciones glandulares Compromiso ocular

**Cristina Amitrano, Alejandro Nitsche**

Hospital Alemán

## **Pregunta 1- En pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren primario (SSp), ¿es de utilidad el test de Schirmer para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca?**

Criterios de búsqueda: ((primary sjogren's syndrome OR sjogren OR sjogren syndrome OR primary sjogren syndrome) AND (test schirmer OR schirmer) AND (diagnosis)).

PubMed

Búsqueda: 237 artículos

Seleccionados por título: 27 artículos

Seleccionados por abstract: 10

Seleccionados por artículo: 5

Incluidos manualmente: 1

Cochrane

Búsqueda: 0

LILACS

Búsqueda: 14 artículos

Artículos incluidos: 0

Artículos totales incluidos: 6

## **Pregunta 2- En pacientes con sospecha de SSp, ¿es de utilidad el test de Rosa de Bengala (RB) para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca?**

Criterios de búsqueda: ((primary sjogren's syndrome OR sjogren OR sjogren syndrome) AND (keratoconjuntivitis sicca) AND (diagnosis) AND (rose Bengal))

PubMed

Búsqueda: 53 artículos

Seleccionados por título: 13 artículos

Seleccionados por abstract: 8 artículos

Seleccionados por artículo: 6

Incluidos manualmente: 0

Cochrane

Búsqueda: 0

LILACS

Búsqueda: 2 artículos

Artículos incluidos: 0

Artículos totales incluidos: 6

## **Pregunta 3- En pacientes con sospecha de SS, ¿es de utilidad el break up time (BUT) para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca?**

Criterios de búsqueda: ((sjogren syndrome OR sjogren)

AND (break up time) AND (diagnosis))

PubMed

Búsqueda: 99 artículos

Seleccionados por título: 24 artículos

Seleccionados por abstract: 5 artículos

Incluidos manualmente: 1

Cochrane

Búsqueda: 0

LILACS

Búsqueda: 3

Artículos incluidos: 0

Artículos totales incluidos: 6

Dada la superposición de los artículos que responden las preguntas 1, 2 y 3, los mismos se describen de manera conjunta.

Markusse y colaboradores publicaron en 1992 un estudio de corte transversal, en el cual evaluaron las anomalías oftalmológicas en el Síndrome de Sjögren Primario (SSp) y determinaron el valor diagnóstico de los diferentes test utilizados en la evaluación del componente ocular. Se enrolaron 44 pacientes con SSp, según criterios modificados de California. Dos grupos de voluntarios sirvieron como control: 21 pacientes con síntomas sicca y 26 sin síntomas sicca. En bajos puntos de corte, el test de Schirmer y el BUT resultaron en una baja sensibilidad (S) y alta especificidad (E). Aplicando un valor de corte de 8 segundos para el BUT, la S y E fueron del 80% y 81%, respectivamente. La tinción con RB fue altamente específica (100%) y poco sensible (45%) cuando se utilizó un valor de corte con score  $\geq 4$  <sup>(1)</sup>. NE: 3

Vitali y colaboradores publicaron en 1994 un estudio de corte transversal en el que evaluaron la S y E de varias pruebas como herramientas para el diagnóstico de SS, y formuló criterios diagnósticos en SSp. Participaron 22 centros de 11 países. Se enrolaron 447 pacientes con SS según criterio médico (246 con SSp y 201 con SS secundario) y 246 controles. El RB tuvo una E del 81,7% y una S de 64,3%. El BUT mostró una S de 77,8% y una baja E (38,9%). El test de Schirmer presentó una S y E de 76,9% y 72,4%, respectivamente, cuando se consideró un valor de corte de 5 mm/5 min. La S se incrementó a 83,6%, pero la E disminuyó a 69,8% al considerar 10 mm/5 min como punto de corte. Sólo el test de Schirmer y RB mostraron un grado aceptable de concordancia. Los test oftalmológicos mostraron menor frecuencia y menor grado de compromiso patológico en los pacientes con SS

secundario que en aquellos con SSp<sup>(2)</sup> NE: 2

El estudio europeo multicéntrico de corte transversal, de Vitali y colaboradores, publicado en 1996, evaluó los criterios preliminares de SS. Se incluyeron 278 pacientes (121 controles y 157 pacientes con SS, según criterio médico). El grupo control estaba conformado por pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo sin SS, y por sujetos sanos. Al menos cuatro de los seis criterios estaban presentes en 79 de 81 pacientes inicialmente clasificados como SSp (S: 97,5%), pero en sólo siete de 121 controles no-SS (E: 94,2%). El test de Schirmer mostró una precisión diagnóstica del 77% (E: 70,7% y S: 86,2%). El RB presentó una S de 52,9% y un E de 91,7%, con una precisión diagnóstica de 75,4%<sup>(3)</sup>. NE: 2

Versura y colaboradores publicaron en 2006 un estudio de test diagnóstico con el fin de evaluar las pruebas oculares incluidas en los criterios de clasificación de SSp. Se incluyeron 262 pacientes ((78 SSp según criterios clasificatorios Americano-Europeos (AECG), 91 con enfermedades autoinmunes no-SS y 93 con síndrome sicca)). El BUT con resultados menores o iguales a 10 segundos tuvo una E de 12,1%, S de 91,9%, likelihood ratio (LR)+ 1,05, valor predictivo positivo (VPP) de 5,2 y área bajo la curva (ABC) ROC 0,58. El Schirmer I  $\leq$  5 mm mostró una E de 66,7%, S de 45,9%, LR+ de 1,38, VPP de 6,8 y ABC de 0,67. La tinción con verde de lisamina con un puntaje mayor a nueve, mostró una E de 75%, una S de 85,1%, LR+ 3,41; un VPP de 15,2 y un ABC de 0,82<sup>(4)</sup>. NE: 3

Versura y colaboradores publicaron en 2007 un estudio de test diagnóstico, en el cual se analizó el desempeño de los diferentes test oculares incluidos en los criterios clasificatorios de SSp y se los comparó con otros exámenes relacionados con el status de la superficie ocular. Se enrolaron 177 pacientes: 62 con SSp de acuerdo con los criterios clasificatorios AECG, 56 con enfermedades autoinmunes no-SS y 59 con síndrome sicca. Se observó un bajo rendimiento para el diagnóstico de SS del test de Schirmer I (S: 0,42, E: 0,76, LR+: 1,75, ABC: 0,41) y BUT (S: 0,92, E: 0,17, LR+: 1,11, ABC: 0,59). La tinción con verde de lisamina mostró el mejor rendimiento (S: 0,63, E: 0,89, LR+: 5,72, ABC: 0,68)<sup>(5)</sup>. NE: 3

Caffery y colaboradores publicaron en 2010 un estudio de corte transversal en el que compararon la presentación clínica de 231 pacientes con SSp con 89 pacientes con ojo seco con deficiencia acuosa ((queratoconjuntivitis sicca (KCS)), y determinaron los procedimientos que mejor diferenciaban a estos grupos. La presencia de la tinción con RB de la conjuntiva temporal fue la variable ocular no invasiva más importante que diferenció los grupos. Esta evaluación no invasiva demostró una S del 96,1% con E de 56,2%<sup>(6)</sup>. NE: 3

Knezovi y colaboradores publicaron en 2011 un estudio de corte transversal en el que evaluaron el rendimiento diagnóstico de la prueba RB para el diagnóstico de SS y exploraron las diferencias con otros test diagnósticos. Se incluyeron 66 pacientes: 48 con diagnóstico de SS según criterios AECG y 18 con síntomas sicca no-SS. El BUT presentó una S de 62,50% y E de 83,33%. El ABC fue

de 0,71. El test de Schirmer mostró una S del 75%, E de 83,33% y ABC de 0,78. El RB exhibió el mejor rendimiento (S: 100%; E: 100%; y ABC: 1,00)<sup>(7)</sup>. NE: 3

Respecto al rol del test de Schirmer en los criterios clasificatorios ACR-EULAR 2016, revisar el addendum del capítulo de Criterios clasificatorios.

**Pregunta 4- En pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren, ¿es de utilidad el score de tinción ocular (OSS) para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca? - Considerando test de Schirmer y OSS, ¿cuál tiene mayor E y S para el diagnóstico de queratoconjuntivitis sicca, en pacientes con sospecha de SSp?**

#### Ocular staining score OSS

Criterios de búsqueda: ((primary sjogren's syndrome OR sjogren OR sjogren syndrome) AND (diagnosis) AND (ocular staining score))

PubMed

Búsqueda: 36 artículos

Seleccionados por título: 8 artículos

Seleccionados por abstract: 3 artículos

Seleccionados por artículo: 3 artículos

Incluidos manualmente: 1 artículo

Cochrane

Búsqueda: 0

LILACS

Búsqueda: 0

Artículos totales incluidos: 4

Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups condujo un estudio multicéntrico en 2010 con los objetivos de: 1) describir el sistema de clasificación OSS, 2) analizar la distribución del OSS entre los participantes en el registro SICCA, 3) evaluar la asociación entre OSS y otras características del SS. Entre los 1208 participantes, un total de 920 presentaba al menos una de las tres características que se cree están asociadas con el SS: un OSS anormal de 3 o mayor; sialoadenitis linfocítica focal con una puntuación de foco  $\geq$  1; y/o anticuerpos anti-SS-A o B positivos. Debido al alto porcentaje de participantes que tuvo un OSS anormal (28%) en ausencia de otras características del SS se consideraron dos subgrupos en el análisis:

1.- Puntuación  $\geq$  3 en ausencia de las otras dos características del Síndrome de Sjögren o solo KCS.

2.- Puntuación  $\geq$  3 y al menos una de las otras dos características fenotípicas del síndrome de SS (sialoadenitis linfocítica focal con una puntuación de foco  $\geq$  1 y/o anticuerpos positivos anti-SS-A o B (grupo SS-KCS). Entre los participantes, la mediana del OSS fue de 5 en el grupo de pacientes con KCS en comparación con 9 del grupo SS-KCS, ( $p < 0,01$ ). La mediana de BUT fue de 3,5 entre las personas con KCS en comparación con 2 en el grupo SS-KCS ( $p < 0,01$ ). El test de Schirmer fue significativamente menor en el grupo SS-KCS comparado con el grupo KCS. ( $p < 0,01$ )<sup>(8)</sup>. NE: 4

En 2012 la American College of Rheumatology (ACR)

propone nuevos criterios de clasificación para el SSp. Según los resultados surgidos del análisis de un modelo estadístico, el OSS  $\geq 3$  presentó una S de 89,7 (IC 95%: 86,4–92,7), E 37,8 (34,2–41,2); el BUT  $< 10$  segundos una S de 90,5 (87,9–93,0) y E de 21,4 (17,9–24,3); el test de Schirmer  $< 5$  mm/5 minutos una S de 42,7 (37,8–47,6) y E de 75,1 (71,7–78,2) <sup>(9)</sup>. NE: 3

Cornec y colaboradores publicaron en 2014 un estudio de corte transversal en el que evaluaron el grado de acuerdo entre los criterios de clasificación AECG y los nuevos criterios ACR 2012. Se estudiaron 105 pacientes de los cuales 42 (40%) cumplieron con los criterios AECG y 35 (33,3%) cumplieron con los criterios ACR. El acuerdo entre la puntuación de tinción ocular  $\geq 3$  (ACR) y el test de Schirmer  $\leq 5$  mm/5 min (AECG) fue muy baja ( $k=0,14$ ). La concordancia entre la biopsia de glándula salival y el OSS fue menor que entre la primera y el test de Schirmer ( $k=0,14$  vs. 0,35). Ambos test mostraron muy pobre concordancia con anti-SSA/SSB+ (coeficiente  $k=0,21$  en el caso del OSS y  $k=0,27$  para test de Schirmer) <sup>(10)</sup>. NE: 4

Rasmussen y colaboradores en 2014, compararon los criterios de clasificación AECG y los ACR, en un estudio de corte transversal. Se evaluaron 646 participantes. Según criterios AECG y ACR se clasificaron 279 y 268 participantes con SSp, respectivamente. Ambos criterios se encontraron en 244 participantes (81%). Se observaron 24 pacientes AECG-/ACR+, debido principalmente a las diferencias en la puntuación de tinción corneal. El test de Schirmer I mostró una baja S (rango: 0,49–0,54) con mayor E (0,71–0,73). El OSS mostró mayor S (0,80–0,90), pero menor E (0,45–0,51); lo que podría ser parcialmente corregido mediante el aumento de su valor de corte de positividad  $\geq 3$  a  $\geq 4/12$ . Los dos conjuntos de criterios de clasificación fueron concordantes en la mayoría de los casos <sup>(11)</sup>. NE: 3

Respecto al OSS y los criterios clasificatorios ACR-EULAR 2016, consultar el addendum del capítulo de Criterios clasificatorios.

## Bibliografía

1. Markusse M, Hogeweg M, Swaak AJG, van Haeringen NJ, Jong PT. Ophthalmological examinations of patients with primary Sjögren's syndrome selected from a rheumatological practice. *British Journal of Rheumatology* 1992;31:473-476.
2. 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;53:10:637-47.
3. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, Kater L, Konttinen YT, Manthorpe R, Meyer O, Mosca M, Ostuni P, Pellerito RA, Pennec Y, Porter SR, Richards A, Sauvezie B, Schiødt M, Sciuto M, Shoenfeld Y, Skopouli FN, Smolen JS, Soromenho F, Tishler M, Wattiaux MJ, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996;55:116-121.
4. Versura P, Frigato M, Mulé R, Malavolta N, Campos EC. A proposal of new ocular items in Sjögren's syndrome classification criteria. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006;24:567-572.
5. Versura P, Frigato M, Cellini M, Mulé R, Malavolta N, Campos EC. Diagnostic performance of tear function tests in Sjögren's syndrome patients. *Eye* (2007) 21,229-237.
6. Caffery B, Simpson T, Wang S, Bailey D, McComb J, Rutka J, Slomovic A, Bookman A. Rose Bengal Staining of the Temporal Conjunctiva Differentiates Sjögren's Syndrome from Keratoconjunctivitis Sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2381-2387.
7. Knezović I, Alajbeg I, Karlović D, Pavan J, Vrkić N, Bisčan A. Differential Diagnostic Performance of Rose Bengal Score Test in Sjögren's Syndrome Patients. *Coll Antropol*. 35 (2011) 4:1105-1113.
8. Whitcher JP, Shiboski C, Shiboski S, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, Hamann S, Larkin G, McNamara N, Greenspan J, Daniels T. For the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. A Simplified Quantitative Method for Assessing Keratoconjunctivitis Sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010 March;149(3):405-415.
9. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Whitcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 475-487.
10. Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Pers JO, Boisramé-Gastrin S, Renaudineau Y, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (Oxford) 2014 Sep;53(9):1604-7.
11. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, Stone DU, Hefner KS, Anaya JM, Rohrer M, Gopalakrishnan R, Houston GD, Lewis DM, Chodosh J, Harley JB, Hughes P, Maier-Moore JS, Montgomery CG, Rhodus NL, Farris AD, Segal BM, Jonsson R, Lessard CJ, Scofield RH, Sivits KL. Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterized sicca cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014 January 1;73(1):31-8.



# Síndrome de Sjögren y métodos diagnósticos

## Manifestaciones glandulares

### Compromiso oral

Cristina Amitrano, Alejandro Nitsche

Hospital Alemán

#### Pregunta 1- En los pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren (SSp), ¿es de utilidad la medición de flujo salival para el diagnóstico del compromiso oral?

Criterios de búsqueda: ((primary sjogren's syndrome OR sjogren OR sjogren syndrome) AND (diagnosis) AND (unstimulated sialometry OR sialometry))

PubMed

Resultado Búsqueda: 38 artículos

Por título se seleccionaron: 13 artículos

Por abstract se seleccionaron: 5 artículos

Aporte propio: 2 artículos

LILACS

Resultado: 7 artículos

Seleccionados: 1

Cochrane

Búsqueda: 0

Artículos totales incluidos: 8 artículos

Speight y colaboradores publicaron, en 1992, un estudio de corte transversal en el que evaluaron la medición del flujo salival no estimulada en 134 pacientes. Veinticinco pacientes con Síndrome de Sjögren (SS), tanto primario como secundario, 69 sujetos controles jóvenes, 20 sujetos sanos de mayor edad que el grupo anterior y 20 pacientes con artritis reumatoidea (AR) sin SS. El flujo salival no estimulado fue significativamente superior en los sujetos del grupo control conformado por jóvenes que en todos los demás grupos ( $p < 0,01$ ). Entre los pacientes con SS, 52% tenían un flujo de 0-1 ml/min o menos en comparación con sólo el 8% de los controles emparejados por edad. El valor predictivo positivo (VPP) de este bajo flujo fue de 81%, con una sensibilidad (S) del 52% y especificidad (E) del 92% <sup>(1)</sup>. NE: 3

Pennec y colaboradores publicaron, en 1993, un estudio de corte transversal para establecer la utilidad de diferentes pruebas (tasa de flujo de saliva (FS); lisozima salival (Lys); lactoferrina salival (Lf); sialografía (SG); gammagrafía de glándula salival (GGS) y biopsia de glándulas salivales menores (BGSM)) para evaluar el componente oral del

SS. Se incluyeron 40 pacientes con SSp, 16 pacientes con SS secundario, 16 pacientes con enfermedad del tejido conectivo no-SS y 14 controles normales. El FS mostró una S de 68%, E de 81%, VPP de 90% y VPN de 50% para SSp. SG presentó una S de 74%, E de 87%, VPP de 93% y VPN de 41%. GGS tuvo una S de 75%, E de 75%, VPP de 90% y VPN de 45%. La BGSM mostró una S de 95%, E de 75%, VPP de 90%, VPN de 14% <sup>(2)</sup>. NE: 3

Vitali y colaboradores publicaron, en 1994, un estudio de corte transversal en el que evaluaron la S y la E de varias pruebas como herramientas diagnósticas para el SS, y formularon criterios clasificatorios preliminares de SS en un estudio multicéntrico. Se incluyeron 447 pacientes con SS (246 con SSp y 201 con SS secundario) y 246 controles (113 de ellos con una enfermedad del tejido conectivo sin SS y 133 controles sanos). Las pruebas que evaluaron el compromiso oral fueron generalmente más fiables que las pruebas oculares en el diagnóstico de SS. En particular, la SG parotídea fue la herramienta de diagnóstico más específica (100%), mientras la BGSM (donde la presencia de al menos un foco inflamatorio se consideró como indicativo para el diagnóstico) mostró un buen equilibrio entre S y E (82,4% y 86,2%, respectivamente). La medición del flujo salival no estimulado fue mejor en discriminar pacientes de controles que la medición del flujo salival estimulado. Mostró una S y una E del 56,1% y 80,7%, respectivamente, con >1,5 ml de saliva recogidas en 15 minutos. El flujo salival estimulado mostró una S similar (66,4%), pero una E significativamente menor (56,4%), tomando un valor de corte de >3,5 ml de saliva recogida en 5 minutos. La gammagrafía, mostró una S del 87,2% y una E del 79% respectivamente <sup>(3)</sup>. NE: 2

Kalk y colaboradores publicaron, en 2001, un estudio de corte transversal en el que evaluaron el valor de la sialometría y sialoquímica para el diagnóstico de SS. Cien pacientes ((clasificados en 3 grupos: SSp (33), SS secundario (25) y síntomas sicca (42)) fueron evaluados con sialometría, realizándose también la evaluación de una serie de componentes salivales (sodio, potasio, cloruro, calcio, fosfato, urea, amilasa, proteína total) y fueron comparados con un grupo de 36 controles sanos. Los

pacientes con SS mostraron menor tasa de flujo salival submandibular/sublingual (SM/SL) y una apreciable diferencia en la composición salival de la parótida y la saliva SM/SL. La velocidad del flujo de parótidas estimulado se encontró reducida en los pacientes con SS en comparación con el normal ( $p<0,02$ ). El flujo salival estimulado y no estimulado SL/SM fueron menores en los pacientes con SS que en los controles sanos ( $p<0,05$ ). En los grupos SSp y SSs la concentración de sodio y cloruro eran seis y dos veces respectivamente más altos que en el grupo sin SS <sup>(4)</sup>. NE: 4

En 2002, Kalk y colaboradores, en un estudio de corte transversal, plantearon valores de referencia de los test salivales que ofrecen un posible medio no invasivo de diagnóstico de SS. Incluyeron 120 pacientes: 65 con SS y 55 sin SS. La mayor precisión para el diagnóstico de SS resultó de la combinación de la medición del flujo salival estimulado SM/SL y la concentración de sodio y cloruro de la saliva de la parótida: S de 0,85 y E de 0,96. La sialometría mostró una S de 0,67 y una E de 0,76 con un VPP de 0,78 <sup>(5)</sup>. NE: 3

En 2005, Liquidato y colaboradores publicaron un estudio de corte transversal en el que evaluaron la importancia de la BGSM y de la sialometría, aisladas o asociadas, para la clasificación de SS. Se enrolaron 72 pacientes con xerostomía. De ellos, 26 (36,1%) fueron clasificados como SS, y 46 (63,9%) presentaron diferentes diagnósticos y fueron clasificados como no-SS. El VPP de la biopsia fue mayor que el de la sialometría ( $p<0,01$ ). No hubo diferencias significativas en el VPN ( $p=0,1$ ) y S ( $p=0,52$ ) entre la biopsia y la sialometría. Se observó que la E de la biopsia fue mayor que la de la sialometría ( $p=0,01$ ). Al comparar el VPP de biopsia y biopsia asociada con sialometría, no hubo diferencias significativas ( $p=0,16$ ). Sin embargo, el VPN de la combinación ( $p=0,01$ ), así como la S ( $p<0,01$ ) fueron significativamente mayores en comparación con la biopsia sola. La E y el VPP de la biopsia asociada con sialometría fueron significativamente mayores ( $p=0,04$  y  $p<0,01$ , respectivamente), que la biopsia sola <sup>(6)</sup>. NE: 3

Respecto al rol de la sialometría en los nuevos criterios clasificatorios ACR-EULAR 2016, remitirse al addendum del capítulo de Criterios clasificatorios.

## **Pregunta 2- En pacientes con sospecha de SSp, ¿es de utilidad la SG para el diagnóstico de disfunción de la glándula salival?**

Criterios de búsqueda: ((sjogren OR sjogren syndrome OR primary sjogren syndrome) AND (salivary gland) AND (diagnosis) AND (sialography))

PubMed

Resultado Búsqueda: 266 artículos

Seleccionados por título: 53 artículos

Seleccionados por abstract se seleccionaron: 10 artículos

Seleccionados por artículo: 7

LILACS

Resultado: 6 artículos

Seleccionados: 0

Cochrane

Búsqueda: 0

Total de artículos incluidos: 7

Markusse y colaboradores publicaron, en 1993, un estudio de corte transversal en el que evaluaron la SG por sustracción digital de las glándulas parótidas en 34 pacientes con SSp según criterios clasificatorios vigentes (siendo uno de ellos la SG) y 78 pacientes en los que se descartó SS (no-SS). Se observó con mayor frecuencia en los pacientes con SSp que en los pacientes no-SS: un patrón de ramificación escaso de los conductos, ampliación progresiva e irregularidad de las paredes del conducto, parénquima no homogéneo y la aparición de dilataciones acinares periféricas. Los hallazgos más discriminativos entre los dos grupos de pacientes fueron la presencia de dilataciones acinares y la pérdida de la homogeneidad del parénquima. La presencia de dilataciones acinares mostró una S y E de 79% y 95%, respectivamente. Tanto la S como la E de un parénquima irregular o ausente fueron de 91%. El hallazgo concurrente de dilataciones acinares y un parénquima irregular o ausente presentó una S del 77% y una E del 95% <sup>(7)</sup>. NE: 3

El estudio de Vittali y colaboradores, publicado en 1994, fue descripto previamente <sup>(3)</sup>. NE: 2

Kalk y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio de corte transversal en el que evaluaron el valor de la SG como herramienta diagnóstica en SS. Cien sialogramas parotídeos se interpretaron de forma independiente de una manera ciega por dos médicos entrenados y dos observadores expertos. Los pacientes fueron clasificados como SS y no-SS según criterios clasificatorios AECG (siendo la SG uno de estos criterios). En el caso de los observadores entrenados se alcanzó una S del 95% y una E del 33% para el diagnóstico de SS por sialograma, mientras que en el caso de los observadores expertos se logró una S del 87% y una E del 84%. Se halló concordancia aceptable entre observadores entrenados y expertos, mientras que ambos observadores expertos mostraron un buen grado de acuerdo entre sí. El acuerdo intraobservador fue de bueno a muy bueno, para todos los observadores <sup>(5)</sup>. NE: 3

Song y colaboradores, publicaron en 2014, un metaanálisis de estudios heterogéneos entre ellos, que tuvo

como objetivo comparar el rendimiento diagnóstico de la SG salival y la ultrasonografía (US) para el diagnóstico de SS. Se incluyeron seis estudios (488 pacientes y 447 controles). Las medidas sumarias de S y E de la SG fueron 80% (IC 95%: 76,4-83,2%) y 89% (IC 95%: 85,8-91,8%), respectivamente. En el caso de la US, la S fue del 77,4% (IC 95%: 73,7-80,9%) y la E del 81,5% (IC 95%: 77,6-85%)<sup>(8)</sup>. NE: 2

En 2008, Salaffi y colaboradores publicaron un estudio de corte transversal en el que compararon la US de las glándulas salivales con la SG y GGS en SS. Se incluyeron 77 pacientes con SS y 79 con síntomas sicca pero sin SS. Los hallazgos de la US se clasificaron utilizando un sistema de puntuación ecográfica que varió de 0 a 16, obtenido mediante la suma de las puntuaciones de cada glándula parótida y submandibular. De los 77 pacientes con SS, 66 tuvieron resultados anormales en la US. El puntaje medio US en los pacientes con SS fue de 9,0 (rango: 3 a 16), mientras que el de los pacientes no-SS fue de 3,9 (rango de 0 a 9), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Los resultados de la SG mostraron que 59 pacientes con SS tenían hallazgos anormales, mientras que 58 pacientes tuvieron hallazgos anormales por GGS. A través de la comparación de las curvas ROC, la US surgió como la mejor opción ((área bajo la curva (ABC)=0,86+/-0,03), seguida por la SG (ABC=0,80+/-0,04) y por la GGS (ABC=0,78+/-0,03). Para la sialografía la S fue 72,7%, y la E 84,9%, respectivamente<sup>(9)</sup>. NE: 3

Obinata y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio de corte transversal en el que evaluaron la precisión de la SG, la BGSM, y la US para el diagnóstico de SS. Se incluyeron 73 pacientes (36 sujetos clasificados como SS según test oculares y serología, y 37 sin SS). La S de la SG fue 83,3%, de la US 77,8% y 63,9% para la histopatología. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de la SG y la histopatología ( $p < 0,05$ ). La E de la SG fue 94,4%, de la US 78,8% y 91,4% para la histopatología. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre sialografía y ecografía ( $p < 0,05$ ). La precisión diagnóstica de la SG fue de 89%; mientras que, tanto la US como la histopatología, mostraron una precisión de 78,1%. La SG fue de las tres la herramienta que mostró mejor desempeño para el diagnóstico de SS<sup>(10)</sup>. NE: 3

Poul y colaboradores, en 2008, revisaron en forma retrospectiva los datos de 105 sujetos consecutivos investigados simultáneamente por US y SG de las glándulas parótidas para SS. De estos, se incluyeron 60 sujetos, 45 con SS (36 SS, nueve SS secundario) y 15 sujetos sin SS. La US mostró un patrón heterogéneo de la glándula parótida en pacientes con SS, mientras que la SG demostró

un patrón puntiforme de sialectasia. La S, E y exactitud de la US fueron 84,44%, 73% y 81,6%, respectivamente; y para SG convencional fueron 77,77%, 86,66% y 80%, respectivamente. Mediante la combinación de ambas modalidades de imágenes, la S aumentó a 91% con un 60% de E y 83,3% de precisión. No hubo diferencia significativa entre el diagnóstico de SS primario vs. SS secundario<sup>(11)</sup>. NE: 3

### **Pregunta 3- ¿Qué utilidad tiene en la actualidad la realización de GGS para el diagnóstico en pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren?**

Criterios de búsqueda: ((sjogren OR sjogren syndrome) AND (diagnosis) AND (salivary gland) AND (scintigraphy))

PubMed

Resultado búsqueda: 229 artículos

Seleccionados por título: 50 artículos

Seleccionados por abstract: 14 artículos

Seleccionados por artículo: 11 artículos

Incluidos manualmente: 0

Cochrane

Búsqueda: 0

LILACS

Búsqueda: 1 artículo

Artículos incluidos: 1 repetido

Artículos totales incluidos: 11 artículos

En 1987 Arrago y colaboradores evaluaron, en un estudio de corte transversal, la capacidad de la GGS en diferenciar SS de otras patologías. La gammagrafía con pertechnetato de tecnecio-sodio (<sup>99m</sup>Tc) se realizó en 320 pacientes: 145 con sospecha de SS, 165 con SS secundario y diez con otras enfermedades de las glándulas salivales con sequedad oral o enfermedad del tejido conectivo. La tasa media de excreción fue anormal en 284. De los 145 pacientes derivados por síndrome sicca, se diagnosticó SS en 131 casos; 14 de ellos tenían GGS normales. Todos los pacientes trasplantados (ocho) tenían GGS anormales y fueron considerados como SS secundario ( $n=59$ ); 84 pacientes con enfermedad autoinmune también fueron clasificados como SS secundario. La correlación entre la tasa media de excreción y los datos clínicos, biológicos o histológicos fue significativa, especialmente en pacientes con grado III o IV<sup>(12)</sup>. NE: 3

Markusse y colaboradores publicaron, en 1993, un estudio de corte transversal en el que evaluaron la capacidad diagnóstica de la GGS en pacientes con sospecha de SS. Se estudiaron 149 pacientes consecutivos con síntomas sicca y 20 sujetos como grupo control. El diagnóstico de

SSp se estableció en 26 de estos pacientes, según criterios clasificatorios de California. La GGS fue anormal en 19 de los 26 pacientes con SSp. Sin embargo, GGS anormales también fueron encontrados en 57 de los 123 pacientes con síntomas sicca y en cinco controles. El VPP fue del 25% y el VPN del 90% <sup>(7)</sup>. NE: 3

El estudio publicado, en 1994, por Vittali y colaboradores fue descripto previamente <sup>(3)</sup>. NE: 2

En 1999, Hermann y colaboradores publicaron un estudio de corte transversal en el que analizaron cuatro índices gammagráficos y la precisión con la que estos logran diferenciar el SS de otras patologías de las glándulas salivales. Se incluyeron 295 pacientes con xerostomía y 31 controles. La fracción de excreción estimulada distinguió SS y sialoadenitis por radiación de los controles sanos con una precisión de 0,78 y 0,90, respectivamente <sup>(13)</sup>. NE: 3

Umehara y colaboradores publicaron, en 1999, un estudio de corte transversal en el que compararon las características cuantitativas de la GGS en pacientes con SS con la clasificación histopatológica de la biopsia labial. Treinta y nueve pacientes con SS y 12 voluntarios normales como grupo control fueron estudiados con gammagrafía salival estimulada durante 50 min. La relación de absorción de las glándulas parótidas y submandibulares se encontró disminuida significativamente en el SS en comparación con controles sanos ( $p < 0,01$ ). El tiempo entre la estimulación y la mínima captación de las parótidas y glándulas submandibulares se observó aumentado de manera significativa en el SS en comparación con los controles sanos ( $p < 0,05$ ). La máxima acumulación de las glándulas parótidas y submandibulares se encontraba disminuida significativamente en el SS comparado con los controles normales; así como, la máxima secreción de la parótida y submandibular ( $p < 0,01$ ). A mayor grado histopatológico, la velocidad de la secreción del trazador disminuyó en la glándula parótida ( $p < 0,05$ ), y la acumulación del trazador disminuyó en la glándula submandibular ( $p < 0,05$ ) <sup>(14)</sup>. NE: 4

Aung y colaboradores publicaron, en el 2000, un estudio de corte transversal en el que compararon los parámetros cuantitativos de la gammagrafía de las GGS y las etapas sialográficas en pacientes con SS. Ciento dieciséis pacientes con sospecha de SS se examinaron con GGS y con SG. Cuando la SG fue utilizada como el patrón de referencia, el SS fue diagnosticado en 50 de estos 116 pacientes. Con la progresión de las etapas sialográficas de 0 a 4, la cantidad de acumulación de trazador disminuyó en la glándula submandibular ( $p < 0,01$ ), y la cantidad de trazador secretado disminuyó en la glándula parótida ( $p < 0,01$ ). Las etapas sialográficas en pacientes con SS se correlacionaron con los parámetros gammagráficos ( $p < 0,01$ ). La relación

de absorción de las glándulas parótidas y submandibulares se encontró significativamente disminuida en el SS en comparación con controles normales; así como, el tiempo al máximo conteo de ambas glándulas. El tiempo entre la estimulación y la mínima captación estaba aumentado de manera significativa en el SS en comparación con los controles normales ( $p < 0,01$  y  $p < 0,05$  respectivamente). Tanto la máxima acumulación de las glándulas parótidas y submandibulares, como la máxima secreción de las mismas, se hallaron significativamente disminuidas en el SS comparado con los controles normales ( $p < 0,05$ ) <sup>(15)</sup>. NE: 3

Henriksen y colaboradores publicaron, en 2007, un estudio de corte transversal en el que analizaron la utilidad de los datos cuantitativos de la gammagrafía sobre la absorción, la concentración y la excreción de las cuatro glándulas salivales principales, en la evaluación de pacientes sicca. Se incluyeron 32 sujetos, SS (N: ocho), síndrome sicca aislado (N: 16) y controles sanos (N: ocho). Los pacientes con SS tenían tiempo máximo al conteo prolongado en ambas glándulas parótidas (18,1 min) y en las dos glándulas submandibulares (media 13,7 min). La distribución pico del trazador fue significativamente menor en las glándulas parótidas tanto en SS y el grupo sicca en comparación con los controles ( $p < 0,01$ ). La excreción estimulada se encontró disminuida significativamente en los pacientes con SS (16,3% para parótida y 17,4% para las glándulas submandibulares). La excreción fue similar en las cuatro glándulas, en todos los grupos <sup>(16)</sup>. NE: 4

Dugonjić y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal, con el objetivo de validar los parámetros de la GGS y sialometría, como parámetros de diagnóstico en pacientes con SS. Se enrolaron 20 pacientes con SS y diez controles sanos. Hubo una diferencia significativa en todos los parámetros de secreción de la glándula parótida, mostrando una más lenta y menor secreción en pacientes con SS en relación con el grupo control. La S de la GGS fue del 100%, la E del 80%, el VPN del 100%, y el VPP del 91% <sup>(17)</sup>. NE: 3

Wu y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio de corte transversal en el que analizaron el valor diagnóstico de la gammagrafía con tecnecio 99m en pacientes con ciertas afecciones de las glándulas salivales. Se evaluaron 47 pacientes: 25 con parotiditis obstructiva crónica, 12 con sialolitiasis, y diez con SS. En los pacientes con parotiditis obstructiva crónica, la gammagrafía salival con tecnecio 99m mostró una excreción reducida de las glándulas afectadas, mientras que la absorción fue prácticamente normal. Entre los pacientes con sialolitiasis, la gammagrafía con 99mTc-pertecnetato demostró una reducción de la excreción de las glándulas afectadas y disminución de la absorción, en cinco pacientes. En los pacientes con SS, la gammagrafía mostró

una disminución en la excreción y en la absorción de las cuatro glándulas <sup>(18)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 4- ¿Qué utilidad tiene en la actualidad la realización de US de glándulas salivales para el diagnóstico en pacientes con sospecha de SS?**

Criterios de búsqueda: ((sjogren OR sjogren syndrome) AND (salivary gland) AND (diagnosis) AND (ultrasonography))

PubMed

Resultado Búsqueda: 118 artículos

Seleccionados por título: 53 artículos

Seleccionados por abstract se seleccionaron: 15 artículos

Seleccionados por artículo: 13 artículos

Incluidos manualmente:

LILACS

Resultado: 3 artículos

Seleccionados: 0

Cochrane

Búsqueda: 0

Artículos totales incluidos: 3 artículos (3 de los artículos seleccionados se excluyeron por estar incluidos en el metaanálisis y otros 3 se excluyeron por analizar la utilidad de la US al ser incorporada a los criterios clasificatorios de la enfermedad. La descripción de estos últimos, se encuentra en el capítulo correspondiente a Criterios clasificatorios).

Delli y colaboradores publicaron, en 2015, una revisión sistemática con metaanálisis de estudios que examinaron las propiedades de la US de las glándulas salivales mayores para el diagnóstico de SS. Se incluyeron 29 estudios, la mayoría de los cuales utilizaron los criterios clasificatorios como patrón oro. La S combinada fue de 0,69 (IC 95%: 0,67-0,71), la E de 0,92 (IC 95%: 0,90-0,93), y el OR diagnóstico de 33,89 (IC 95%: 20,75-55,35). Cabe destacar que se observó un alto riesgo de sesgos y se detectó una heterogeneidad significativa entre los estudios <sup>(19)</sup>. NE: 2

Luciano y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio de corte transversal en el que evaluaron la utilidad de la US en el diagnóstico de SS. Se enrolaron 109 pacientes diagnosticados con SS según criterios Americano-Europeos (N: 55), o afectados por una enfermedad del tejido conectivo (ETC) no-SS (N: 54). Los pacientes con SS mostraron una puntuación en la US mayor en comparación con aquellos con otras ETC ((media 2,2 (DS +/-1,8) vs. 0,2 (DS +/-0,5), p<0,01)). La US mostró una S de 65%, una E de 96%, un VPP de 95% y un VPN de 73%, para el diagnóstico de SS. Se observó una buena correlación entre US y el score de foco de la BGSM (r=0,48) <sup>(20)</sup>. NE: 3

Baldini y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio

de corte transversal, con el objetivo de evaluar la exactitud de la US para la detección temprana de SS y comparar el rendimiento diagnóstico de la misma con la BGSM y sialometría. Se enrolaron pacientes con sospecha de SS y duración de los síntomas menor o igual a cinco años: 50 pacientes con SS según criterios clasificatorios Americano-Europeos y 57 controles con síntomas sicca sin-SS. La US fue realizada por dos radiólogos sesgados al diagnóstico. Entre los parámetros analizados, la falta de homogeneidad fue el que mejor discriminó pacientes con SS de sujetos con síndrome sicca. Se encontraron hallazgos patológicos por US en 66% de los pacientes con SS y en menos del 10% de los controles (p<0,01). Se generó un sistema de puntaje, siendo el punto de corte de 2 el que mostró mejor desempeño para el diagnóstico de SS (S: 66%, E: 98%, VPP: 97% y VPN: 73%). La puntuación US fue significativamente mayor en los pacientes con resultados en sialometría no estimulada <1,5 ml/15 minutos (2,6±1,7 vs. 0,9±1,5, p<0,01) y en pacientes con un score de foco en BGSM ≥1 (2,0±1,8 vs. 0,1±0,7, p<0,01) <sup>(21)</sup>. NE: 3

#### **Pregunta 5- ¿Qué utilidad tiene en la actualidad la realización de resonancia magnética (RM) de glándulas salivales para el diagnóstico en pacientes con sospecha de SS?**

Criterios de búsqueda: ((salivary gland disease OR salivary gland OR salivary dysfunction OR salivary involvement) AND (primary sjogren OR sjogren syndrome OR primary sjogren syndrome) AND (diagnosis) AND (MRI))

PubMed

Búsqueda: 319 artículos

Seleccionados por título: 34 artículos

Seleccionados por abstract: 9

Seleccionados por artículo: 6

Incluidos manualmente: 0

Cochrane

Búsqueda: 0

LILACS

Artículos encontrados:

Artículos incluidos: 0

Artículos totales incluidos: 6

Izumi y colaboradores publicaron, en 1996, un estudio de corte transversal, con el objetivo de evaluar la capacidad de la RM de la glándula parotídea para diferenciar pacientes con SS. Se incluyeron 40 pacientes con SS, 30 sujetos normales, y 10 pacientes con inflamación de las parótidas por causas diferentes a SS. La glándula parotídea en SS se caracterizó por una pérdida de homogeneidad en la intensidad de señal en las imágenes de RM ponderada-T1,

con una apariencia granular. La intensidad de la señal de la glándula parótida fue mayor en los pacientes con SS definido que en los sujetos normales y que en los pacientes con inflamación parotídea ( $27,8 \pm 7,8$  versus  $12,1 \pm 2,9$  versus  $13,8 \pm 2,4$ ;  $p < 0,01$ ). La RM en pacientes con SS, mostró una alta correlación con los resultados de la BGSM ( $r = 0,83$ ) y SG ( $r = 0,94$ )<sup>(22)</sup>. NE: 4

Makula y colaboradores publicaron, en el 2000, un estudio de corte transversal en el que compararon la RM y la US. Se incluyeron 44 pacientes con SS y 52 controles sanos. La falta de homogeneidad del parénquima se observó con mayor frecuencia en los pacientes con SS que en los controles, por ambos métodos (RM: 95,4 vs. 17,3%; US: 88,6 vs. 7,7%;  $p < 0,01$ ). Se encontró una buena concordancia entre la RM y la US, tanto en SS (93,2%) como en los controles (86,5%). Cuando se consideraron todos los cambios anormales de la RM como resultados positivos, la S de la misma fue alta (100%), pero su E fue baja (40%). Sin embargo, cuando sólo los hallazgos más avanzados se tomaron como positivos, la S de la RM continuó siendo alta (81,8%) mientras que su E aumentó a 100%<sup>(23)</sup>. NE: 3

Niemela y colaboradores publicaron, en 2001, un estudio de corte transversal en el que se comparó la RM y RM sialografía en 26 pacientes con SS y siete controles sanos. En 22/26 pacientes con SS se encontraron anomalías en la RM. Veintiún pacientes (81%) tenían un patrón nodular o dendrítico del parénquima, cinco tenían cavidades y seis dilataciones de los conductos. En RM sialografía, 25 de los 26 pacientes tenían anomalías de los conductos y 16 cavitaciones. Las alteraciones en RM tuvieron asociación lineal con los cambios en el sistema ductal de la RM sialografía ( $p < 0,05$ ). Tanto los cambios del parénquima y las anomalías sialográficas se asociaron significativamente con la presencia de anticuerpos Ro/SSA ( $p < 0,01$ )<sup>(24)</sup>. NE: 4

En 2005, Takagi y colaboradores publicaron un estudio de corte transversal en el que incluyeron 83 pacientes con xerostomía (55 pacientes con SS y 28 pacientes no-SS). Las imágenes cuantitativas de la grasa, las áreas de glándula intacta, y el número de focos sialoectásicos mostraron una elevada correlación con la gravedad de la enfermedad. La RM cuantitativa diferenció pacientes con xerostomía con SS, de los no-SS, con ABC de 0,94 para el área grasa, 0,98 para el área lobular intacta, y 0,91 para el número de focos de sialoectasia. La RM cuantitativa tuvo 96% de S y E del 100%<sup>(25)</sup>. NE: 3

Roberts y colaboradores publicaron, en 2008, un estudio de corte transversal en el que evaluaron en 21 pacientes con SS y 11 voluntarios sanos, las imágenes de RM con un modelo cinético. En comparación con los

voluntarios sanos, los pacientes con SS mostraron un aumento significativamente superior en los parámetros del modelo cinético ( $p < 0,01$ ). La heterogeneidad de la glándula fue significativamente mayor en los pacientes con SS ( $p < 0,01$ ). Este método tuvo una S del 100% y una E del 64%. El ABC fue 0,96 (IC 95%: 0,89-1,00)<sup>(26)</sup>. NE: 3

Yan-De Ren y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio de corte transversal en el que se compararon las imágenes de RM convencional y RM por sialografía de las glándulas salivales. Incluyó 107 pacientes: grupo SS (93 pacientes) y grupo no-SS (14 pacientes). En el grupo SS, 86/93 RM mostraron depósitos anormales de grasa en las glándulas parótidas. La RM sialografía identificó dilatación periférica de los conductos en 86 pacientes. Tanto la RM como RM sialografía, tuvieron una exactitud diagnóstica de 92,5%. La RMN y RM sialografía mostraron una S de 92,5 y una E de 100%<sup>(27)</sup>. NE: 3

## Bibliografía

1. Speight PM, Kaul A, Melsom RD. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1992;51:499-502.
2. Pennec YL, Letoux G, Leroy JP, Youinou P. Reappraisal of tests for xerostomia. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Sep-Oct;11(5):523-8.
3. Vitali C et al. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1994;53:637-647.
4. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kallenberg CGM, Nieuw Amerongen AV. Sialometry and sialochemistry: diagnostic tools for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1110-1116.
5. Kalk WWI, Vissink A, Stegenga B, Bootsma H, Nieuw Amerongen AV, Kallenberg GM. Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:137-144.
6. Liquidato BM, Bussoloti Filho I. Evaluation of sialometry and minor salivary gland biopsy in classification of Sjögren's Syndrome patients. *Rev Bras Otorrinolaringol*. V.71, n.3, 346-54, may/jun. 2005.
7. Markusse HM, van Putten WI, Breedveld FC, Oudkerk M. Digital subtraction sialography of the parotid glands in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1993 Feb;20(2):279-83.
8. Song GG, Lee YH. Diagnostic accuracies of sialography and salivary ultrasonography in Sjögren's syndrome patients: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2014

- Jul-Aug;32(4):516-22.
9. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, De Nicola M, Maggi M, Priori R, Valesini G, Gerli R, Punzi L, Giuseppetti GM, Salvolini U, Grassi W. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology* 2008;47:1244-1249.
  10. Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010 Jan;109(1):129-34.
  11. Poul JH, Brown JE, Davies J. Retrospective study of the effectiveness of high-resolution ultrasound compared with sialography in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Dentomaxillofac Radiol* 2008 Oct;37(7):392-7.
  12. Arrago JP, Rain JD, Brocheriou C, Rocher F. Scintigraphy of the salivary glands in Sjogren's syndrome. *J Clin Pathol* 1987;40:1463-1467.
  13. Hermann GA, Vivino FB, Shnier D, Krumm RP, Mayrin V. Diagnostic accuracy of salivary scintigraphy indices in xerostomic populations. *Clin Nucl Med* 1999 Mar;24(3):167-72.
  14. Umehara I, Yamada I, Murata Y, Takahashi Y, Okada N, Shibuya H. Quantitative evaluation of salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. *J Nucl Med* 1999;40:64-9.
  15. Aung W, Yamada I, Umehara I, Ohbayashi N, Yoshino N, Shibuya H. Sjögren's Syndrome: Comparison of Assessments with Quantitative Salivary Gland Scintigraphy and Contrast Sialography. *J Nucl Med* 2000;41:257-262.
  16. Henriksen AM, Nossent HC. Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during the evaluation of sicca symptoms. *Clin Rheumatol* 2007 Nov;26(11):1837-41.
  17. Dugonjić S, Stefanović D, Ethurović B, Spasić-Jokić V, Ajdinović B. Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome. *Hell J Nucl Med* 2014 May-Aug;17(2):116-22.
  18. Wu CB, Xi H, Zhou Q, Zhang LM. The Diagnostic Value of Technetium 99m Pertechnetate Salivary Gland Scintigraphy in Patients with Certain Salivary Gland Diseases. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:443-450.
  19. Delli K, Dijkstra PU, Stel AJ, Bootsma H, Vissink A, Spijkervet F. Diagnostic properties of ultrasound of major salivary glands in Sjögren's syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis* 2015 May 18.
  20. Luciano N, Baldini C, Tarantini G, Ferro F, Sernissi F, Varanini V, Donati V, Martini D, Mosca M, Caramella D, Bombardieri S. Ultrasonography of major salivary glands: a highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology* 2015 Jul 23.
  21. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, Caramella D, Bombardieri S. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2015 May 28;17(1):146.
  22. Izumi M, Eguchi K, Ohki M, Uetani M, Hayashi K, Kita M, Nagataki S, Nakamura T. MR Imaging of the Parotid Gland in Sjögren's Syndrome: A Proposal for New Diagnostic Criteria. *AJR* 1996;166:1483-1487.
  23. Makula E, G. Pokorny, M. Kiss, E. Vörös, L. Kovács, A. Kovács, L. Csernay and A. Palkó. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* (2000);39(1):97-104.
  24. Niemelä RK, Pääkkö E, Suramo I, Takalo R, Hakala M. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care & Research* 2001;45:512-518.
  25. Takagi Y, Sumi M, Sumi T, Ichikawa Y, Nakamura T. MR Microscopy of the Parotid Glands in Patients with Sjögren's Syndrome: Quantitative MR Diagnostic Criteria. *AJNR Am J Neuroradiol* May 2005;26:1207-1214.
  26. Roberts C, Parker GJ, Rose CJ, Watson Y, O'Connor JP, Stivaros SM, Jackson A, Rushton VE. Glandular Function in Sjögren Syndrome: Assessment with Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging and Tracer Kinetic Modeling—Initial Experience. *Radiology*. 2008 Mar;246 (3):845-53.
  27. Yan-De Ren Y, Xiang-Rong Li, Jing Zhang, Li-Ling Long, Wei-Xiong Li, Yao-Qi Han. Conventional MRI techniques combined with MR sialography on T2-3D-DRIVE in Sjögren syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):3974-39.

# Síndrome de Sjögren y métodos diagnósticos

## Laboratorio y biopsia glándulas salivales

**Paula Pucci, Alejandro Nitsche**

Hospital Alemán

**Pregunta 1- En pacientes con sospecha clínica de SSp, ¿es de utilidad el FAN para el diagnóstico? ¿Con qué patrón se asociaría con mayor frecuencia?**

Términos utilizados: ((sjogren OR sjoegren OR primary sjogren OR primary sjoegren OR sjogren syndrome OR sjoegren syndrome) AND (ana) OR antinuclear antibodies OR antinuclear antibody))

Artículos encontrados: PubMed: 1501

Artículos filtrados por ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp])) de los últimos 10 años: 62

Artículos seleccionados por títulos: 14

Artículos seleccionados: 7

Shiboski y colaboradores publicaron, en 2012, los criterios clasificatorios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) 2012, en el que incorporaron al FAN en títulos de o mayor a 1/320 acompañado con la positividad del factor reumatoideo (FR), como parte del dominio correspondiente al laboratorio inmunológico. El FAN en título de 1/320 o mayor mostró una sensibilidad (S) de 72,8 (IC 95%: 67,5–77,7) y especificidad (E) de 80,4 (IC 95%: 76,9–84,0) según un modelo de análisis estadístico <sup>(1)</sup>. NE: 3

Cornec y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de corte transversal en el que incluyeron 105 pacientes en los que se sospechaba SSp y compararon el grado de acuerdo entre criterios de clasificación para SSp de 2002 y 2012. El ítem serológico en el set de criterios ACR no mostró diferencias en cuanto a la clasificación de los pacientes en comparación con el ítem serológico de los criterios Americano-Europeos (AECG) 2002. El FAN positivo se presentó en el 92,6% de los pacientes que cumplían ambos sets de criterios, 62,5% de los pacientes que cumplían solo los criterios 2012 y 53,3% de los que cumplían solo los 2002 <sup>(2)</sup>. NE: 3

De Nardi y colaboradores publicaron, en 2006, una

serie de casos consecutivos que incluyó 335 con SSp, en el que se analizó la prevalencia de autoanticuerpos: el FAN fue encontrado en 278 pacientes (83%) <sup>(3)</sup>. NE: 4

Ter Borg y colaboradores publicaron, en 2011, una serie de casos retrospectiva con 65 pacientes con SSp en la que se analizó el perfil inmunológico de pacientes con SSp, encontrándose un porcentaje de positividad del FAN de 77% <sup>(4)</sup>. NE: 4

Locht y colaboradores publicaron, en 2005, un estudio de corte transversal que incluyó 321 pacientes con diagnóstico de SSp según los criterios de Copenhague, en los que se aplicaron los criterios AECG 2002. Los patrones de FAN encontrados en este estudio fueron: moteado fino (62%), homogéneo (16%) y anticentrómero (12%) <sup>(5)</sup>. NE: 4

Ramos-Casals y colaboradores publicaron, en 2008, una amplia serie de casos multicéntrica, que tuvo como objetivo evaluar la expresión clínica e inmunológica de 1115 pacientes con SSp. Se detectaron 80% de pacientes con FAN positivo dentro del grupo clínico de pacientes con síntomas sicca limitados, y 88% dentro del grupo clínico con compromiso sistémico <sup>(6)</sup>. NE: 4

Fauchais y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 445 pacientes con SSp según criterios clasificatorios AECG 2002, que tuvo como objetivo evaluar la evolución de los pacientes según su perfil inmunológico basal. Se encontraron 317 pacientes (71%) con FAN positivo, de los cuales 52 (12%) presentaron patrón atípico: anti-RNP (N=12), anticentrómero (N=14), anti-DNA (N=19), anti-Scl70 (N=3), anti-Jo1 (N=3), anti-Sm (N=3), y antihistona (N=1). Catorce pacientes desarrollaron otra enfermedad reumática autoinmune durante el seguimiento: cinco polimiositis (en un promedio de 78 meses), seis lupus eritematoso sistémico (en un promedio de 77 meses) y dos esclerodermia sistémica (en un promedio de 133 meses). Entre estos 14 pacientes, solo tres presentaron un FAN atípico al diagnóstico de SSp <sup>(7)</sup>. NE: 3

**Pregunta 2- En pacientes con sospecha clínica de SSp, ¿es de utilidad el Ro para el diagnóstico?**



Términos utilizados: ((sjogren OR sjoegren OR primary sjogren OR primary sjoegren OR sjogren syndrome OR sjoegren syndrome) AND (ro OR ss a OR antibodies ss a))

Artículos encontrados: PubMed: 3868

Artículos filtrados por ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp])) de los últimos 10 años: 314

Artículos seleccionados por títulos: 35

Full text seleccionados por abstract: 9 artículos

Artículos agregados manualmente: 5 artículos

Total: 14 artículos

En la publicación de Shiboski y colaboradores acerca de los criterios ACR 2012, comentada previamente, la positividad del anti-Ro y/o anti-La mostró una S del 83,7% y una E del 91,5% <sup>(1)</sup>. NE: 3

En el estudio de Cornec y colaboradores, de 2014, que comparó el grado de acuerdo entre criterios de clasificación para SSp de 2002 y 2012, el SSA (+) se observó en el 66,7% de los pacientes que cumplían ambos sets de criterios, en el 50% de los pacientes que cumplían solo los criterios 2012 y en 26,7% de los que cumplían solo los criterios 2002 <sup>(2)</sup>. NE: 3

Vitali y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio de test diagnóstico en el que se propusieron los criterios AECG 2002. Para clasificar un paciente con diagnóstico de SSp se requiere la presencia de anticuerpos anti-Ro y/o anti-La, o la presencia de uno o más focos de infiltrado linfocitario en la biopsia de glándula salival menor (BGSM) <sup>(8)</sup>. NE: 2

En el estudio publicado por Ramos Casals y colaboradores, en 2008, comentado con anterioridad, que incluyó 1115 pacientes con SSp, se detectaron 40% de pacientes Ro (+) dentro del grupo clínico con síntomas sicca limitados, y 50% dentro del grupo clínico con compromiso sistémico <sup>(6)</sup>. NE: 4

Retamozo y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar si la determinación de anticuerpos anti-Ro52 influenciaría en la clasificación y caracterización clínica de los pacientes con sospecha de SSp. Se incluyeron 187 pacientes que cumplían con al menos cuatro de los seis criterios clasificatorios 1993, incluyendo la positividad de anticuerpos (FAN, FR, anti-Ro/SSA y/o anti-La/SS-B) como criterio obligatorio. Se utilizó ELISA cualitativo para la detección de anti-Ro/SSA y ELISA semicuantitativo para la detección de anti-Ro52. Se detectó la presencia de anti-Ro52 en 70/187 (37%) de los pacientes. Un porcentaje

significativo de pacientes con anti-Ro/SSA presentaban negatividad para anti-Ro52 (22%), mientras que 13 pacientes (12%) fueron negativos para anti-Ro/SSA pero positivos para anti-Ro52, cumpliendo los criterios 2002 sin necesidad de realizar una BGSM. Los títulos elevados de anti-Ro52 se asociaron con compromiso severo en la cintigrafía, BGSM positiva, parotidomegalia, anemia, leucopenia y FR. También se encontró correlación entre dicho anticuerpo y la edad, los niveles de gammaglobulinas, los títulos de FR y niveles séricos de IgA y de IgG <sup>(9)</sup>. NE: 4

Respecto al papel que ocupa este anticuerpo en los nuevos criterios clasificatorios propuestos ACR-EULAR 2016, se sugiere al lector consultar el addendum del capítulo de Criterios clasificatorios.

### **Pregunta 3- En pacientes con sospecha clínica de SSp, ¿es de utilidad el La/SSB para el diagnóstico?**

Términos utilizados: ((sjogren OR sjoegren OR primary sjogren OR primary sjoegren OR sjogren syndrome OR sjoegren syndrome) AND (anti-ssb OR ssb OR la antibodies))

Artículos encontrados: PubMed: 1062

Artículos filtrados por ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp])) de los últimos 10 años: 67

Artículos seleccionados por título: 15

Artículos seleccionados por abstracts: 7 artículos

Artículos agregados manualmente: 3 artículos

Total de artículos: 10

En la publicación del Colegio Americano de 2012, el Ro/SSA y La/SSB se encontraron en SSp con una S del 83,7% y una E del 91,5% <sup>(1)</sup>. NE: 3

En el estudio de Cornec y colaboradores de 2014, que comparó el grado de acuerdo entre criterios de clasificación para SSp de 2002 y 2012, el LA/SSB positivo se observó en el 66,7% de los pacientes que cumplían ambos sets de criterios, 50% en el grupo de pacientes que cumplían solo los criterios 2012 y 26,7% en los que cumplían solo los criterios 2002 <sup>(2)</sup>. NE: 3

En el estudio publicado por Fauchais y colaboradores, que incluyó 445 pacientes con SSp, realizado para evaluar la evolución del perfil inmunológico se encontraron 176 pacientes (39%) con La/SSB (+) <sup>(7)</sup>. NE: 3

En el estudio publicado por Vitali y colaboradores, descrito con anterioridad, se determinó que se requiere la presencia de anticuerpos anti-Ro o anti-La, para cumplir

con el dominio de laboratorio inmunológico del set de criterios AECG 2002<sup>(8)</sup>. NE: 2

#### **Pregunta 4- En pacientes con sospecha clínica de SSp, ¿es de utilidad el FR para el diagnóstico de SSp?**

Términos utilizados: ((sjogren OR sjoegren OR primary sjogren OR primary sjogren OR sjogren syndrome OR sjoegren syndrome) AND (rheumatoid factor))

Artículos encontrados: PubMed: 902

Cochrane: 0

LILACS: 0

Artículos filtrados por ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp])): 79

Artículos seleccionados por título: 17

Artículos seleccionados por abstracts: 5 artículos

Artículos agregados manualmente: 3 artículos

Total: 8

En la publicación del Colegio Americano de 2012, el FR positivo mostró una S del 72,3% y una E del 86,4% para el diagnóstico de SSp<sup>(1)</sup>. NE: 3

En el estudio de Cornec y colaboradores, ya comentado, se observó FR positivo en el 51,9% de los pacientes que cumplían ambos sets de criterios, 50% en el grupo de pacientes que cumplían solo criterios 2012 y 6,7% en los que cumplían solo criterios 2002<sup>(2)</sup>. NE: 3

En la serie de 65 pacientes con SSp publicada por Ter Borg y colaboradores en 2011, comentada previamente, se observó un porcentaje de pacientes con IgM FR positivo de 68%<sup>(7)</sup>. NE: 4

Santiago y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio de corte transversal, que incluyó 218 pacientes con sospecha de SSp y que consideró a la histología de glándula salival menor como patrón oro. Se encontró que el 31% de los pacientes presentaron FR positivo, con una S del 47% (IC 95%: 33-61%) y E de 78% (69-87%)<sup>(10)</sup>. NE: 3

En la serie de 1115 pacientes con SSp publicada por Ramos-Casals y colaboradores, comentada previamente, se detectaron 40% de pacientes FR positivo dentro del grupo clínico de pacientes con síntomas sicca limitados, y 50% dentro del grupo clínico con compromiso sistémico<sup>(6)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 5- ¿Cuáles son las indicaciones para incluir la BGSM dentro de los métodos diagnósticos en pacientes con sospecha diagnóstica de SSp?**

Términos utilizados: ((salivary gland biopsy indication OR minor salivary gland biopsy indication) AND (sjogren syndrome OR primary sjogren))

Artículos encontrados: PubMed: 929

Artículos filtrados por ((Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp])) de los últimos 10 años e idioma inglés: 920 (artículos eliminados por idioma: 2 (alemán y japonés) y 1 artículo eliminado por NO ser en humanos

Artículos seleccionados por título: 9

Artículos seleccionados por abstracts: 5

Artículos agregados manualmente: 2

Total: 7

En la publicación del Colegio Americano de 2012, la BGSM con Foco score (FS) mayor o igual a 1 mostró una S del 83,5% y una E del 82,3% para el diagnóstico de SSp<sup>(1)</sup>. NE: 3

En el estudio publicado por Vitali y colaboradores, descripto previamente, se determinó que se requiere la presencia de anticuerpos anti-Ro o anti-La o de BGSM positiva, para poder clasificar a un paciente con SSp según los criterios clasificatorios AECG 2002<sup>(8)</sup>. NE: 2

Guellec y colaboradores publicaron en 2013 una revisión sistemática de estudios heterogéneos entre ellos, en la que se reportó una S del 63,5 al 93,7% y una E de 61,2 a 100% de la BGSM<sup>(11)</sup>. NE: 2

El estudio de 2015 de Santiago y colaboradores, comentado con anterioridad, que incluyó 218 pacientes, encontró que 78 (36%) de ellos presentaban BGSM positiva, determinando este método como especialmente útil para el diagnóstico de SSp en pacientes seronegativos<sup>(10)</sup>. NE: 3

Pereira y colaboradores publicaron, en 2014, una serie de casos retrospectiva que incluyó el estudio de 38 pacientes con BGSM; 42% de las mismas fueron positivas para diagnóstico de SSp<sup>(12)</sup>. NE: 4

Daniels y colaboradores publicaron, en 2011, un estudio de corte transversal, multicéntrico, que incluyó 1787 pacientes con sospecha de SSp: 1093 (61%) presentaron BGSM positiva para SSp; 66% con un FS >1,3% FS=1,31% un FS <1<sup>(13)</sup>. NE: 4

Salomonsson y colaboradores publicaron, en 2009, un estudio de corte transversal, que incluyó 210 pacientes con BGSM; 67 pacientes presentaron FS >1 (30)<sup>(14)</sup>. NE: 4

Respecto al papel de la BGSM en los nuevos criterios clasificatorios ACR-EULAR 2016, consultar el addendum del capítulo de Criterios clasificatorios.

## Bibliografía

1. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Whitcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan J, Daniels T; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 475-487.
2. Cornec D, Saraux A, Cochener B, Pers JO, Jousse-Joulin S, Renaudineau Y, Marhadour T, Devauchelle-Pensec V. Level of agreement between 2002 American-European Consensus Group and 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome and reasons for discrepancies. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:R74discrepancies.
3. Nardi N, Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Aguilo S, Cervera R, Ingelmo M, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol* 2006;25:341e6.
4. Ter Borg E-J, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:547e51.
5. Lochter H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the american-european consensus criteria. *Autoimmun Rev* 2005;4:276e81.
6. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguier R, Pallarés L; GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210-9.
7. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, Hachulla E, Vidal E, Hatron PY. Immunological profile in primary Sjögren's syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev*. 2010 Jul;9(9):595-9.
8. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):554-8.
9. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zerón P, Bosch X, Bove A, Perez-de-Lis M, Jimenez I, Soto-Cardenas MJ, Gandia M, Diaz-Lagares C, Viñas O, Siso A, Perez-Alvarez R, Yague J, Ramos-Casals M. Anti Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterization of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):686-92.
10. Santiago ML, Seisedos MR, Garcia Salinas RN, Catalán Pellet A, Villalón L, Secco A. Usefulness of antibodies and minor salivary gland biopsy in the study of sicca syndrome in daily clinical practice. *Reumatol Clin*. 2015 May-Jun;11(3):156-60.
11. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2013 Jan;12(3):416-20.
12. Pereira DL, Vilela VS, Dos Santos TC, Pires FR. Clinical and laboratorial profile and histological features on minor salivary glands from patients under investigation for Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 May 1;19(3):e237-41.
13. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, Umehara H, Zhao Y, Challacombe S, Lam MY, De Souza Y, Schiødt J, Holm H, Bisio PA, Gandolfo MS, Sawaki T, Li M, Zhang W, Varghese-Jacob B, Ibsen P, Keszler A, Kurose N, Nojima T, Odell E, Criswell LA, Jordan R, Greenspan JS; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2021-30.
14. Salomonsson S, Rozell BL, Heimburger M, Wahren-Herlenius M. J. Minor salivary gland immunohistology in the diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Oral Pathol Med*. 2009 Mar;38(3):282-8.

# Criterios clasificatorios del Síndrome de Sjögren

Santiago Catalán Pellet, Nicolás Perez, Ana María Berón

Hospital de Clínicas – CABA

## Pregunta 1- En pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren Primario (SSp), ¿cuál es la especificidad y sensibilidad de los criterios 2002 para el diagnóstico de SSp?

Búsqueda:

“Search ((sicca syndrome) AND (classification criteria) AND (sjögren syndrome diagnoses))

Se encontraron 241 artículos

“Search ((sicca syndrome AND classification criteria) AND (sjögren syndrome diagnoses) AND (classification criteria 2002))

Se encontraron 35 artículos

Se seleccionaron por título y por abstract 5 artículos.

Locht y colaboradores publicaron, en el año 2005, una serie de casos retrospectiva, que incluyó 321 pacientes consecutivos desde 1984 en un registro sueco de SSp según criterios de Copenhagen y se analizó con qué frecuencia cumplían los criterios Americano-Europeos (AECG) 2002. Se observó que 205/321 cumplían dichos criterios. A su vez se halló que la mayor razón de esta discrepancia se debía al requisito de la positividad de anticuerpos anti-Ro/La o a la presencia del infiltrado característico en la biopsia de glándula salival menor <sup>(1)</sup>. NE: 4

Vitali y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio de test diagnóstico que tuvo como objetivo definir y evaluar la utilidad del set de criterios clasificatorios AECG 2002. Participaron 22 centros de 11 países, incluyéndose 693 casos, subdivididos en dos grupos: -pacientes con SSp, -SS asociado a otra enfermedad autoinmune y síndrome sicca aislado, según opinión de expertos, que fue considerada como el patrón oro. Se analizaron los puntos de corte de las curvas ROC derivadas de la combinación de los diferentes test diagnósticos y manifestaciones glandulares, tomándose como el mejor punto de corte el que mostró una sensibilidad (S) de 89,5% y especificidad (E) de 95,2%. A su vez se definieron los criterios de exclusión <sup>(2)</sup>. NE: 2

Brun y colaboradores publicaron, en 2002, una serie de casos retrospectiva, que incluyó 203 pacientes registrados en una base de datos con diagnóstico de SSp utilizando ICD-10, de enero 1999 a noviembre 2000. Se evaluó cuántos cumplían los criterios europeos *preliminares* y los propuestos criterios europeos *modificados* (actuales AECG 2002): 116/203 cumplieron los *preliminares* y 83/203 los *modificados*. Un solo paciente que no cumplía los criterios *preliminares*, cumplió los *modificados*. En conclusión, los *modificados* resultaron más específicos en esta cohorte <sup>(3)</sup>. NE: 4

Plešivčnik Novljan y colaboradores publicaron, en 2014, una serie de casos que incluyó 63 pacientes que cumplían criterios clasificatorios de Copenhagen que tuvo como objetivo comparar el desempeño de diferentes criterios clasificatorios aplicados en esta población de pacientes. Nueve de los 63 pacientes desarrollaron una segunda enfermedad del tejido conectivo, por lo que se excluyeron. En 34 pacientes se realizaron nuevamente todos los test, siendo el rédito de retención estadísticamente significativo para todos los criterios, excepto para los europeos 1993. Veinticinco de 34 pacientes (73%) cumplieron los mismos criterios iniciales, seis (18%) cumplieron diferentes criterios a los iniciales y tres de 32 pacientes con diagnóstico inicial de SSp utilizando los criterios europeos, no pudieron ser clasificados como SSp por ninguno de los otros sets de criterios. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ACR 2012 y AECG tanto inicialmente como en el seguimiento. Todos los pacientes que cumplían inicialmente los criterios ACR, también cumplían los AECG <sup>(4)</sup>. NE: 4

Galvez y colaboradores publicaron, en 2009, un estudio de test diagnóstico que tuvo como objetivo evaluar el desempeño de los criterios clasificatorios preliminares europeos y los propuestos AECG 2002. Se incluyeron 88 pacientes a quienes se les había realizado biopsia de labio por sospecha de SS, los cuales fueron evaluados por dos reumatólogos independientes. Dos anatomopatólogos independientes que no conocían el diagnóstico, revisaron las biopsias. El diagnóstico médico se consideró el patrón oro para clasificar a los pacientes en SSp y SS secundario. Según el criterio médico, los pacientes se dividieron en 35 SSp y 17 pacientes con SS secundario. La S y E de los AECG 2002 para SSp fue de 97,2% y 48,6%, respectivamente. Para SS secundario, la E fue de 97,2% y la S de 64,7%. Los criterios preliminares mostraron menor E (75%) y mayor S (65,7%). En SS secundario, la E de los criterios preliminares fue de 97,2% y la S de 70,6% <sup>(5)</sup>. NE: 3

## Pregunta 2- En pacientes con sospecha de SSp, ¿cuál es la sensibilidad y especificidad de los criterios del 2012?

“Search ((sicca syndrome) AND (classification criteria) AND (sjögren syndrome diagnoses)) AND (classification criteria 2012))

“Search ((sicca syndrome) AND (classification criteria) AND (sjögren syndrome diagnoses) AND (classification criteria 2012) AND (validation classification criteria 2012)) Se encontraron 23 artículos, se seleccionaron por título y abstract 4 artículos.

Shiboski y colaboradores publicaron, en 2012, un nuevo sets de criterios: criterios clasificatorios ACR 2012. Un panel de expertos compuesto por reumatólogos, oftalmólogos y estomatólogos, se reunió en el 2004 para definir la población blanco y la lista de variables a considerar. En una segunda etapa (abril 2006) se realizó la reducción de variables y establecieron valores de corte de los test. En una tercera fase (mayo 2009) se definieron los criterios de clasificación preliminares. La cohorte incluyó pacientes mayores a 21 años, con al menos una de las siguientes características positivas: síntomas de ojo o boca seca, sospecha previa de diagnóstico de SS, positividad FAN, FR o anti-Ro, aumento parotídeo bilateral en contexto de clínica compatible con SS, aumento de caries dentales, diagnóstico de AR o LES y alguna de las manifestaciones previamente mencionadas. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de HCV, HIV, sarcoidosis, amiloidosis, TBC activa, enfermedad injerto contra huésped, otras enfermedades del tejido conectivo (no AR ni LES), radiación céfalica o cuello, tratamiento con gotas oftálmicas por glaucoma, cirugía de córnea o de párpados en los últimos cinco años y condiciones físicas o mentales que interfirieran con la participación en el estudio. Para el análisis se excluyeron los pacientes con AR y LES dado el bajo número de pacientes incluidos. Para la validación se realizó una comparación con versiones alternativas de los criterios preliminares, comparación con un modelo construido a partir de un rango de test diagnósticos y tomados como patrón oro, comparación con los AECG 2002 y medición de la estabilidad de los criterios en el tiempo. El set final de criterios propuestos incluyó: Ro+ y/o La+ o FAN+ $\geq$ 1/320 y FR+, ocular staining score  $\geq$ 3, biopsia con un foco score  $\geq$ 1. Al tomar los criterios 2002 como patrón oro se encontró una S de 94,7% (IC 95%: 92,6-96,3) y E de 93,3% (IC 95%: 91,3-95,0)<sup>(6)</sup>. NE: 3

Hernández-Molina y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de test diagnóstico, que tuvo como objetivo evaluar el desempeño de los AECG 2002 y los ACR 2012 para SS en pacientes con enfermedades autoinmunes. Se incluyeron 100 pacientes con AR, 100 con LES, 100 con esclerodermia y 50 con SS, de forma aleatorizada. Dos reumatólogos independientes clasificaron a los pacientes en: SS (probable o definitivo) y no-SS. El diagnóstico clínico se consideró como el patrón oro. Se aplicaron a cada paciente los criterios ACR 2012 y AECG 2002. En 154 pacientes se realizó diagnóstico clínico de SS. La S de los criterios AECG 2002 fue de 61,6 versus 62,3 de los ACR 2012, mientras que la E fue de 94,3 para los primeros y 91,3 para los segundos, 31/154 no cumplieron ninguno de los criterios<sup>(7)</sup>. NE: 3

Rasmussen y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal en el que se compararon los criterios AECG y los nuevos criterios ACR 2012 para SS en una población de 646 pacientes con complejo sicca. La utilización de los criterios AECG y ACR resultaron en la clasificación de 279 y 268 pacientes con SS, respectivamente; 244 (81%) pacientes cumplieron ambos criterios<sup>(8)</sup>. NE: 4

También responde a esta pregunta el artículo de Plešivčnik Novljan M<sup>(4)</sup>.

### **Pregunta 3- En pacientes con sospecha de SS, ¿cuál es el desempeño de los criterios del 2012 en comparación con los del 2002, para el diagnóstico de SS?**

“Search ((sicca syndrome) AND (classification criteria) AND (sjögren syndrome diagnoses) AND (classification criteria 2012) AND (sicca syndrome) AND (classification criteria) AND (sjögren syndrome diagnoses) AND (classification criteria 2002))

Responden a esta pregunta los artículos de Plešivčnik Novljan M<sup>(4)</sup>, de Hernández-Molina G<sup>(7)</sup>, y de Rasmussen<sup>(8)</sup>, comentados anteriormente.

### **Pregunta 4- En pacientes con sospecha de SS, agregar la ecografía parotídea, ¿mejora el desempeño de los criterios 2012 para el diagnóstico de SS?**

“Search ((sicca syndrome) AND (classification criteria) AND (sjogren syndrome diagnoses) AND (salivary gland ultrasonography))

“Search ((sicca syndrome) AND (classification criteria) AND (sjogren syndrome diagnoses) AND (ultrasonography))

Se encontraron 28 artículos, se seleccionaron por título y abstract 4 artículos.

Cornec y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de test diagnóstico, que tuvo como objetivo determinar el desempeño de la ultrasonografía (USG) de las glándulas salivales para el diagnóstico de SS y sugerir modificaciones en los criterios AECG 2002. Se incluyeron 158 pacientes de los cuales 78 tenían diagnóstico de SS según criterio de un grupo de expertos ciego a los resultados de la USG y 61 pacientes cumplían criterios clasificatorios 2002. La ecografía fue llevada a cabo por un evaluador ciego a los datos clínicos de los pacientes. Los resultados de las curvas ROC mostraron que un grado cuatro de USG representaba el mejor valor diagnóstico (0,82). A partir del peso de las variables obtenidos del análisis de regresión logística, se construyó un score formado por cinco variables: flujo salival: 1,5; Schirmer's test: 1,5; biopsia de glándula salival: 3; SSA/SSB: 4,5; SGUS: 2. De acuerdo al resultado de las curvas ROC, un score mayor o igual a cinco de un total de 12 mostró una S de 85,7% y E de 94,9%, comparado con 77,9% de S y 98,7% de E para los criterios clasificatorios 2002<sup>(9)</sup>. NE: 3

Takagi y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de test diagnóstico, que tuvo como objetivo evaluar la utilidad de la USG como un ítem adicional en los criterios clasificatorios americanos 2012. Se incluyeron 581 pacientes a los que dividieron en 364 SS (243 SS y 121 SS secundario) y 217 no-SS, según criterios clasificatorios AECG 2002, seleccionándose a 184 de ellos (102 SS y 82 no-SS), que presentaban dos o más criterios positivos y dos o más criterios negativos, respectivamente, según criterios americanos 2012. Se tomó como estudio de referencia o gold standard a los criterios AECG 2002. Los criterios 2012 mostraron una S de 91%, E de 90%. Al incorporar la USG como alternativa a uno de los tres criterios 2012, se logró una S de 89-91%, E de 87-96% y precisión entre 89-

92%, comparable a los criterios 2012 originales <sup>(10)</sup>. NE: 3

Cornec y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio de test diagnóstico, que incluyó 101 pacientes con sospecha de SS, que tuvo como objetivo evaluar la utilidad de la incorporación de la USG a los criterios clasificatorios 2012. Se utilizó como patrón oro el diagnóstico de SS según opinión de expertos. Cuarenta y cinco pacientes fueron diagnosticados con SS y 56 con complejo sicca no-SS (se incluyeron en este grupo a pacientes con complejo sicca no-SS) (se incluyeron en este grupo a pacientes con complejo sicca idiopático, asociado a enfermedades del tejido conectivo y secundario a drogas). Los criterios ACR 2012 aplicados a los 101 pacientes con sospecha de SS tuvieron moderada S (64,4%) y buena E (91,1%). Agregar la ecografía a los criterios ACR 2012 aumentó la S de un 64% a un 84,4% y disminuyó levemente la E, de 91% a 89% <sup>(11)</sup>. NE: 3

Milic y colaboradores publicaron, en 2011, un estudio de test diagnóstico en el que evaluaron la utilidad de la USG para suplantar a la centellografía glandular en los criterios americano AECG 2002. Se incluyeron 190 pacientes; 140 de ellos con diagnóstico de SS según criterios 2002 y 50 pacientes con complejo sicca no-SSp. Según los resultados de las curvas ROC, se estableció un valor de corte del score USG de siete. El score USG fue positivo en 129 (92%), la centellografía en 123 (88%) y la biopsia de glándula salival menor en 93 (66%). De los 140 pacientes con SS, 88 (63%) cumplían los criterios clasificatorios que utilizaban USG, 85 (61%) pacientes los criterios que utilizaban la centellografía y 71 (51%) los que usaban la biopsia. Ningún paciente del grupo no-SSp cumplió ninguno de los tres sets de criterios. La precisión diagnóstica de cada set de criterios fue alta y similar (criterios con USG: ROC 0,99, criterios con centellografía 0,98 y criterios con biopsia 0,97) <sup>(12)</sup>. NE: 3

## Bibliografía

1. Lochter H et al. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev.* 2005 Jun;4(5):276-81.
2. Vitali C 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 Jun;61(6):554-8.
3. Brun JG et al. Sjögren's syndrome in an out-patient clinic: classification of patients according to the preliminary European criteria and the proposed modified European criteria. *Rheumatology* 2002;41:301-304.
4. Plešivčnik Novljan M et al. Comparison of the performance of the different classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014 Nov;33(11):1657-64.
5. Gálvez J et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine.* 2009 Jan;76(1):44-9.
6. Shiboski SC 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 Apr;64(4):475-87.
7. Hernández-Molina G et al. Utility of the American-European Consensus Group and American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's syndrome in patients with systemic autoimmune diseases in the clinical setting. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Mar;54(3):441-8.
8. Rasmussen A et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterized sicca cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):31-8.
9. Cornec D et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):216-25.
10. Takagi Y et al. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):1977-83.
11. Cornec D et al. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1604-7.
12. Milic V et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Jun;51(6):1081-5

## Addendum

En el Congreso Americano de Reumatología (ACR) de noviembre de 2015 fueron presentados, como comunicación oral, los nuevos criterios clasificatorios propuestos por ACR-EULAR. Los mismos se describen brevemente en este apartado, como resultado de búsqueda manual y con fecha posterior a la establecida como límite (julio de 2015), por considerarse de relevancia.

A partir de un estudio de corte transversal, se definieron cinco criterios a ser aplicados en pacientes con sospecha de Síndrome de Sjögren primario (SSp), ya sea por presentar al menos un síntoma de sequedad oral u ocular o un dominio positivo del ESSDAI (por sus siglas en inglés European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index). Los criterios incluyen: mayor o igual a un foco de infiltrado linfocitario en la biopsia de glándula salival (tres puntos), anti-Ro positivo (tres puntos), ocular staining score mayor o igual a cinco (un punto), test de Schirmer menor o igual a 5 mm/5 min (un punto), sialometría no estimulada menor o igual a 0,1 ml/min (un punto). El puntaje total es de nueve y se requiere un puntaje mayor o igual a cuatro para clasificar un paciente con SSp. Los criterios de exclusión serían similares a los americano-europeos 2002. NE: 2

# Tratamiento de ojo seco en Síndrome de Sjögren primario

Santiago Scarafia, Antonio Catalán Pellet, Marta Mamani

Servicio de Reumatología Hospital B. Rivadavia

**Pregunta 1- ¿Los lubricantes artificiales y/o el suero autólogo previenen el daño corneal en pacientes con queratoconjuntivitis sicca en pacientes con Síndrome de Sjögren Primario (SSp)?**

**PubMed Search** ((Primary Sjögren's syndrome OR Primary syndrome, Sjogrens OR Primary sicca syndrome) AND (keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (prevent corneal damage) AND (autologous serum OR artificial lubricants))

**Total de artículos encontrados:** 618

**Artículos seleccionados:** 6

**Cochrane Search** "Sjogren Syndrome" OR "Keratoconjunctivitis Sicca" AND "Tears, Artificial" AND "serum" AND "Corneal Damage"

**Total de artículos encontrados:** 62

**Artículos seleccionados:** 1

Se encontró un solo artículo que evalúa estos tratamientos en pacientes con SSp. El resto de la bibliografía evalúa los mismos en pacientes con ojo seco.

Cómez y colaboradores<sup>(1)</sup> publicaron en 2013, un estudio que evaluó la osmolaridad de las lágrimas y test funcionales (Ocular Surface Disease Index (OSDI), test de Schirmer y break-up time (BUT)) en pacientes con ojo seco utilizando lubricantes con diferentes osmolaridades. Fue un estudio de 12 semanas, aleatorizado, simple ciego (pacientes), 22 pacientes recibieron Polietilenglicol (ojo derecho) y Ácido Hialurónico (ojo izquierdo) y 21 pacientes recibieron Dextran 70 más Hidroxipropilmetilcelulosa (ojo derecho) y Carboximetilcelulosa (ojo izquierdo). Trece pacientes tuvieron pérdida de seguimiento a las 12 semanas. En todas las visitas se demostró mejoría sintomática y en los test objetivos: los primeros dos compuestos mencionados tuvieron mayor mejoría numérica en el test de Schirmer (6,7 a 3,4 y 6,4 a 2,9 mm, respectivamente) en comparación con los dos últimos (4,7 a 2,4 y 4,7 a 2,8 mm, respectivamente), aunque sin alcanzar significancia estadística ( $p=0,14$ ). Resultados similares se obtuvieron en el resto de los test objetivos<sup>(1)</sup>. NE: 3

Lee y colaboradores publicaron en 2011 un estudio aleatorizado, simple ciego (observador), que comparó

la eficacia y seguridad de Hialuronato de Sodio (HS) y Carboximetilcelulosa (CMC). Se incluyeron 67 sujetos con ojo seco y se aleatorizaron a recibir seis veces al día HS 0,1% (n: 32) o CMC 0,5% (n: 33) por ocho semanas. Se encontró una mejoría significativa respecto al basal en los test de tinción conjuntival y corneal a las cuatro semanas: cambio respecto al basal con HS  $22,00 \pm 1,27$  vs. CMC  $22,60 \pm 1,41$ ;  $p: 0,05$  y en semana ocho: cambio respecto al basal con HS  $22,70 \pm 1,33$  vs. CMC  $22,60 \pm 1,45$ ;  $p: 0,05$ . En BUT, el cambio respecto al basal a las cuatro semanas fue: HS  $1,10 \pm 1,83$  vs. CMC  $1,50 \pm 1,68$ ;  $p: 0,05$  y en semana ocho, respecto al basal, HS  $1,80 \pm 1,95$  vs. CMC  $2,50 \pm 2,14$ ;  $p: 0,05$ . La mejoría también se evidenció en los síntomas de sequedad ocular, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos<sup>(2)</sup>. NE: 3

Troiano y colaboradores publicaron, en 2008, un estudio aleatorizado, simple ciego, en el que evaluaron dos grupos de tratamiento: 14 pacientes recibieron Ácido Hialurónico 0,4% gotas oftálmicas de 300 mOsm/Lt y otros 14, Ácido Hialurónico 0,4% gotas oftálmicas de 150 mOsm/Lt. Debían colocarse una gota en cada ojo cuatro veces al día por siete días, luego de un día de lavado del tratamiento se invertían los grupos. Se encontró una mejoría estadísticamente significativa respecto al basal en ambos grupos, el compuesto hipotónico fue significativamente superior al compuesto isotónico en mejorar los síntomas de ojo seco y el epitelio de la córnea y conjuntiva. Al finalizar el estudio, el 60,7% prefirió utilizar lágrimas hipotónicas, el 10,7% isotónicas y el 28,6% refirió no tener preferencias<sup>(3)</sup>. NE: 3

Wegener y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio aleatorizado en el que investigaron el efecto de agentes viscosos ((Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Carbomer, Povidone y la combinación de HPMC más Povidone)) utilizados tres veces al día durante cuatro semanas, en la densidad corneal en pacientes con ojo seco. La morfología corneal fue documentada con una fotografía con método Scheimpflug y la densidad corneal fue analizada en cinco sitios anatómicos (epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio). Se incluyeron 98 ojos de 49 pacientes con ojo seco y 65 ojos de 33 controles sanos agrupados por edad, quienes no recibían tratamiento. La densidad corneal fue

evaluada para todos los agentes activos y la combinación de HPMC con povidone y los datos fueron comparados con el grupo control, el cual no recibió ningún tratamiento. La densidad corneal se redujo en las cinco capas anatómicas de los pacientes con ojo seco en comparación con los controles<sup>(4)</sup>. NE: 3

Aragona y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio aleatorizado, doble ciego, que evaluó el efecto de hialuronato de sodio en pacientes con ojo seco. Se incluyeron 86 pacientes con ojo seco definido como: test Rosa de Bengala o Fluoresceína de tres, BUT <10 segundos o test de Schirmer <5,5mm; fueron aleatorizados a recibir lágrimas con hialuronato de sodio o Solución Salina por tres meses con una gota cuatro-ocho veces al día. Objetivamente se comparó: citología de impresión, lámpara de hendidura y síntomas subjetivos al mes, dos y tres meses de tratamiento. Después de tres meses, los pacientes que recibieron tratamiento con hialuronato de sodio, mejoraron el score de impresión citológica respecto al inicial ( $p=0,02$  vs. inicio) y al placebo ( $p=0,04$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las evaluaciones<sup>(5)</sup>. NE: 3

Ostuni y colaboradores publicaron, en 2005, una serie de casos que tuvo como objetivo determinar la seguridad y eficacia Carbopol 974P en pacientes con SSp con queratoconjuntivitis sicca no respondedores a tratamiento con lágrimas artificiales. Incluyeron 60 pacientes. Se midió test de Schirmer, BUT Rosa de Bengala y examen clínico oftalmológicos (fluoresceína, infiltrados corneales, presencia de úlceras) y un cuestionario de ojo seco (0-30) realizados en la visita basal, a las dos y 12 semanas. Los test objetivos de ojo seco mostraron una mejoría estadísticamente significativa a la semana dos, la cual fue aún más marcada en la semana 12 (Schirmer:  $p<0,01$ , BUT  $p<0,01$ , Rosa Bengala  $p<0,01$ )<sup>(6)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 2- Lubricantes artificiales vs. ciclosporina tópica. Ventajas de uso concomitante vs. aislado.**

**PubMed Search** ((keratoconjuntivitis sicca OR keratoconjuntivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjuntivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (topical cyclosporine))

**Artículos encontrados:** 58

**Artículos seleccionados:** 3

**Cochrane Search** "Sjogren Syndrome" OR "Keratoconjuntivitis Sicca" AND "Topical Administration" AND "ciclosporin"

**Artículos encontrados:** 62

**Artículos seleccionados:** 1

No se encontraron artículos en LILACS.

Schrell y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio aleatorizado, con el objetivo de evaluar el uso de ciclosporina 0,05% tópica en pacientes con ojo seco severo, estudiaron 62 pacientes con queratoconjuntivitis sicca que fueron aleatorizados a recibir una gota en cada ojo de ciclosporina 0,05% dos veces al día (n: 31) o lágrimas

artificiales con ácido hialurónico una gota en cada ojo cinco veces al día. Como test objetivos se utilizaron LIPCOF (Lid-parallel Conjunctival Folds), BUT, fluoresceína y Rosa de Bengala; además se midió la presión intraocular y el score de OSDI (cuestionario autorreportado). El grupo de tratamiento tuvo mejoría significativa en todos los parámetros, pero ésta fue evidente recién después del tercer mes de tratamiento<sup>(7)</sup>. NE: 3

Stonecipher K y colaboradores reportaron, en el 2005, los resultados de una amplia serie de casos respecto al uso de Ciclosporina A 0,05% emulsión oftálmica para el tratamiento de queratoconjuntivitis sicca en la vida real. Participaron 4504 oftalmólogos, optometristas y médicos generales, quienes identificaban a los pacientes, los invitaban a participar, entregaban la medicación y recolectaban las mediciones a través de cuestionarios autorreportados (basal, 30 y 60 días). Se incluyeron 5884 pacientes, 84% mujeres con una media de edad de 63 años. Se observó una significativa disminución en el 30% de la severidad de los síntomas. Más del 60% disminuyó significativamente el uso de lágrimas artificiales<sup>(8)</sup>. NE: 4

Deveci H y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de cohorte en el que evaluaron la eficacia de Ciclosporina A 0,05% tópica en pacientes con ojo seco debido a SSp o SS secundario. Incluyeron 26 pacientes a quienes le indicaron Ciclosporina 0,05% tópica y 20 quienes recibieron solución salina. Como test objetivos utilizaron Schirmer y BUT y como subjetivos dolor, fotosensibilidad, sensación de quemazón o arenilla. A la semana se objetivó mejoría significativa en test de Schirmer aumentando de  $4,5\pm 1,2$  mm en la primera evaluación a  $12,1\pm 8,8$  mm a la semana y BUT ( $5,7\pm 1,0$ s aumentó a  $7,0\pm 1,8$ s en una semana  $p<0,01$ ). Esta mejoría se mantuvo al repetir las evaluaciones al mes de tratamiento, demostrando eficacia en el grupo de tratamiento<sup>(9)</sup>. NE: 3

### **Pregunta 3- Lubricantes artificiales vs. suero autólogo vs. ciclosporina tópica. Ventajas de uso en conjunto vs. aislado.**

**PubMed Search** ((keratoconjuntivitis sicca OR keratoconjuntivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjuntivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (autologous serum) AND (keratoconjuntivitis sicca OR keratoconjuntivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjuntivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (topical cyclosporine))

**Artículos encontrados:** 30

**Artículos seleccionados:** 2

No se encontraron artículos en las búsquedas en Cochrane ni LILACS.

Noble BA y colaboradores publicaron, en 2004, un estudio aleatorizado en el que compararon el uso de lágrimas de suero autólogo al 50% versus tratamiento convencional. Los pacientes debían tener test de Schirmer menor a 5, Rosa de Bengala y Fluoresceína positivos y debían tener



oclusión lagrimal. Se incluyeron 16 pacientes con ojo seco (seis de ellos con SS), se analizaron los resultados en 31 ojos. Ocho pacientes recibieron tres meses de suero autólogo 50% y tres meses de tratamiento convencional y ocho pacientes viceversa. Se observó mejoría en los pacientes que utilizaron suero autólogo, aunque no significativa en test objetivos. Posteriormente se evidenció empeoramiento al pasar al tratamiento convencional<sup>(10)</sup>. NE: 3

Fox RI y colaboradores evaluaron 15 pacientes con ojo seco, seis recibieron solución salina (placebo) y nueve lágrimas oftálmicas con suero autólogo. Se evaluaron previo al inicio y a los tres meses. Se encontró mejora significativa en las evaluaciones subjetivas aunque no en las objetivas. Ningún paciente tuvo mejora completa de los síntomas ni de los test objetivos<sup>(11)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 4- Uso de AINES tópicos. AINES vs. Ciclosporina tópica.**

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome) AND (topical cyclosporine) AND (keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome OR keratoconjunctivitis sicca) AND (topical NSAID))

**Artículos encontrados:** 2

**Artículos seleccionados:** 0

**Cochrane Search** "Sjogren Syndrome" OR "Keratoconjunctivitis Sicca" AND "Topical Administration" AND "ciclosporin" OR "NSAIDs"

**Artículos encontrados:** 110

**Artículos seleccionados:** 0

No se encontraron artículos en LILACS.

#### **Pregunta 5- Corticoides tópicos.**

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (topical corticosteroids))

**Artículos encontrados:** 24

**Artículos seleccionados:** 2

**Cochrane Search** "Sjogren Syndrome" OR "Keratoconjunctivitis Sicca" AND "Topical Administration" AND "Corticosteroids"

**Artículos encontrados:** 62

**Artículos seleccionados:** 1

Sin datos en LILACS.

Hong S y colaboradores<sup>(12)</sup>, publicaron, en 2007, una serie de casos en la que evaluaron la recurrencia a largo plazo de los síntomas subjetivos y parámetros objetivos (BUT, Schirmer, Fluoresceína y Citología de Impresión) de queratoconjunctivitis sicca en pacientes con SS. Evaluaron 106 ojos de 53 pacientes que fueron tratados con solución de metilprednisolona al 1% sin conservantes, una gota en cada

ojo, cuatro veces al día por dos semanas. Fueron reevaluados cada dos semanas y se hizo descenso escalonado antes de la discontinuación. Luego de iniciado el tratamiento, se observó mejora significativa en BUT: previo 2,51 (+/-1,47), post tratamiento 3,96 (+/-1,94), p: <0,01; test de Schirmer previo al tratamiento 2,7 (+/-2) y posterior 3,92 (+/-2,2), p: <0,01 y en la percepción subjetiva de síntomas de ojo seco: previo al tratamiento media 77,6 (+/-15,7) y posterior 40,28 (+/-15,7), p: <0,01. Luego del primer ciclo de tratamiento, 11 pacientes (20,8%) recayeron, con una media de sobrevida de 56,6 semanas. Después de un segundo ciclo de corticoides, solo un paciente recayó, con una media de sobrevida de 72,4 semanas. No se reportaron eventos adversos serios<sup>(12)</sup>. NE: 4

Sainz De La Maza Serra M y colaboradores publicaron, en el año 2000, un estudio observacional, prospectivo, con grupo control, que incluyó 15 pacientes, 30 ojos, tratados con esteroides tópicos (una gota de metilprednisolona al 1% tres veces al día en ambos ojos durante dos semanas) tras las cuales fueron sometidos a la oclusión de los puntos lagrimales (grupo 1), y 15 pacientes, 30 ojos, sometidos directamente a la oclusión de los puntos lagrimales (grupo 2). La gravedad de la sintomatología (0-3) y la tinción corneal con fluoresceína (0-9) fueron evaluados a la semana y a los dos meses. La sintomatología fue negativa en el 67% de los pacientes tratados con corticoides previos y en el 27% del grupo 2 (p<0,01) a la semana; y en el 80% y en el 33% (p<0,01), respectivamente, a los dos meses. La tinción corneal con fluoresceína fue negativa en el 67% (OD) y 73% (OI) del grupo 1 y en el 33% (ambos ojos) del grupo 2 (p<0,01) a la semana; y en el 80% (ambos ojos) de los pacientes del grupo tratado con corticoides versus 60% (ambos ojos) del grupo sin tratamiento previo (p<0,01), a los dos meses. No hubo efectos secundarios o complicaciones en ningún paciente<sup>(13)</sup>. NE: 4

Marsh P y colaboradores publicaron, en 1999, un estudio retrospectivo de serie de casos en el que estudiaron la eficacia y seguridad de los corticoides tópicos en queratoconjunctivitis sicca en pacientes con SS. Informaron los beneficios de gotas de Metilprednisolona previo a la oclusión lagrimal. En 43% de los pacientes se observó un alivio moderado y en 57% un alivio completo de los síntomas. Los eventos adversos encontrados con el uso prolongado fueron: aumento de presión intraocular en un paciente, empeoramiento de catarata preexistente en un paciente y formación de una catarata en otro paciente<sup>(14)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 6- Corticoides tópicos vs. AINES tópicos.**

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND topical NSAID) AND (keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (topical corticosteroids))

**Artículos encontrados: 2**

**Artículos seleccionados: 1**

**Cochrane Search** “Sjogren Syndrome” OR “Keratoconjunctivitis Sicca” AND “Topical Administration” AND “Corticosteroids” OR “NSAIDs”

**Artículos encontrados: 65**

**Artículos seleccionados: 1**

Avunduk y colaboradores publicaron, en 2003, un estudio en el cual 32 pacientes con queratoconjunctivitis sicca, con o sin SS, fueron aleatorizados en tres grupos: 1- Lágrimas Artificiales, 2- Lágrimas Artificiales más Lágrimas con AINES y 3- Lágrimas Artificiales más Gotas con Corticoides. Se evaluaron síntomas subjetivos y objetivos con: test de Schirmer, Rosa de Bengala y Fluoresceína antes del tratamiento, al día 15 y 30. También se utilizó citología de impresión. No hubo diferencias significativas en los grupos que adicionaron AINES y Corticoides<sup>(15)</sup>. NE: 4

Aragona y colaboradores publicaron, en 2013<sup>(16)</sup>, un estudio doble ciego, placebo controlado, aleatorizado, que incluyó 40 pacientes, que tuvo como objetivo evaluar la utilidad de clobetasona 0,1% en gotas para el tratamiento del ojo seco con pacientes con SS. El tratamiento fue por 30 días. Si bien se evaluó un cuestionario acerca de los síntomas, BUT, tinción conjuntival, citología de impresión conjuntival para expresión de HLA-DR, solo se encontró una mejoría significativa respecto al basal en los síntomas y en la expresión de HLA-DR, a los 30 días de tratamiento. NE: 3

#### **Pregunta 7- AINES tópicos.**

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (topical NSAID)).

**Artículos encontrados: 9**

**Artículos seleccionados: 3**

**Cochrane Search** “Sjogren Syndrome” OR “Keratoconjunctivitis Sicca” AND “Topical Administration” AND “NSAIDs”

**Artículos encontrados: 60**

**Artículos seleccionados: 0**

Aragona, y colaboradores publicaron, en 2005, un estudio observacional, prospectivo, que tuvo como objetivo evaluar el efecto de dos AINES en la sensibilidad de la superficie corneal (BUT, Fluoresceína y discomfort). Un grupo de 10 mujeres (35-63 años) fueron tratadas con indometacina 0,1%, una gota en cada ojo, tres veces al día y otro grupo (nueve mujeres y un hombre de 38-65 años) fueron tratados con diclofenac 0,1% con el mismo régimen. No se permitieron AINES sistémicos. Las evaluaciones se realizaron día cero, 15 y 30 de tratamiento y a los siete días de la discontinuación. Ambos grupos tuvieron reducción significativa de la sensibilidad corneal ( $p < 0,05$ ) al día 30 y el grupo que recibió diclofenac tuvo menor sensibilidad que indometacina ( $p < 0,05$ ). El test de

Fluoresceína empeoró significativamente en ambos grupos luego de la discontinuación. Desde el día 15 hubo mejoría significativa respecto al basal en ambos grupos respecto al discomfort ( $p < 0,05$ )<sup>(17)</sup>. NE: 4

Avisar R y colaboradores publicaron, en el año 2000<sup>(18)</sup>, un estudio aleatorizado en el que compararon la eficacia y seguridad a corto plazo de diclofenac sódico 0,1% y solución cloruro de sodio 5% (hipertónica) en el tratamiento de la queratitis filamentaria en pacientes con ojo seco secundario a SS. Incluyeron 32 pacientes, 16 en cada grupo, el régimen de tratamiento fue una gota cuatro veces al día por 28 días. Al mes de evaluación, los filamentos habían desaparecido en ambos grupos. No se reportaron eventos adversos. NE: 4

Guidera y colaboradores publicaron, en 2001<sup>(19)</sup>, una serie de casos retrospectiva en el que informaron las complicaciones en 18 ojos de 16 pacientes tratados con AINES tópicos (ketorolac y dos formulaciones de diclofenac). Reportan que tres pacientes tuvieron úlceras, seis queratitis y cinco perforación. Once pacientes tenían como antecedente cirugía de cataratas reciente, nueve de ellos además recibieron corticoides y antibióticos. Los potenciales riesgos que predispondrían a la queratitis inducida por AINES serían el uso concomitante de corticoides, cirugía reciente y la queratitis previa al inicio del tratamiento. NE: 4

#### **Pregunta 8- Ciclosporina tópica. Ciclosporina tópica vs. Corticosteroides tópicos. Ventajas uso concomitante vs. aislado.**

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (topical cyclosporine) AND (keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (topical corticosteroids))

**Artículos encontrados: 8**

**Artículos seleccionados: 3**

**Cochrane Search** “Sjogren Syndrome” OR “Keratoconjunctivitis Sicca” AND “Topical Administration” AND “ciclosporin” OR “Topical Administration” AND “corticosteroids”

**Artículos encontrados: 10**

**Artículos seleccionados: 0**

Sall K y colaboradores, en el año 2000, publicaron un estudio que comparó la eficacia y seguridad de ciclosporina A en dos dosis (0,05% y 0,1%) en pacientes con ojo seco moderado/severo. Incluyeron un total de 877 pacientes en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, comparado con placebo, de seis meses de duración. El 31% de los pacientes tenían SSp. En ambos grupos de tratamiento se observó una mejora significativa en el test de Schirmer comparado con placebo. En el resto de los test objetivos solo se vio mejoría significativa en el grupo de

Ciclosporina 0,05%, quienes además mostraron mejora en parámetros subjetivos como el disconfort y uso de lágrimas artificiales. Sólo el 0,8% (7/877) discontinuaron por falta de eficacia. No se reportaron eventos adversos serios, las dos infecciones oculares correspondían a pacientes en el grupo placebo<sup>(20)</sup>. NE: 2

En la revisión bibliográfica se encontraron además estudios observacionales como el de Dastjerdi M y colaboradores<sup>(21)</sup> y Barber LD y colaboradores<sup>(22)</sup>, en los cuales continúan afirmando que la ciclosporina A tópica es un tratamiento eficaz y seguro para el ojo seco.

El resto de los artículos ya fueron citados.

### **Pregunta 9- Cevimeline.**

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (cevimeline))

**Artículos encontrados:** 8

**Artículos seleccionados:** 1

No se encontraron artículos en las búsquedas en Cochrane ni LILACS.

Petrone y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, de 12 semanas de duración, que tuvo como objetivo evaluar eficacia y seguridad de dos dosis de cevimeline (15 y 30 mg tres veces al día por vía oral) para el tratamiento de xerostomía y queratoconjunctivitis sicca en pacientes con SS. Se incluyeron 197 pacientes; los que recibieron la dosis de 30 mg tres veces al día tuvieron mejorías estadísticamente significativas en las mediciones subjetivas de ojo seco ( $p=0,045$ ), boca seca ( $p<0,01$ ) y en mediciones objetivas, incremento del flujo salival ( $p<0,01$ ), flujo lacrimal medido por test de Schirmer. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron: cefalea, dolor abdominal, transpiración y náuseas<sup>(23)</sup>. NE: 2

### **Pregunta 10- N acetilcisteína tópica vs. bromhexina sistémica en filamentos corneales. Ventajas de uso concomitante vs. aislado.**

**Search**((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (N acetyl Cysteine topical OR corneal filaments Bromhexin))

No hay datos

### **Pregunta 11- Pilocarpina.**

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (lacrimal secretory stimulus) AND (systemic secretagogues OR systemic pilocarpine))

**Artículos encontrados:** 371

**Artículos seleccionados:** 2

**Cochrane Search** "Sjogren Syndrome" OR "Keratoconjunctivitis Sicca" AND "Pilocarpine"

**Artículos encontrados:** 64

**Artículos seleccionados:** 0

Aragona P y colaboradores publicaron, en 2006, un trabajo en el que evaluaron el efecto de la pilocarpina oral sobre el epitelio conjuntival en pacientes con SSp. Incluyeron 15 pacientes en este estudio prospectivo, comparativo. Fueron evaluados previo al inicio, al mes, dos meses y 15 días de terminado el tratamiento. Se midieron síntomas subjetivos y objetivos oculares (BUT, Schirmer, Fluoresceína, Impronta conjuntival y test de secreción lagrimal basal). En sus resultados informaron que hubo un aumento en el número de la impronta celular, mejora en los síntomas subjetivos de ojo seco y el BUT a los dos meses de tratamiento<sup>(24)</sup>. NE: 4

Papas y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado para evaluar la seguridad y eficacia de pilocarpina en ojo y boca seca de pacientes con SSp. Incluyeron 256 pacientes que se aleatorizaron a recibir pilocarpina (dosis titulable 20-30 mg/día) vs. placebo. Se objetivó desde el día uno, un aumento en la secreción de saliva, mejoría en la evaluación global en el grupo tratamiento ( $p: <0,01$ ) que se mantuvo durante las 12 semanas de tratamiento. Respecto a la sequedad ocular, en el grupo de tratamiento se observó mejoría en tres de los ocho síntomas evaluados a partir de la semana seis, mientras que a la semana 12 se objetivó una mejoría significativa tanto en la evaluación global ( $p: <0,01$ ) como en seis de los ocho síntomas evaluados ( $p: 0,04$ ). Los eventos adversos más frecuentemente observados son los comúnmente descriptos<sup>(25)</sup>. NE: 2

El resto de los artículos no tienen como desenlace los test oculares.

### **Pregunta 12- Obstrucción canalicular con punctum plugs vs. implantes intracanaliculares. 14 Oclusión canalicular vs. gotas oftálmicas.**

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (intracanalicular implants OR obstruction with punctum plugs OR Canalicular obstruction with punctum plugs))

**Artículos encontrados:** 19

**PubMed Search** ((keratoconjunctivitis sicca OR keratoconjunctivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjunctivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (intracanalicular implants OR obstruction with punctum plugs OR Canalicular obstruction with punctum plugs OR artificial lubricants))

**Artículos encontrados:** 170

**Artículos seleccionados:** 7

En las búsquedas realizadas en Cochrane y LILACS no se seleccionaron artículos.

Holzchuh R y colaboradores publicaron, en 2011, una serie de casos en la cual evaluaron la influencia de la oclusión lagrimal parcial en la superficie del ojo seco en SSp. En este estudio evaluaron 37 ojos de 19 pacientes con queratoconjuntivitis sicca. Con anestesia local realizaron la cauterización térmica de los conductos lagrimales, obteniendo una oclusión parcial de menos de 0,5 mm. Midiéron Schirmer, BUT, diámetro lagrimal, Fluoresceína y Rosa de Bengala, previo, a las 24 semanas y a los 24 meses del procedimiento. La media de diámetro lagrimal previo al procedimiento fue de  $0,65 \pm 0,13$  mm. Todos fueron satisfactoriamente reducidos a menos de 0,05 mm. El test de Schirmer tuvo una mejora estadísticamente significativa a las 24 semanas y se mantuvo estable a los 24 meses. BUT, Rosa de Bengala y Fluoresceína mejoraron después de las 24 semanas y ésta fue mayor a los 24 meses<sup>(26)</sup>. NE: 4

Mansour K y colaboradores<sup>(27)</sup> publicaron, en 2007, un estudio observacional en el que evaluaron la eficacia a corto plazo de la oclusión lagrimal con tapón en pacientes con ojo seco por SSp. Incluyeron 20 pacientes con queratoconjuntivitis sicca severa causada por SSp y les realizaron la oclusión de los conductos lagrimales (superior e inferior) con tapón de un ojo, utilizando el otro ojo como control. Los pacientes continuaron utilizando su medicación habitual para ojo seco. Realizaron evaluaciones objetivas (como test de Schirmer, Rosa de Bengala test) y subjetivos (discomfort) al inicio y a las seis semanas. Abandonaron el estudio siete pacientes, se analizaron 13. Se encontraron diferencias significativas a favor de la oclusión, en el test de Schirmer y Rosa de Bengala aunque no mejoró el componente mucoso de las lágrimas. Hubo mejoría en los síntomas subjetivos de discomfort<sup>(27)</sup>. NE: 4

Egrilmez S y colaboradores<sup>(28)</sup> publicaron, en 2003, una serie de casos en la que estudiaron la eficacia del tapón SmartPlug<sup>TM</sup> en ojo seco de pacientes con SSp, en quienes persistían los síntomas a pesar del uso de lágrimas artificiales. Incluyeron 22 pacientes con diagnóstico de SSp con test de Schirmer  $< 5$  mm sin anestesia. Se realizaron mediciones objetivas (Schirmer, Verde de Lisamina y BUT) en la evaluación basal, al mes 1, 6 y 12 de la colocación del tapón SmartPlug<sup>TM</sup> en el canalículo lagrimal inferior de ambos ojos. Se encontraron diferencias significativas desde el mes de tratamiento en los test objetivos<sup>(28)</sup>. NE: 4

Dursun y colaboradores<sup>(29)</sup> publicaron, en 2003, una serie de casos con el objetivo de evaluar los cambios en la superficie ocular en pacientes con queratoconjuntivitis sicca luego de la oclusión lagrimal con tapones de silicona. Incluyeron 32 ojos de 18 pacientes quienes persistían con ojo seco a pesar del tratamiento médico y que presentaban resultados de test de Schirmer menor a 5 mm. Realizaron evaluaciones previo al implante, a las seis semanas y al año. Objetivamente midieron citología de impresión de cuadrante temporal e inferior (graduada por el método de Nelson), Schirmer, BUT, Fluoresceína, Rosa de Bengala y cuestionarios para mediciones subjetivas. Los síntomas

subjetivos mejoraron a las seis semanas. Se encontró mejora significativa ya a las seis semanas post tratamiento. Se observó además un incremento global en la densidad celular estadísticamente significativa a las seis semanas y al año post tratamiento. La oclusión lagrimal mejoró la estabilidad del film lagrimal<sup>(29)</sup>. NE: 4

Sakamoto A y colaboradores<sup>(30)</sup> publicaron, en 2004, un estudio observacional, comparativo, en el que evaluaron la eficacia y tiempo de retención de dos tipos de implantes de siliconas para oclusión lagrimal en pacientes con ojo seco con y sin SSp. Estudiaron 36 pacientes (17 SSp y 19 sin SSp) con queratoconjuntivitis sicca, a quienes le colocaron dos tipos de tapones de silicona (Eagle Plugs o FCI Punctal Plugs). El 29% de los pacientes perdieron el tapón siendo más frecuente en Eagle Plus. Ambos tipos mejoraron el test de Fluoresceína y Rosa de Bengala, aunque con una clara diferencia en la tasa de retención en el grupo de Punctal Plugs<sup>(30)</sup>. NE: 4

En el resto de los artículos se comentan las complicaciones de estos tratamientos. El SmartPlug Study Group publicó, en 2006, una revisión de las complicaciones y su manejo<sup>(31)</sup>.

En un estudio publicado en 2010, Chen y colaboradores<sup>(32)</sup> publicaron un estudio observacional, comparativo en el que evaluaron la oclusión lagrimal superior versus inferior en pacientes con ojo seco. Incluyeron 20 pacientes con ojo seco a quienes les ocluían el lagrimal superior de un ojo e inferior del otro con un tapón colágeno. Como comparador utilizaron 20 pacientes sin ojo seco a quienes les realizaron el mismo procedimiento. Realizaron mediciones objetivas y subjetivas. En los pacientes con ojo seco se observó una mejora significativa en ambos ojos, no encontrándose diferencias entre la oclusión superior o inferior<sup>(32)</sup>. NE: 4

Qin W y Liu Z publicaron, en 2013<sup>(33)</sup>, un estudio observacional, comparativo, en el que evaluaron el efecto de la oclusión lagrimal versus el uso de lágrimas artificiales en 42 pacientes con SSp. Ambos tratamientos mejoraron el ojo seco<sup>(33)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 13- ¿El tratamiento con hidroxycloquinol mejora la queratoconjuntivitis sicca en pacientes con SSp?**

((keratoconjuntivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome) AND (hydroxycloquine) AND (treatment))

**Artículos encontrados:** 0

((Primary Sjögren's syndrome) AND (hydroxycloquine) AND (treatment))

**Artículos encontrados:** 45

**Artículos seleccionados:** 2

En las búsquedas realizadas en Cochrane y LILACS no se seleccionaron artículos.

Gottenberg y colaboradores<sup>(34)</sup> publicaron, en 2014, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, placebo, controlado, que incluyó 120 pacientes, en el que evaluaron la eficacia de la hidroxycloquinol en el tratamiento de la sequedad, fatiga y dolor de los pacientes con SSp. Respecto a la sequedad, entre la semana cero y 24, el promedio de la escala visual análoga de sequedad (EVA) se modificó de 6,38

(+/-2,14) a 5,85 (+/-2,57) en el grupo placebo y 6,53 (+/-1,97) a 6,22 (+/-1,87) en el grupo de hidroxiclороquina. Las escalas de sequedad no se modificaron entre la semana 24 y 48 en los pacientes que se les prescribió hidroxiclороquina (fase abierta del estudio) y que previamente habían recibido placebo (N: 64)<sup>(34)</sup>. NE: 2

Yavuz y colaboradores<sup>(35)</sup> publicaron, en 2011, una serie de casos que incluyó 32 pacientes, y que tuvo como objetivo evaluar la acción del tratamiento por 48 semanas con hidroxiclороquina en parámetros de medición subjetivos y objetivos de sequedad ocular. Se evaluaron los mismos parámetros luego de tres meses de suspensión del fármaco. A las 48 semanas de tratamiento no se observó mejoría del test de Schirmer. Hubo empeoramiento en algunos de los parámetros de medición a los tres meses de suspensión del tratamiento<sup>(35)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 14- ¿El tratamiento con agentes biológicos mejora la queratoconjuntivitis sicca en pacientes con SSp?**

((keratoconjuntivitis sicca secondary Primary Sjögren's syndrome OR keratoconjuntivitis sicca secondary primary sicca syndrome) AND (biologic agents))

**Artículos encontrados:** 11

**Artículos seleccionados:** 0

((Primary Sjögren's syndrome) AND (biological agents) AND (treatment))

**Artículos encontrados:** 298

**Artículos seleccionados:**

En las búsquedas realizadas en Cochrane y LILACS no se seleccionaron artículos.

Mariette y colaboradores<sup>(36)</sup> publicaron, en 2015, una serie de 30 casos con SSp a quienes se les administró tratamiento con belimumab. Respecto a la sequedad, a la semana 28 de tratamiento el promedio de EVA disminuyó de 7,8 (+/-1,8) a 6,2 (+/-2,9) (p<0,01). El flujo salival y el test de Schirmer no se modificaron con el tratamiento<sup>(36)</sup>. NE: 4

Meiners y colaboradores<sup>(37)</sup> publicaron, en 2014, una serie de 15 pacientes con SSp quienes recibieron tratamiento con abatacept durante 24 semanas. Se observó mejoría significativa del ESSPRI, no así del test de Schirmer, ni del BUT<sup>(37)</sup>. NE: 4

Devauchelle-Pensec y colaboradores<sup>(38)</sup> publicaron, en 2014, un estudio aleatorizado, placebo controlado, paciente e investigador ciego, farmacéutico no ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de rituximab. Se incluyeron 120 pacientes con puntuaciones de 50 mm o superior en al menos dos de cuatro EVA (actividad global, dolor, fatiga y sequedad), no encontrándose mejorías a las 24 semanas del tratamiento, en el EVA de sequedad, ni en el resto de las escalas mencionadas<sup>(38)</sup>. NE: 2

Meijer y colaboradores<sup>(39)</sup> publicaron, en 2010, un estudio doble ciego en el que 30 pacientes fueron aleatorizadas a recibir rituximab o placebo, respecto a la sequedad, se observó una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo. A su vez, en el grupo tratado con rituximab, se encontró en comparación

con la medición basal, mejoría en la tinción ocular con verde de lisamina<sup>(39)</sup>. NE: 3

#### **Bibliografía**

1. Cömez AT, Tufan HA, Kocabıyık O. Effects of lubricating agents with different osmolalities on tear osmolarity and other tear function tests in patients with dry eye. *Curr Eye Res.* 2013 Nov; 38(11):1095-103.
2. Lee JH, Ahn HS, Kim EK. Efficacy of sodium hyaluronate and carboxymethylcellulose in treating mild to moderate dry eye disease. *Cornea.* 2011 Feb;30(2):175-9.
3. Troiano P y Monaco G. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea.* 2008 Dec;27(10):1126-30.
4. Wegener AR, Meyer LM, Schönfeld CL. Effect of Viscous Agents on Corneal Density in Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015 Jun 23.
5. Aragona P, Papa V, Micali A. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002;86:181-184.
6. Ostuni P, Battista A, Furlan A. Efficacy of Carbopol 974P (Siccafluid) in the treatment of severe to moderate keratoconjuntivitis sicca (KCS) in patients with primary Sjögren's syndrome (SS) not responding to standard treatment with artificial tears. *Reumatismo.* 2005 Apr-Jun;57(2):119-24.
7. Schrell C, Cursiefen C, Kruse F. Topical cyclosporine a 0.05% in the treatment of keratoconjuntivitis sicca. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2012 May;229(5):548-53.
8. Stonecipher K, Perry HD, Gross RH. The impact of topical cyclosporine A emulsion 0.05% on the outcomes of patients with keratoconjuntivitis sicca. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jul;21(7):1057-63.
9. Deveci H y Kobak S. The efficacy of topical 0.05% cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with Sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol.* 2014 Oct;34(5):1043-8.
10. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol.* 2004 May;88(5):647-52.
11. Fox RI, Chan R, Michelson JB. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjuntivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr; 27(4):459-61.
12. Hong S, Kim T, Chung SH. Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjuntivitis sicca in Sjögren's syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007 Feb;23(1):78-82.
13. Sainz de la Maza Serra M, Castellvi C, Kabbani O. Nonpreserved topical steroids and lacrimal punctal occlusion for severe keratoconjuntivitis sicca. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2000 Nov;75(11):751-756.
14. Marsh P y Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjuntivitis

- sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology*. 1999 Apr;106(4):811-6.
15. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol*. 2003 Oct;136(4):593-602.
  16. Pasquale Aragona, Rosaria Spinella, Laura Rania, et al. Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2013;23(3):368-376.
  17. Aragona P, Stilo A, Ferreri F. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond.)* 2005;19:535-539.
  18. Avisar R, Robinson A, Appel I. Diclofenac Sodium, 0.1% (Voltaren Ophtha), Versus Sodium Chloride, 5%, in the Treatment of Filamentary Keratitis. *Cornea* 2000;19:145-147.
  19. Guidera AC, Luchs JI, Udell IJ. Keratitis, ulceration, and perforation associated with topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ophthalmology* 2001;108:936-944.
  20. Sall K, Stevenson DO, Mundorf TK. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology* Volume 107, Issue 4, Pages 631-639, April 2000.
  21. Dastjerdi M, Hamrah P, Reza D. High-frequency Topical Cyclosporine 0.05% in the Treatment of Severe Dry Eye Refractory to Twice-daily Regimen. *Cornea*. 2009 Dec;28(10): 1091-1096.
  22. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*. 2005 Oct;112(10):1790-4.
  23. Petrone D, Condemi JJ, Fife R. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):748-54.
  24. Aragona P, Spinella R. Conjunctival epithelium improvement after systemic pilocarpine in patients with Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2006 Feb;90(2):166-70.
  25. Papas A, Sherrer YS, Charney M. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J. Clin. Rheumatol*. 2004;10:169-177.
  26. Holzchuh R, Villa Albers MB, Osaki TH. Two-year outcome of partial lacrimal punctal occlusion in the management of dry eye related to Sjögren syndrome. *Curr Eye Res*. 2011 Jun;36(6):507-12.
  27. Leonhardt CJ, Kalk WW. Lacrimal punctum occlusion in the treatment of severe keratoconjunctivitis Sicca caused by Sjögren syndrome: a uniocular evaluation. *Cornea*. 2007 Feb;26(2):147-50.
  28. Egrilmez S, Aslan F, Karabulut G. Clinical efficacy of the SmartPlug™ in the treatment of primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis sicca: one-year follow-up study. *Rheumatol Int*. 2011 Dec;31(12):1567-70. Epub 2010 May 21.
  29. Dursun D, Ertan A, Bilezikçi B. Ocular surface changes in keratoconjunctivitis sicca with silicone punctum plug occlusion. *Curr Eye Res*. 2003 May;26(5):263-9.
  30. Sakamoto A, Kitagawa K, Tatami A. Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren syndrome. *Cornea*. 2004 Apr;23(3):249-54.
  31. SmartPlug Study Group. Management of complications after insertion of the SmartPlug punctal plug: a study of 28 patients. *Ophthalmology*. 2006 Oct;113(10):1859.
  32. Chen F, Wang J, Chen W. Upper punctal occlusion versus lower punctal occlusion in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Nov;51(11):5571-7. Epub 2010.
  33. Qiu W, Liu Z, Ao M. Punctal plugs versus artificial tears for treating primary Sjögren syndrome with keratoconjunctivitis SICCA: a comparative observation of their effects on visual function. *Rheumatol Int*. 2013 Oct;33(10):2543-8. Epub 2013 May 7.
  34. Gottenberg JE, Ravaut P, Puéchal X. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):249-58.
  35. Yavuz S, Asfuroğlu E, Bicakçigil M. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2011 Aug;31(8):1045-9.
  36. Mariette, Raphaële Seror, Luca Quartuccio. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:526-531.
  37. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1393-6.
  38. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233-42.
  39. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):960-8.

# Xerostomía – tratamiento

**Beatriz Busamia, Carla Gobbi, Eduardo Albiero**

Hospital Córdoba

**Pregunta 1- Los sustitutos de la saliva, Anetholetrithione, bromhexina, cevimeline, pilocarpina, xilitol, ¿mejoran la xerostomía en Síndrome de Sjögren primario (SSp)?**

Términos: Sjogren's syndrome, xerostomia, treatment, drugs, Hyposalivation, salivary substitutes, sicca syndrome

## Resultados

### Pilocarpina

Resultados

PudMed: 28

Cochrane: 4

LILACS: 3

Seleccionado: 2 (PudMed)

Vivino y colaboradores publicaron, en 1999, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, placebo controlado, doble ciego, que tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de la pilocarpina en comprimidos como tratamiento sintomático para la boca y ojo seco causados por el SS. Se incluyeron 373 pacientes con SSp o SS secundario, que fueron aleatorizados a recibir 2,5 mg de pilocarpina, 5 mg de pilocarpina, o comprimidos de placebo, cuatro veces al día durante 12 semanas. Los síntomas se evaluaron con escala visual análoga (EVA) y cuestionarios. Se midió la tasa de flujo salival. Como resultado, una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de pilocarpina 5 mg mostró una mejoría en comparación con el grupo placebo ( $p < 0,01$ ) en las evaluaciones globales de xerostomía, xeroftalmía y otros síntomas de sequedad ( $p < 0,05$ ). El flujo salival aumentó significativamente de dos a tres veces ( $p < 0,001$ ) después de la administración de la primera dosis y se mantuvo durante todo el estudio. El efecto adverso más común fue la sudoración, y no se reportaron eventos adversos graves relacionados con la droga <sup>(1)</sup>. NE: 2

### Cevimeline

Resultados

PudMed: 4

Cochrane: 0

LILACS: 0

Seleccionado: 4

Noaish y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de cohorte retrospectivo que tuvo como objetivo comparar el perfil de tolerabilidad y efectos secundarios de la pilocarpina y cevimeline en pacientes con SSp. Se definió falla al tratamiento a la decisión de suspensión de la medicación por el médico o el paciente, ya sea por falta de mejoría clínica como por efectos adversos. Se incluyeron 118 pacientes con SSp que cumplían los criterios Americano-Europeos 2002, 59 recibieron como terapia inicial pilocarpina y 59 cevimeline. Cevimeline se asoció con menores tasas de fracaso en comparación con pilocarpina como primera droga utilizada (27% versus 47%,  $p = 0,02$ ), al igual que al considerar la utilización de la droga ya sea como primera indicación o al ser indicada posterior a la falla de la otra (32% versus 61%,  $p < 0,01$ ). La sudoración severa fue la causa más frecuente de suspensión de ambos tratamientos y ocurrió más frecuentemente en el grupo de pilocarpina (25% versus 11%,  $p = 0,02$ ). Fue menos frecuente la discontinuación de un segundo secretagogo, cuando hubo falla al primero (52% versus 27%,  $p = 0,004$ ) <sup>(2)</sup>. NE: 3

Leung y colaboradores publicaron, en 2008, un estudio doble ciego, controlado con placebo, en el cual los pacientes fueron aleatorizados a recibir cevimeline 30 mg o placebo, tres veces al día durante diez semanas, seguido por un período de lavado de cuatro semanas antes del cruce de rama de tratamiento. Los participantes completaron los siguientes cuestionarios: Inventario de xerostomía (XI), Índice General de Evaluación de Salud Oral (GOHAI), Índice de Enfermedades de la superficie ocular (IESO) y el Cuestionario de calidad de vida (SF-36). Las evaluaciones clínicas incluyeron sialometría, examen de la cavidad oral para evaluar complicaciones de la xerostomía. Se incluyeron 50 pacientes (22 SSp y 28 SS secundario) de los cuales 44 completaron el estudio. Hubo una mejora significativa en XI y GOHAI así como en los signos encontrados en el examen de la cavidad oral después del tratamiento con cevimeline. Sin embargo, no hubo una mejora en las tasas de flujo salival ni en los

síntomas de ojo seco. La calidad de vida evaluada por SF-36 no mejoró después del tratamiento con cevimeline <sup>(3)</sup>. NE: 3

Fife y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio multicéntrico, doble ciego, placebo controlado y aleatorizado. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de cevimeline en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS<sub>p</sub> y SS secundario. Se incluyeron 75 pacientes y completaron el estudio 61 de ellos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 30 mg de cevimeline tres veces al día, 60 mg tres veces al día, o placebo durante seis semanas. Se utilizó EVA del paciente para evaluar la xerostomía y medición del flujo salival. Los pacientes en ambas ramas de tratamiento con cevimeline presentaron mejoría significativa de la sequedad oral, tanto en la evaluación por EVA como del flujo salival y disminución en el uso de saliva artificial. Los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, especialmente náuseas, y fueron más frecuentes en la rama de 60 mg tres veces al día. Se plantea a la dosis de 30 mg tres veces al día como la mejor opción terapéutica <sup>(4)</sup>. NE: 3

Petrone y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo controlado de 12 semanas de duración, que incluyó 197 pacientes con SS<sub>p</sub> o SS secundario, para evaluar la eficacia y seguridad de cevimeline para el tratamiento de la xerostomía y la queratoconjuntivitis sicca. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 15 mg de cevimeline tres veces al día, 30 mg tres veces al día o placebo. Se evaluó EVA global de sequedad por el paciente, EVA específico de xerostomía y xeroftalmía, así como medición de flujo de secreción salival y lagrimal. Los pacientes en la rama de tratamiento con dosis de 30 mg tres veces al día presentaron mejoría significativa en los tres EVA, en el flujo salival y lagrimal <sup>(5)</sup>. NE: 2

#### **Bromhexina**

Resultados  
PudMed: 4  
LILACS: 0  
Cochrane: 0  
Seleccionado: 1

Fossaluzza y colaboradores publicaron, en 1984, una serie de 11 pacientes con SS tratados con bromhexina, en la cual se observó mejoría en la secreción lagrimal en siete casos y en la secreción de saliva en cuatro <sup>(6)</sup>. NE: 4

#### **Anetholetrithione**

Resultados  
PudMed: 1  
Cochrane: 0  
LILACS: 0

Malmstron y colaboradores publicaron, en 1988, una serie de casos que incluyó 25 pacientes con sospecha de SS. Once de dichos pacientes (diez de ellos con SS confirmado) recibieron tratamiento con Sulfarlem (trithioparamethoxyphenylpropene), además de cuatro pacientes con xerostomía de etiología no aclarada y dos pacientes con xerostomía. Un solo paciente con SS refirió mejoría de los síntomas <sup>(7)</sup>. NE: 4

#### **Xilitol**

Resultados  
PudMed: 3  
Cochrane: 1  
LILACS: 3  
Seleccionado: 1 (PudMed)

Alpoz y colaboradores publicaron, en 2008, un estudio simple ciego, que tuvo como objetivo estudiar la respuesta al tratamiento con xialine versus placebo. Se incluyeron 29 pacientes con SS. Durante los 14 días de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas entre el placebo y el tratamiento con xialine respecto a la sensación de ardor en lengua, disminución de gusto e ingesta nocturna de líquido. Sin embargo, los pacientes prefirieron el tratamiento con xialine versus placebo (p: 0,01) <sup>(8)</sup>. NE: 3

#### **Pregunta 2- Los hidratantes bucales, ¿mejoran la xerostomía y sus consecuencias como caries enfermedad periodontal y pérdida de elementos dentarios, en pacientes con Síndrome de Sjögren?**

Términos: Sjogren's syndrome, xerostomia, treatment, hydrating mouth  
Resultados  
PudMed: 5  
Cochrane 2  
LILACS: 0  
Seleccionado: 1

Furness y colaboradores publicaron, en 2011, una revisión sistemática que comprendió 36 estudios, aleatorizados y controlados, incluyendo 1597 pacientes con xerostomía, que evaluaron diferentes terapias tópicas para el tratamiento de la xerostomía. De ellos, nueve de los estudios compararon sustitutos salivales con placebo, cinco estudios compararon directamente a los sustitutos salivales con estimulantes de la producción de saliva. Solo un estudio presentaba bajo riesgo de sesgo y 17 tenían un alto riesgo. Dada la heterogeneidad de los estudios, fue posible realizar metaanálisis solo con pocas intervenciones. El sustituto salival de glicerol oxigenado en spray mostró ser efectivo en comparación con un spray de electrolitos (diferencia de medias estandarizada: 0,77. IC 95%: 0,38-



1,15). La goma de mascar se asoció con un aumento en la producción de saliva, pero no se encontró evidencia que muestre mayor o menor efectividad que los sustitutos salivales <sup>(9)</sup>. NE: 2

### **Pregunta 3- Las dietas hidratantes, ¿están indicadas para aliviar la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren?**

Términos: Sjögren's syndrome, xerostomia, treatment, Hyposalivation, hydrating diet.

PudMed: 2

Cochrane 0

LILACS: 0

Seleccionado: 1

De Rossi y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, que tuvo como objetivo evaluar una formulación natural que contiene catequinas del té (*Camellia sinensis*) en 60 pacientes con xerostomía, incluyendo pacientes con SS. El placebo contenía todos los ingredientes de la formulación natural y 500 mg de xilitol, pero sin los extractos principales de la planta. Luego de ocho semanas de tratamiento, el placebo no mejoró la producción de saliva, mientras que la formulación con catequinas mostró un aumento estadísticamente significativo en el flujo salival no estimulado (3,8 veces) y estimulado (2,1 veces). La puntuación de calidad de vida mostró una mejora significativa en ambos grupos, pero no hubo diferencia significativa entre ellos <sup>(10)</sup>. NE: 3

### **Pregunta 4- Los fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores, ¿recuperan la xerostomía en el SSp? Corticoides, hidroxycloquinina, talidomida, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato, leflunomida.**

Términos: Sjogren's syndrome, xerostomia, treatment, drugs, immunosuppressants, sicca syndrome.

PudMed: 1

Cochrane: 0

LILACS: 0

Gottenberg y colaboradores publicaron, en 2014, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, placebo, controlado, que incluyó 120 pacientes, en el que evaluaron la eficacia de la hidroxycloquinina en el tratamiento de la sequedad, fatiga y dolor de los pacientes con SSp. Respecto a la sequedad, entre la semana 0 y 24 el promedio de la escala visual análoga de sequedad (EVA) se modificó de 6,38 (2,14) a 5,85 (2,57) en el grupo placebo y 6,53 (1,97) a 6,22 (1,87) en el grupo de hidroxycloquinina. Las escalas de sequedad no se modificaron entre la semana 24 y 48 en los pacientes que se les prescribió hidroxycloquinina (fase

abierto del estudio) y que previamente habían recibido placebo (N+ 64) <sup>(11)</sup>. NE: 2

### **Pregunta 5- Los fármacos biológicos, ¿recuperan la xerostomía en el SSp? Anti-TNF, rituximab, anti-BLISS, anti-CD 20, abatacept.**

Términos: Sjogren's syndrome, xerostomia, treatment, drugs, biological.

Resultados

PudMed: 4

Cochrane: 0

LILACS: 0

Devauchelle-Pensec y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio aleatorizado, controlado con placebo, paciente e investigador ciegos (farmacéutico no ciego), para evaluar la eficacia y seguridad de rituximab. Se incluyeron 120 pacientes con puntuaciones de 50 mm o superior en al menos dos de cuatro EVA (actividad global, dolor, fatiga y sequedad), no encontrándose mejorías a la semana 24 del tratamiento en el EVA de sequedad, ni en el resto de las escalas mencionadas <sup>(12)</sup>. NE: 2

Meijer y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio doble ciego en el que 30 pacientes fueron aleatorizadas a recibir rituximab o placebo; respecto a la sequedad, se observó una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo. A su vez, en el grupo tratado con rituximab se encontró, en comparación con la medición basal, mejoría en la tinción ocular con verde de lisamina <sup>(13)</sup>. NE: 3

Adler y colaboradores publicaron, en 2013, una serie de casos que tuvo como objetivo evaluar prospectivamente los cambios histopatológicos, serológicos y clínicos en respuesta al tratamiento con abatacept en pacientes con SSp. La sangre, la saliva y muestras de biopsia de las glándulas salivales menores se obtuvieron antes y después de ocho dosis de abatacept en 11 pacientes con SSp. Se evaluaron el número de focos linfocíticos y células B y subtipos T (CD20, CD3, CD4 y CD8) en la histología. Estos datos se compararon con los resultados en sangre periférica y con los cambios en la secreción de saliva. El número de focos linfocíticos disminuyeron significativamente con el tratamiento (p: 0,04). Las células T disminuyeron de manera significativa en el porcentaje de infiltrado linfocitario totales (p: 0,04). En la sangre periférica, las células B aumentaron (p: 0,04). También se observó un aumento de los linfocitos totales (p: 0,04) y las células CD4 (p<0,01) al ajustar por el tiempo de evolución de la enfermedad. Las gammaglobulinas disminuyeron significativamente (p<0,01), pero la reducción de IgG no alcanzó significación. Ajustado a la duración de la enfermedad, la producción de saliva aumentó significativamente con el tratamiento (p: 0,03) <sup>(14)</sup>. NE: 4

Meiners y colaboradores publicaron, en 2014, una serie de 15 pacientes con SSp quienes recibieron tratamiento con abatacept durante 24 semanas. Se observó mejoría significativa del ESSPRI, no así del test de Schirmer, ni del BUT<sup>(15)</sup>. NE: 4

Mariette y colaboradores publicaron, en 2015, una serie de 30 casos con SSp a quienes se les administró tratamiento con belimumab. Respecto a la sequedad, a la semana 28 de tratamiento, el promedio de EVA disminuyó de 7,8 (+/-1,8) a 6,2 (+/-2,9) (p<0,01). El flujo salival y el test de Schirmer no se modificaron con el tratamiento<sup>(16)</sup>. NE: 4

## Bibliografía

1. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. Arch Intern Med. 1999 Jan 25;159(2):174-81.
2. Noaish G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2014 Jul-Aug;32(4):575-7.
3. Leung KC, McMillan AS, Wong MC, Leung WK, Mok MY, Lau CS. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomized double-blind, placebo-controlled crossover study. Clin Rheumatol. 2008 Apr;27(4):429-36.
4. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhuber CW, Lockhart PB, Tindall E, Suen JY. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. Arch Intern Med. 2002 Jun 10;162(11):1293-300.
5. Dianne Petrone, John J. Condemi, Rose Fife, Oscar Gluck, Stanley Cohen, and Paul Dalgin. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Cevimeline in Sjögren's Syndrome Patients With Xerostomia and Keratoconjunctivitis Sicca. Arthritis & Rheumatism. 2002 March;46(3):748-754.
6. Fossaluzza V. Klin Monbl Augenheilkd. Bromhexine in symptomatic treatment of Sjögren syndrome. [Article in German]. 1984 Oct;185(4):292-5.
7. Malmström MJ, Segerberg-Konttinen M, Tuominen TS, Hietanen JH, Wolf JE, Sane JI, Konttinen YT. Xerostomia due to Sjögren's syndrome. Diagnostic criteria, treatment and outlines for a continuous dental care programme and an open trial with Sulfarlem. Scand J Rheumatol. 1988;17(2):77-86.
8. Alpöz E, Güneri P, Onder G, Cankaya H, Kabasakal Y, Köse T. The efficacy of Xialine in patients with Sjögren's syndrome: a single-blind, cross-over study. Clin Oral Investig. 2008 Jun;12(2):165-72.
9. Intervenciones para el tratamiento de la sequedad en la boca: terapias tópicas. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, Base de Datos Cochrane R. McMillan Syst Rev. 2011.
10. De Rossi SS, Thoppay J, Dickinson DP, Looney S, Stuart M, Ogbureke KU, Hsu S. A phase II clinical trial of a natural formulation containing tea catechins for xerostomia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Oct;118(4):447-454.
11. Jacques-Eric Gottenberg, MD, PhD; Philippe Ravaud, MD, PhD; Xavier Puéchal, MD, PhD; Véronique Le Guern. Effects of Hydroxychloroquine on Symptomatic Improvement in Primary Sjögren Syndrome The JOQUER Randomized Clinical Trial. JAMA. 2014;312(3):249-258.
12. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Gottenberg JE, Chiche L, Hachulla E, Hatron PY, Goeb V, Hayem G, Morel J, Zarnitsky C, Dubost JJ, Pers JO, Nowak E, Saraux A. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2014 Feb 18;160(4):233-42.
13. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, Brouwer E, Kallenberg CG, Bootsma H. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2010 Apr;62(4):960-8.
14. Adler S, Körner M, Förger F, Huscher D, Caversaccio MD, Villiger PM. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Nov;65(11):1862-8.
15. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, Spijkervet FK, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, Bulthuis-Kuiper J, Brouwer E, Arends S, Bootsma H. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). Ann Rheum Dis. 2014 Jul;73(7):1393-6.
16. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, Desmoulins F, Nocturne G, Ravaud P, De Vita S. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. Ann Rheum Dis. 2015 Mar;74(3):526-31.

# Diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones músculo esqueléticas del Síndrome de Sjögren primario

Juan Pablo Pirola, Soledad Retamozo, Francisco Caeiro

Servicio de Reumatología, Hospital Privado de Córdoba

## Pregunta 1- ¿En pacientes con Síndrome de Sjögren Primario (SSp) y artritis, es de utilidad el dosaje de anticuerpos anticitrulinas (anti-CCP) para el diagnóstico diferencial con artritis reumatoidea?

Se utilizaron los términos ((Primary Sjogren Syndrome) AND (arthritis) AND (anti-cyclic citrullinated peptide antibody))

Se encontraron 20 artículos a través de búsqueda en PubMed. Se excluyeron 15 artículos por título/abstract/review. Se seleccionaron 5 artículos.

Se realizó otra búsqueda con los términos ((Primary Sjogren Syndrome) AND (arthritis) AND (no anti-cyclic citrullinated peptide antibody))

Esta búsqueda arrojó 25 artículos de los cuales se descartaron 20 por título/abstract/review. Cuatro estaban duplicados. Se incluyó 1 artículo más en el análisis.

La misma búsqueda por LILACS identificó 12 artículos, 6 se descartaron por título/abstract/review, los otros 6 estaban duplicados.

A través de Cochrane se identificaron 6 artículos que fueron descartados por título/abstract/review.

Kim y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de corte transversal, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de anti-CCP en SSp y su significado clínico. Se analizaron 95 pacientes con SSp. Se evaluaron las características clínicas y de laboratorio de los pacientes anti-CCP positivos. Veintiún pacientes fueron anti-CCP positivos (22,1%) y 40 pacientes fueron factor reumatoideo (FR) positivos (42,1%). Setenta y nueve pacientes tenían artralgiás (83,1%) y 31 (32,6%) artritis no erosiva. Los pacientes anti-CCP positivos tuvieron con mayor frecuencia positividad para FR y anti-Ro (p: 0,01 y 0,03, respectivamente), así como artritis no erosiva, en comparación con los anti-CCP negativos (76,1% vs. 21,6%, p<0,01) <sup>(1)</sup> NE: 4

Atzeni y colaboradores publicaron, en 2008, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo investigar la prevalencia de anti-CCP en pacientes con SSp y su relación con datos clínicos y de laboratorio. Se analizaron datos clínicos y de laboratorio de 141 pacientes con SSp. Se evaluó la presencia de sinovitis y compromiso extraglandular. Catorce pacientes (9,9%) tenían niveles elevados de anti-CCP y 94 (66,7%) fueron positivos para FR. Ochenta y uno

tenían compromiso extraglandular (57,4%) y 44 (31,2%) sinovitis sin erosiones en las radiografías. Hubo asociación entre la presencia de anti-CCP y sinovitis (p<0,01) pero no entre anti-CCP y compromiso extraglandular (p=0,77). Esta asociación se mantuvo en el análisis multivariable <sup>(2)</sup>. NE: 4

Gottenberg y colaboradores publicaron, en 2005, un estudio de corte transversal, cuyo objetivo fue investigar la prevalencia de anti-CCP y anticuerpos anti-keratina (AKA) en pacientes con SSp. Se investigó la presencia de anti-CCP y AKA en 149 pacientes con diagnóstico de SSp. Al mismo tiempo, se evaluaron las radiografías de manos y pies. Quince pacientes tenían AR y 134 tenían SSp. De estos, 80 (59%) fueron FR positivos, diez (7,5%) anti-CCP, y siete (5,2%) AKA positivos. Cinco (3,7%) fueron anti-CCP y AKA positivos. No hubo diferencias clínicas ni de laboratorio entre los pacientes anti-CCP positivos y negativos <sup>(3)</sup>. NE: 4

Ryu y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio que tuvo como objetivo evaluar el significado clínico de los anticuerpos anti-CCP en pacientes con SSp. A su vez se analizó la progresión a artritis reumatoidea (AR). Mientras que el diseño que respondió al objetivo principal del estudio fue de corte transversal; el diseño que respondió a este último análisis fue de cohorte retrospectiva. Se evaluaron las características clínicas de 405 pacientes en los que se diagnosticó SSp en la primera visita. De estos, 171 presentaron artralgiás en el período de seguimiento. Se realizó dosaje de anti-CCP en 128 pacientes: en 38 el resultado fue positivo y en 190, negativo. Comparando los pacientes seropositivos con los negativos, 32 (84,2%) versus 98 (51,5%), (p<0,01) presentaban artralgiás, y 28 (73,6%) versus 33 (17,3%), (p<0,01) artritis. Después de 60 meses (rango 7-98), 23 pacientes anti-CCP positivos (52,6%) versus ningún paciente anti-CCP negativo (0%), (p<0,01) progresaron a AR según criterios ACR 2010. En el análisis multivariable, ajustado por edad, FR, eritrosedimentación y proteína C reactiva, la presencia de anti-CCP se asoció independiente y significativamente con el desarrollo de AR (OR: 2,5. IC 95%: 1,7-3,7) <sup>(4)</sup>. NE: 2

Barcelos y colaboradores publicaron, en 2009, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo evaluar la prevalencia y significado clínico de los anticuerpos anti-CCP, FR IgM e IgA en SSp. Se compararon las características clínicas y serológicas de 31 pacientes con SSp y 31 con

AR. Nueve (29%) pacientes con SS<sub>p</sub> tenían artritis, y diez (32,3%) de los pacientes con AR tenían SS secundario. La prevalencia de FR fue similar en SS<sub>p</sub> y AR, sin embargo los pacientes con AR con FR positivos fueron principalmente los que tenían SS secundario. Los anti-CCP se detectaron en el 64,5% de los pacientes con AR y en 6,9% con SS<sub>p</sub> ( $p < 0,05$ ). Los anti-CCP fueron principalmente positivos en pacientes con AR y SS secundario (8 pacientes 80%) y menos frecuentes en pacientes con AR sin SS secundario (18 pacientes 58,1%). No hubo pacientes con SS<sub>p</sub> con artritis y con anti-CCP positivo<sup>(6)</sup>. NE: 4

Mohammed y colaboradores publicaron, en 2009, un estudio de casos y controles que tuvo como objetivo evaluar las características clínicas, serológicas, y los antígenos clase II MHC en un grupo de pacientes con SS<sub>p</sub> y artritis severa. Se incluyeron 35 pacientes con SS<sub>p</sub>, y se compararon aquellos pacientes con SS<sub>p</sub> que presentaban artritis inflamatoria (casos. N: 17) con aquellos sin artritis (controles. N: 18). Todos los pacientes cumplían con los criterios de SS<sub>p</sub>. No hubo diferencias en las características demográficas o clínicas entre ambos grupos. Todos los pacientes tenían anticuerpos anti-Ro/SSA, la mayoría tenía anticuerpos anti-La/SSB, y un alto porcentaje de estos pacientes presentaban anticuerpos anti-CCP, los cuales estaban ausentes en aquellos sin artritis inflamatoria. La tipificación del HLA reveló que la mayoría de los pacientes con anticuerpos anti-CCP expresaron moléculas de clase II MHC con el epítopo compartido<sup>(6)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 2- ¿Los pacientes con SS<sub>p</sub> y artritis tienen anticuerpos anti-Ro y anti-La con mayor frecuencia que aquellos que no tienen compromiso articular?**

Se realizó una búsqueda en PubMed con los términos ((Primary Sjogren syndrome) AND (arthritis) AND (Ro) AND (La))

Se encontraron 70 artículos, 68 se excluyeron por título/abstract/review, 1 artículo fue no recuperable. Se incluyó sólo 1 artículo.

Se realizó otra búsqueda con los términos ((Primary Sjogren syndrome) AND (arthritis) AND (SSA) AND (SSB))

Se encontraron 218 artículos, se excluyeron 217 por título/abstract/review; el artículo revisado en su totalidad carecía de datos suficientes para ser incluido.

Borg y colaboradores publicaron en 2011 un estudio retrospectivo, longitudinal, cuyo objetivo fue investigar la prevalencia de manifestaciones extraglandulares en pacientes con SS<sub>p</sub> atendidos en un hospital de los Países Bajos, y definir si estas manifestaciones se correlacionaban con la presencia de anticuerpos. Se incluyeron 65 pacientes con SS<sub>p</sub>. El 80% tuvieron anti-Ro y/o anti-La positivos. Sólo un paciente de esta serie tuvo artritis. El anti-Ro se asoció independiente y significativamente con la presencia de enfermedad extraglandular<sup>(7)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 3- ¿Los pacientes con SS<sub>p</sub> y artritis, tienen FR positivo con mayor frecuencia que aquellos que no tienen compromiso articular?**

Se realizó la búsqueda por PubMed con los términos ((Primary Sjogren Syndrome) AND (arthritis) AND (rheumatoid factor))

Se encontraron 375 artículos, se excluyeron 371 por título/abstract/review, 2 estaban duplicados en valoración anti-CCP, 2 fueron no recuperables. No se incluyó ningún artículo.

Se realizó la misma búsqueda por LILACS y se encontraron 127 resultados, ninguno relevante.

Ocurrió lo mismo con la búsqueda en Cochrane: 47 resultados, ninguno relevante.

### **Pregunta 4- ¿Hay evidencia de que la hidroxiquina es efectiva para controlar la artritis en el SS<sub>p</sub>?**

Se realizó la búsqueda por PubMed con los términos ((Primary Sjogren Syndrome) AND (arthritis) AND (hydroxychloroquine))

Se encontraron 41 artículos, se excluyeron 37 por título/abstract/review, 2 fueron irrelevantes. Se incluyeron 3 artículos.

Se realizó la misma búsqueda por LILACS y se encontraron 5, se descartaron todos.

Ocurrió lo mismo con la búsqueda en Cochrane: 4 resultados, ninguno relevante.

Gottenberg y colaboradores publicaron, en 2014, un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, que tuvo como objetivo primario evaluar la eficacia de la hidroxiquina para el tratamiento de los síntomas principales del SS<sub>p</sub>: sequedad, dolor y fatiga, en la semana 24. Se incluyeron 120 pacientes con SS<sub>p</sub>, que fueron aleatorizados 1:1 a recibir hidroxiquina (HCQ) o placebo hasta la semana 24. Todos los pacientes recibieron hidroxiquina en la fase abierta del estudio, que culminó en la semana 48. Se realizó un análisis post-hoc del mismo objetivo a la semana 48. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al objetivo primario. En el análisis post-hoc en la semana 48, aunque hubo una diferencia numérica a favor del grupo que recibió hidroxiquina de inicio, tampoco las diferencias fueron estadísticamente significativas. Veintisiete (42,2) pacientes del grupo placebo y 18 (32,1) del grupo de tratamiento con hidroxiquina presentaron compromiso articular y el uso de HCQ no mejoró los síntomas de artralgias y/o artritis durante las 24 semanas de tratamiento en comparación con el grupo placebo<sup>(8)</sup>. NE: dado que los resultados respecto al compromiso articular provienen de un subanálisis, se considera NE 4.

Fox y colaboradores publicaron, en 1996, una serie de casos retrospectiva que incluyó 50 pacientes con SS<sub>p</sub> (Criterios San Diego). Cuarenta de ellos completaron dos años de tratamiento. Se encontró: (a) mejoría sostenida

de los síntomas locales (ojos y boca) y mejoría de las manifestaciones sistémicas (artralgias y mialgias) después del tratamiento con HCQ 6-7 mg/kg/día, durante tres años de seguimiento; (b) mostró una mejora significativa en los niveles de VSG y de IgG; (c) No hubo toxicidad tardía <sup>(9)</sup>. NE: 4

Kruize y colaboradores publicaron, en 1993, un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, que incluyó 19 pacientes, con diagnóstico de SSp (criterios de Daniels y Talal), cuyo objetivo fue evaluar el efecto del tratamiento con HCQ en la clínica y laboratorio de pacientes con SSp. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos. Uno de los grupos recibió HCQ 400 mg/día en el primer año del estudio y placebo en el segundo año. El otro grupo recibió placebo en el primer año e HCQ en el segundo. La respuesta clínica se midió con un cuestionario estandarizado y examen físico en visitas trimestrales. Completaron el estudio ocho pacientes del primer grupo y seis del segundo. El uso de HCQ en dosis de 400 mg al día tomadas durante un período de 12 meses no tuvo beneficios clínicos relevantes a pesar de una mejoría en la hiperglobulinemia y ligeros cambios en la eritrosedimentación (VSG) y en los niveles de IgM <sup>(10)</sup>. NE: 4

**Pregunta 5- ¿Los pacientes con SSp y artritis cursan durante su enfermedad con reactantes de fase aguda elevados con mayor frecuencia que aquellos sin artritis?**

**Pregunta 6- ¿Los pacientes con SSp y artritis, deben recibir tratamiento inmunosupresor?**

Por superposición en los resultados de la búsqueda, ambas preguntas se describen en forma conjunta.

Se realizó una búsqueda por PubMed con los términos Primary Sjogren Syndrome AND Arthritis AND C-reactive protein AND treatment response AND disease activity.

Se identificaron 188 artículos. Se excluyeron 170 por título/abstract/review. De los 18 identificados utilizando los criterios de inclusión se seleccionaron 3.

La búsqueda en Cochrane aportó 10 artículos, se seleccionó 1. La búsqueda en LILACS aportó 99 artículos, se seleccionaron 6. De estos, 2 estaban duplicados en la búsqueda de PubMed, 1 en Cochrane y 2 eran irrelevantes.

En el artículo de Kruize y colaboradores descripto previamente, se observó una mejoría ligera en los valores de VSG con el tratamiento con hidroxiclороquina <sup>(10)</sup>. NE: 4

Mariette y colaboradores publicaron, en 2004, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de infliximab en el SSp. El objetivo primario fue evaluado por la respuesta global al tratamiento definida por una mejoría en el 30%, entre las semanas cero y diez, en los valores de dos de tres escalas visuales análogas (EVA) que median dolor articular, fatiga y sequedad. Se incluyeron 103 pacientes aleatorizados a

recibir la droga versus placebo en la semana cero, dos y seis y fueron seguidos por 22 semanas. Dentro de los objetivos secundarios se encontraba la mejoría en el número de articulaciones tumefactas y dolorosas. El estudio no alcanzó el objetivo primario. Respecto al compromiso articular, la media de conteo de articulaciones tumefactas en la visita basal fue solo de 0,7 (+/-2) en el grupo placebo y de 1,3 (+/-3,5) en la rama de infliximab. La media de articulaciones dolorosas fue de 7,8 (+/-8,2) y 8,8 (+/-8,0), respectivamente. No hubo mejoría en el número de articulaciones dolorosas y tumefactas; así como tampoco en la tasa de flujo salival basal, en los resultados del test de Schirmer, en el foco de la biopsia de glándula salival labial, ni en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) y de VSG, evaluados en las semanas cero, diez, y 22, como así también en la calidad de vida evaluada por SF-36 en las semanas cero, diez, y 22 <sup>(11)</sup>. NE: dado que la mejoría en el compromiso articular, fue un objetivo secundario del estudio y que la media de articulaciones tumefactas fue muy baja, se considera NE: 4.

El artículo de Moutsopoulos y colaboradores seleccionado no está disponible. Sólo se obtuvo el abstract. Once de los 50 pacientes con SSp incluidos en el estudio, tenían aumentos mínimos o moderados en los niveles de PCR. Los pacientes con niveles elevados de PCR no tuvieron diferencias clínicas respecto de aquellos con niveles de PCR normales. Por lo tanto, el síndrome de SSp sería uno de los trastornos inflamatorios caracterizados por una respuesta relativamente baja de PCR <sup>(12)</sup>. NE: 4

Sankar y colaboradores publicaron, en 2004, un estudio piloto de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que tuvo como objetivo evaluar la potencial eficacia y seguridad de etanercept en el SSp. Este desenlace se midió a través de una mejoría de un mínimo del 20% respecto al basal de al menos dos de los siguientes tres dominios: medición objetiva o subjetiva de sequedad bucal, oral y de los niveles de IgG o VSG. Se incluyeron 14 pacientes en cada grupo. De los 14 pacientes que recibieron etanercept, 11 tenían SSp y tres SS secundario a AR. Tres pacientes de esta rama no completaron el estudio. A las 12 semanas, la VSG había disminuido en el grupo de etanercept en comparación con la línea base ( $p < 0,004$ ). Respecto al compromiso articular, no se encontraron diferencias entre ambos grupos, respecto al dolor articular medido por EVA <sup>(13)</sup>. NE: 4

He y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio de corte transversal, donde se identificaron 64 casos de AR con superposición con SS (AR/SS) entre 509 casos de AR. Los casos de SSp (n=187) detectados durante el mismo período actuaron como controles. En comparación con los pacientes con AR sin SS, los pacientes AR/SS tenían artritis más grave; una mayor incidencia de anomalías hematológicas y fiebre; y una mayor frecuencia de FR, ANA y anti-SSA y anti-SSB ( $p < 0,05$ ). En comparación con el SSp, los pacientes AR/SS eran mayores, tenían una artritis más grave, anemia y compromiso pulmonar; una menor incidencia de fiebre, leucopenia, trombocitopenia;

y una mayor frecuencia de FR y anti-CCP ( $p < 0,05$ ). En comparación con AR y SSp, los pacientes AR/SS tuvieron puntajes más altos de actividad de la enfermedad tanto de la AR como del SS<sup>(14)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 7- ¿En los pacientes con SSp y dolor articular se debe realizar de rutina radiografía de ambas manos y pies para evaluar el compromiso óseo?**

Se realizó una búsqueda en PubMed ((Primary Sjogren Syndrome) AND (Arthritis) AND (arthralgia) AND (radiography) AND (hand) AND (foot) AND (joint involvement))

Se identificaron 37 artículos. Se excluyeron 27 por título/abstract/review, 8 por texto completo, se seleccionaron 2. En la búsqueda en LILACS no se seleccionó ningún artículo.

Pease y colaboradores publicaron, en 1993, una serie de casos que incluyó 48 pacientes con SSp, 54% de los cuales desarrollaron artralgiyas o artritis. Las radiografías (Rx) de manos revelaron erosiones articulares en el 33% de las articulaciones en las interfalángicas proximales, en el 27% de las articulaciones metacarpofalángicas y en el 12% de articulaciones de la muñeca<sup>(15)</sup>. NE: 4

Tsampoulas y colaboradores publicaron, en 1986, un estudio de corte transversal en el cual se evaluaron las Rx de manos en 37 pacientes con SSp, 19 pacientes con AR/SS secundario y 29 con AR solamente. A su vez, se analizaron los antecedentes de artralgiyas y/o artritis esporádicas o persistentes. Veinte de 37 pacientes con SSp presentaron una historia de artralgiyas o artritis en las articulaciones de las manos, en ninguno de los casos la artritis fue crónica. En contraste, los otros dos grupos presentaron artritis crónica. La evaluación de las Rx de manos demostró que los pacientes con SSp presentaban estrechamiento del espacio articular leve, pero sin erosiones, mientras que los otros dos grupos de pacientes presentaron estrechamiento del espacio articular más grave y diversos grados de erosiones, con diferencias estadísticamente significativas en comparación con los otros dos grupos<sup>(16)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 8- ¿Es la ecografía un método diagnóstico eficaz para la evaluación de artritis en el SSp?**

Se realizó una búsqueda en PubMed ((primary sjogren syndrome) AND (arthritis) AND (joint ultrasound) AND (diagnosis of rheumatoid arthritis))

Se identificaron 13 artículos, se seleccionaron 8 para evaluación de texto completo, incluyéndose 4 para el análisis.

Amezcu-Guerra y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo caracterizar los hallazgos ultrasonográficos (US) del compromiso articular en los pacientes con SSp. También se

analizó la capacidad de la US para discriminar entre SSp y AR con SS asociado. La evaluación de los pacientes incluyó la realización de laboratorio inmunológico, evaluación de antecedentes, estado clínico y la US. Se incluyeron 17 pacientes con SSp, 18 con SS secundario, y 17 controles sanos que fueron sometidos a exámenes de diversas regiones articulares. En los pacientes con SSp, se observó sinovitis en las articulaciones metacarpofalángicas (76%), muñecas (76%), y rodillas (76%). La presencia de power doppler fue poco frecuente. Se encontraron erosiones en los carpos de tres (18%) pacientes con SSp, uno de ellos con anti-CCP positivos. La presencia de erosiones en la segunda metacarpofalángica mostró una sensibilidad del 28,8% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de AR con SS secundario<sup>(17)</sup>. NE: 4

Iagnocco y colaboradores publicaron, en 2010, una serie de casos, que tuvo como objetivo evaluar el compromiso articular en SSp a través de la US y a su vez, relacionarlo con el laboratorio y la clínica. Se evaluaron 32 pacientes con SSp mediante US. Se encontraron signos ecográficos de sinovitis de la articulación radio-ulno-carpiana en 17 (26,5%) de 64 muñecas. Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación del SSDDI (por sus siglas en inglés *SS Disease Activity Index*) y el grado de signos ecográficos de proliferación sinovial en la muñeca ( $p = 0,04$ ). Los pacientes con sinovitis tenían una mayor edad y una puntuación superior del SSDDI ( $p = 0,004$ )<sup>(18)</sup>. NE: 4

Riente y colaboradores publicaron, en 2009, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar la frecuencia de compromiso articular y tendinoso de manos en pacientes con SSp. Se incluyeron 48 pacientes con SSp (criterios Americano-Europeos 2002). Como controles se incluyó a 40 voluntarios sanos. Se observó clara evidencia de artritis inflamatoria en nueve (18,7%) pacientes, erosiones en metacarpofalángicas e interfalángicas proximales en seis pacientes (12,5%). En diez (20,8%) pacientes se observó tenosinovitis de flexores por US, la cual si bien fue más frecuente que en los controles, no fue estadísticamente significativa<sup>(19)</sup>. NE: 4

Iagnocco y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo evaluar la presencia de sinovitis en pacientes con SSp. Se incluyeron 60 pacientes con SSp, 31 pacientes con AR y SS secundario, 17 pacientes con SS secundario y otras enfermedades del tejido conectivo (diferentes a AR), 14 pacientes con AR y 32 controles sanos. El derrame articular fue significativamente más frecuente en el SS secundario con AR y en la AR. Los resultados demostraron signos de leve sinovitis en SSp. La sinovitis más grave se encontró tanto en el SS secundario con AR como en la AR<sup>(20)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 10- ¿Se justifica hacer una evaluación de laboratorio (enzimas musculares) y electromiograma (EMG) en pacientes con SSp que presenten mialgias?**

Se realizó una búsqueda en PubMed ((Primary Sjogren Syndrome) AND (myalgia) AND (electromyogram) AND (creatin-fosfocinasa) AND (myopathy))

Se encontraron 164 artículos, se excluyeron por título y abstract 155, se incluyeron 3, luego de revisar los seleccionados.

Colafrancesco y colaboradores publicaron, en 2015, una serie de casos retrospectiva (1320 pacientes con SSp), cuyo objetivo fue describir la frecuencia de miositis, así como los hallazgos clínicos, histológicos y las estrategias de tratamiento. Diecisiete pacientes (1,28%) presentaron debilidad muscular [mialgias (07/17, 41,1%)], acompañados por un aumento de CPK [13/17, (76,4%)] y/o electromiograma (EMG) anormal [13/14, (92,8%)]. Diez de 17 (58,8%) cumplieron al menos tres criterios clasificatorios para miositis inflamatoria. Los hallazgos histológicos confirmaron la posible presencia de una miositis por cuerpos de inclusión o de una miopatía similar a la polimiositis (PM) <sup>(21)</sup>. NE: 4

Lindvall y colaboradores publicaron, en 2002, una serie de casos en la que se incluyeron 48 pacientes con SSp. El dolor muscular y, especialmente la fibromialgia, fueron muy comunes en el SS. Se observaron signos de inflamación en 26 de 36 biopsias (72%), e inflamación combinada con degeneración/regeneración en 17 biopsias (47%). Si bien, los signos histopatológicos de miositis fueron muy frecuentes en el SS, los síntomas musculares no estuvieron relacionados con los signos histológicos de inflamación muscular <sup>(22)</sup>. NE: 4

Vrethem y colaboradores publicaron, en 1990, una serie de casos en la que se incluyeron 17 pacientes consecutivos con SSp, a los cuales se les realizó EMG y biopsia muscular. Estas últimas fueron realizadas en 15 pacientes con SSp, 11 de las cuales mostraron miositis o infiltrados inflamatorios perivasculares y tres mostraron signos de denervación. Una combinación de la inflamación y de los signos morfológicos de miopatía, compatible con el diagnóstico histológico de PM, se observó en cuatro casos, uno de los cuales mostró signos clínicos de PM <sup>(23)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 11- ¿Los pacientes con SSp y miopatía deben recibir tratamiento inmunosupresor?**

Se realizó una búsqueda ((Primary Sjogren Syndrome) AND (myopathy) AND (immunosuppressive therapy) AND (myopathy remission))

Se identificaron 19 artículos en búsqueda por PubMed. Se excluyeron 13 por título, abstract y review, 3 fueron irrelevantes, otros 3, reportes de casos. No se incluyó ningún artículo.

#### **Pregunta 12- ¿En pacientes con SSp y fatiga hay evidencia de que la hidroxiclороquina controle este síntoma?**

Se realizó una búsqueda ((Primary Sjogren Syndrome) AND (fatigue) AND (hydroxychloroquine) AND (clinical

improvement))

Se identificaron 7 artículos en PubMed. Se excluyó 1 por título. Se seleccionaron 6 de los cuales 5 fueron irrelevantes. Se incluyó 1 para análisis. La búsqueda en Cochrane no aportó artículos adicionales.

El estudio publicado por Gottenberg y colaboradores, comentado previamente, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con hidroxiclороquina y el grupo placebo, respecto a la mejoría de la fatiga <sup>(24)</sup>. NE: 2

#### **Bibliografía**

1. Kim SM, Park E, Lee JH, Lee SH, Kim HR. The clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in primary Sjögren syndrome. *Rheumatol Int.* 2012;32:3963-7.
2. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, Caporali R. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R51.
3. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, Labarre C, Meyer O, Sibilia J, Mariette X. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:114-7.
4. Ryu YS, Park SH, Lee J, Kwok SK, Ju JH, Kim HY, Jeon CH. Follow-up of primary Sjogren's syndrome patients presenting positive anti-cyclic citrullinated peptides antibody. *Rheumatol Int.* 2013;33:1443-6.
5. Barcelos F, Abreu I, Patto JV, Trindade H, Teixeira A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in Sjögren's syndrome. *Acta Reumatol Port.* 2009;34:608-12.
6. Mohammed K, Pope J, Le Riche N, Brintnell W, Cairns E, Coles R, Bell DA. Association of severe inflammatory polyarthritis in primary Sjögren's syndrome: clinical, serologic, and HLA analysis. *J Rheumatol.* 2009;36:1937-42.
7. ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extraglandular manifestations in primary Sjögren's Syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40:547-51.
8. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 16;312:249-58.
9. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus.* 1996:S31-6.
10. 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;52:360-4.
11. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puéchal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50:1270-6.
  12. Moutsopoulos HM, Elkon KB, Mavridis AK, Acritidis NC, Hughes GR, Pepys MB. Serum C-reactive protein in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1:57-8.
  13. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2240-5.
  14. He J, Ding Y, Feng M, Guo J, Sun X, Zhao J, Yu D, Li Z. Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:1084-9.
  15. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993;32:609-13.
  16. Tsampoulas CG, Skopouli FN, Sartoris DJ, Kaplan P, Kursunoglu S, Pineda C, Resnick D, Moutsopoulos HM. Hand radiographic changes in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1986;15:333-9.
  17. Amezcua-Guerra LM1, Hofmann F, Vargas A, Rodriguez-Henriquez P, Solano C, Hernández-Díaz C, Castillo-Martínez D, Ventura-Ríos L, Gutiérrez M, Pineda C. Joint involvement in primary Sjögren's syndrome: an ultrasound "target area approach to arthritis". *Biomed Res Int.* 2013;2013:640265.
  18. Iagnocco A, Modesti M, Priori R, Alessandri C, Perella C, Takanen S, Valesini G. Subclinical synovitis in primary Sjögren's syndrome: an ultrasonographic study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1153-7.
  19. Riente L, Scirè CA, Delle Sedie A, Baldini C, Filippucci E, Meenagh G, Iagnocco A, Montecucco C, Grassi W, Valesini G, Bombardieri S. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXIII. Sonographic evaluation of hand joint involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:747-50.
  20. Iagnocco A, Coari G, Palombi G, Valesini G. Knee joint synovitis in Sjögren's syndrome. Sonographic study. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:291-5.
  21. Colafrancesco S, Priori R, Gattamelata A, et al. Myositis in primary Sjögren's syndrome: data from a multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:457-64.
  22. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol.* 2002;29:717-25.
  23. Vrethem M, Lindvall B, Holmgren H, Henriksson KG, Lindström F, Ernerudh J. Neuropathy and myopathy in primary Sjögren's syndrome: neurophysiological, immunological and muscle biopsy results. *Acta Neurol Scand.* 1990;82:126-31.
  24. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 16;312:249-58.



# Síndrome de Sjögren y compromiso cutáneo

Rodrigo Aguila Maldonado, Mariana Pera, Mercedes García

Servicio de Reumatología HIGA Gral San Martín - La Plata

**Pregunta 1- ¿Es necesaria la biopsia cutánea ante la sospecha de vasculitis cutánea en un paciente con Síndrome Sjögren primario (SSp), para iniciar tratamiento?**

## Líneas de búsqueda:

- 1) primary Sjögren's syndrome OR sjögren syndrome AND
- 2) Cutaneous vasculitis AND
- 3) Cutaneous biopsy OR skin biopsy AND
- 4) treatment OR therapeutic ((cutaneous biopsy OR skin biopsy) AND (cutaneous vasculitis) AND (primary Sjogren's syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren mikulicz syndrome) AND (treatment OR therapeutic))

## Resultados:

PubMed: se encontraron 30 artículos. Se descartaron por título y abstract 2, se seleccionaron 5

Cochrane: 3 artículos, pero evaluaban otros desenlaces

LILACS: 0 artículo

Tsai y colaboradores publicaron, en 2008, un reporte de un caso de SSp con vasculitis leucocitoclástica y nefropatía IgA. La clínica de la paciente era compatible con síntomas de sequedad ocular y oral, presencia de anti-SSA y además se contaba con biopsia de glándula salival menor positiva. Se obtuvo muestra de la lesión purpúrica, y se pudo obtener el diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica, al igual que con la afectación renal <sup>(1)</sup>. NE: 4

Roguedas y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo evaluar la frecuencia de xerosis en pacientes con SSp, y comparar la histopatología de las glándulas sudoríparas con las glándulas salivales menores, con respecto a su contribución al diagnóstico. Se evaluaron 22 pacientes con SSp y 22 controles sanos emparejados. Se les solicitó que evalúen su sequedad cutánea de acuerdo a una escala visual análoga. La xerosis fue más frecuente en los pacientes con SSp que en los controles sanos (9 de 22 en comparación con 2 de 22, p: 0,02). En las muestras de axila (punch de 6 mm) se halló infiltración linfocítica en la piel de ocho de

los 12 pacientes con SSp biopsiados. Concomitantemente se encontraron células B en infiltrados de la piel de los pacientes, de manera que su presencia podría ser una clave para el diagnóstico de la enfermedad <sup>(2)</sup>. NE: 4

Zazzetti y colaboradores publicaron, en 2010, una serie de casos retrospectiva que tuvo como objetivo evaluar las características clínicas y serológicas, así como la frecuencia de manifestaciones sistémicas en pacientes con SSp. Se incluyeron 41 pacientes que cumplían criterios de clasificación Americano-Europeos 2002 (AECG), todos de sexo femenino. El 80,49% presentaron manifestaciones sistémicas, dentro de las cuales las más frecuentes fueron artritis, vasculitis cutánea y polineuropatía. Respecto a la vasculitis cutánea se observó en diez pacientes; en nueve de ellos, la histología fue de tipo leucocitoclástica y en una linfocítica <sup>(3)</sup>. NE: 4

Alexander y colaboradores publicaron, en 1983, una serie de casos en la que se estudiaron 22 pacientes con SSp y afectación cutánea. Las manifestaciones cutáneas más frecuentemente halladas fueron púrpura y urticaria. La mayoría de las lesiones se asociaron a histología compatible con angeítis leucocitoclástica y en menor medida a vasculitis mononuclear. El 84% de los pacientes que tenían vasculitis presentaban Ro positivo <sup>(4)</sup>. NE: 4

Guggisberg y colaboradores publicaron, en 1997, el caso de una mujer de 75 años que al examen físico presentaba lesiones cutáneas en miembros inferiores hiperpigmentadas, observándose además eritema, lesiones ulceradas y necróticas; síndrome sicca, hipergammaglobulinemia, ANA, Ro y La positivos. Se realizó biopsia de las lesiones y el estudio histopatológico demostró una vasculitis leucocitoclástica <sup>(5)</sup>. NE: 4

**Pregunta 2- Ante el diagnóstico de vasculitis cutánea en paciente con SSp, ¿es necesario solicitar estudios complementarios para evaluación de afectación sistémica?**

## Líneas de búsqueda:

- 1) primary Sjögren's syndrome OR sjögren syndrome (Sinónimos) AND
- 2) systemic disease OR systemic involvement AND

3) test OR management

**Resultados:**

PubMed: Se encontraron 448 artículos, se seleccionaron 7 artículos por título y abstract, se seleccionaron 2 por lectura crítica.

Cochrane: 1 artículo, que se descartó por lectura

LILACS: 0

Ramos-Casals y colaboradores publicaron, en 2004, una serie de casos que tuvo como objetivo investigar las características clínicas y serológicas de 558 pacientes consecutivos con SSp, y seleccionar aquellos con evidencia clínica de lesiones cutáneas, excluyendo reacciones alérgicas y xerodermia. Todos cumplían cuatro o más criterios para SSp propuestos por el Grupo de Estudio de la Comunidad Europea en 1993. Un total de 89 (16%) pacientes presentaban compromiso cutáneo, estando la vasculitis cutánea presente en 52 (58%) pacientes. De ellas, 14 fueron vasculitis crioglobulinémicas, 11 vasculitis urticarianas y las restantes 26, púrpura cutánea no asociada a crioglobulinas. Se obtuvieron biopsias de piel en 38 pacientes (73%). Las principales características asociadas a la vasculitis fue el predominio de la afectación de los pequeños vasos versus los de mediano calibre. Los pacientes con vasculitis cutánea presentaron una mayor prevalencia de compromiso articular (50% vs. 29%,  $p=0,044$ ), neuropatía periférica (31% vs. 4%,  $p<0,01$ ), fenómeno de Raynaud (40% vs. 15%,  $p=0,01$ ), compromiso renal (10% vs. 0%,  $p=0,03$ ), anticuerpos antinucleares (88% vs. 60%,  $p<0,01$ ), factor reumatoideo (78% vs. 48%,  $p<0,01$ ), anticuerpos anti-Ro/SS-A (70% vs. 43%,  $p<0,01$ ) y hospitalizaciones (25% vs. 4%,  $p<0,01$ ) comparados con el grupo sin vasculitis. Seis (12%) pacientes murieron, todos con crioglobulinemia sistémica <sup>(6)</sup>. NE: 4

Malladi y colaboradores publicaron, en el 2012, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar las manifestaciones extraglandulares en SSp entre los pacientes enrolados en el registro de Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA). Se incluyeron 1927 pacientes del registro SICCA, incluyendo 886 participantes que cumplían con los criterios AECG del año 2002, 830 casos "intermedios" que tenían hallazgos objetivos de SSp pero no cumplían con los criterios AECG, y 211 controles individuales. Se estudiaron la prevalencia de anomalías en los laboratorios hematológico e inmunológico, hallazgos específicos reumatológicos y el compromiso de impacto de órganos, así como presencia de linfoma. Se encontraron, como hallazgos frecuentes, hipergammaglobulinemia e hipocomplementemia, vasculitis cutánea ((34 (4%) versus 5 (1%) versus 3 (1%), respectivamente)) y linfadenopatías ((66 (8%) versus 37 (5%) versus 9 (4%), respectivamente)). Entre los otros

hallazgos clínicos solo la cirrosis biliar primaria se asoció a SSp en mayor frecuencia <sup>(7)</sup>. NE: 4

**Pregunta 3- En pacientes con SSp y vasculitis cutánea, ¿es necesario utilizar corticoides para mejoría o remisión de esta última?**

**Líneas de búsqueda:**

- 1) Sjögren's syndrome (sinónimos) AND
- 2) Steroid OR glucocorticoid OR corticosteroid AND
- 3) Cutaneous vasculitis AND
- 4) Treatment

((primary Sjögren's syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren mikulicz syndrome) AND (cutaneous vasculitis) AND (Steroid OR glucocorticoid OR corticosteroid))

**Resultados:**

PubMed: se encontraron 22 artículos, de los cuales sólo 2 responden la pregunta

Cochrane: 133 artículos, 128 se descartan por título y abstract, 3 repetidos (de búsqueda en PubMed), 1 sin abstract, 1 con abstract en inglés pero artículo original en otro idioma.

LILACS: 0 artículo

En la serie de 558 casos descripta previamente, publicada por Ramos-Casals y colaboradores, 38 de los 52 pacientes (73%) que presentaban vasculitis cutánea, fueron tratados con corticoides orales, siete de los cuales requirieron dosis mayores a 30 mg/día. Siete pacientes recibieron agentes inmunosupresores y dos plasmaféresis. Veintisiete pacientes presentaron recaídas del cuadro <sup>(6)</sup>. NE: 4

**Pregunta 4- ¿DAPSONA y COLCHICINA podrían ser consideradas como opciones terapéuticas para remisión de un cuadro de vasculitis cutánea asociada a SSp?**

**Líneas de búsqueda:**

- 1) Sjögren's syndrome (sinónimos) AND
- 2) Cutaneous vasculitis AND
- 3) Dapsone OR colchicine AND
- 4) remission

((primary Sjögren's syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren mikulicz syndrome) AND (cutaneous vasculitis) AND (dapsone OR colchicine) AND (remission))

**Resultados:**

PubMed: No se encontraron artículos

Cochrane: No se encontraron artículos

LILACS: No se encontraron artículos

Si bien no se encontraron artículos que respondan la pregunta, se seleccionaron dos artículos que proveen información indirecta.

Holtman y colaboradores reportaron en 1990 un caso de una paciente de 35 años, con diagnóstico presuntivo de Síndrome de Sjögren (SS), con antecedentes de síntomas de sequedad ocular y oral, agrandamiento parotídeo, y episodio de epistaxis, que presentó un cuadro de lesiones compatibles con vasculitis urticariana en miembros superiores y tronco. Con los hallazgos de laboratorio, más la asociación de síntomas que se adicionaron posteriormente se realizó el diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico y SS secundario. Realizó tratamiento con corticoides tópicos, hidroxycloquina (400 mg/día), difenhidramina (50 mg 4 veces/día) y factor protector solar. Intercurrió con eritema multiforme que se asumió por efecto de la hidroxycloquina, y se instauró tratamiento con corticoides vía oral a dosis de 60 mg/día. A pesar de esto, continuó con el rash urticariano y fotosensibilidad, por lo cual se decidió instaurar dapsona a dosis de 100 mg/día, presentando rápida mejoría de las lesiones, descendiendo la dosis posteriormente<sup>(8)</sup>. NE: 4

Wiles y colaboradores reportaron, en 1985, dos casos de vasculitis urticariana, una de ellas leucocitoclástica y la otra mononuclear. Ambos casos se dieron en pacientes de sexo femenino, y antes de realizar tratamiento con colchicina, recibieron antihistamínicos (como difenhidramina), corticoides vía oral e hidroxycloquina, entre otros, los cuales fueron inefectivos. Luego de la instauración de colchicina a dosis de 0,6 mg (2 o 3 veces por día), hubo una rápida mejoría de las placas urticarianas, presentando una de las pacientes un cuadro de diarrea que se asumió como efecto adverso de la droga instaurada, por lo cual se suspendió transitoriamente y luego de la resolución del cuadro, se reinstauró el tratamiento<sup>(9)</sup>. NE: 4

**Pregunta 5- ¿Cuál sería la mejoría clínica ante la indicación de medidas locales en el tratamiento de la XEROSIS en pacientes con SSp?**

**Líneas de búsqueda:**

1) Sjögren's syndrome (sinónimos) AND  
2) Xerosis OR skin xerosis OR cutaneous xerosis AND  
3) treatment  
((primary Sjogren's syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren mikulicz syndrome) AND (xerosis OR skin xerosis OR cutaneous xerosis))

**Resultados:**

PubMed: 24 artículos, se seleccionan por título 5, se descartan todos.

Cochrane: 0

LILACS: 0

**Pregunta 6- Ante la presencia de manifestaciones**

**cutáneas no vasculíticas (eritema anular, vitiligo, liquen plano, etc.) en un paciente con diagnóstico de SSp, ¿es necesario adoptar conductas terapéuticas diferentes a las adoptadas para las mismas entidades en otro contexto patológico?**

**Líneas de búsqueda:**

1) Sjögren's syndrome (con todos los sinónimos) AND  
2) Annular erythema OR Vitiligo OR Livedo reticularis OR Lichen planus AND  
3) treatment  
((primary Sjogren's syndrome) AND [Title/Abstract] OR sjogren syndrome) AND Title/Abstract OR sjogren s syndrome) AND [Title/Abstract] OR sjogren syndrome) AND [Title/Abstract] OR sjogren mikulicz syndrome) AND [Title/Abstract] AND (Annular erythema) AND [Title/Abstract] OR Livedo reticularis) AND [Title/Abstract] OR Raynaud's phenomenon) AND [Title/Abstract] OR Vitiligo) AND [Title/Abstract] OR Lichen planus) AND [Title/Abstract] AND (treatment))

**Resultados:**

PubMed: se seleccionan 162 artículos, se seleccionan 11 manualmente según título y abstract

Cochrane: 0

LILACS: 0

Yokota y colaboradores publicaron, en 2005, el caso de una mujer japonesa de 36 años de edad, con diagnóstico de SSp, con clínica, pruebas objetivas de sequedad ocular, perfil inmunológico y biopsia de glándula salival menor compatibles. Intercurrió con lesiones cutáneas compatibles con eritema anular. Se obtuvo notable mejoría con dos aplicaciones tópicas de tacrolimus 0,1%, y desaparición completa de las lesiones al día 35 de tratamiento<sup>(10)</sup>. NE: 4

Katayama y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio retrospectivo, en el cual se enrolaron 28 casos de eritema anular, 23 en pacientes con SSp y cinco con SS secundario de un único centro, y 92 casos obtenidos en la literatura, con el objetivo de evaluar las características clínicas y el manejo terapéutico de esta manifestación cutánea. El 75% de los casos con eritema anular asociado a SSp tenían positividad para anticuerpos anti-SSA y anti-SSB. Entre las opciones terapéuticas se incluyeron corticoides tópicos y orales, drogas antimaláricas y tacrolimus<sup>(11)</sup>. NE: 4

De Winter y colaboradores reportaron, en 2006, un caso de una mujer de 23 años con antecedente de enfermedad de Graves que intercurrió con eritema anular. Presentó además síntomas sicca, agrandamiento parotídeo, positividad para anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B), test de Schirmer positivo, y biopsia cutánea con infiltrado linfocítico perivascular y periapendicular. Se realizó el

diagnóstico de eritema anular asociado a SS. Luego de dos meses de tratamiento con hidroxiclороquina, mejoraron las manifestaciones cutáneas, así como el componente sicca<sup>(12)</sup>. NE: 4

Haimowitz y colaboradores reportan, en el 2000, el caso de una mujer caucásica de 75 años que presentó eritema anular, descartándose tanto clínica como serológicamente Lupus eritematoso cutáneo subagudo. La paciente presentaba síntomas sicca, anticuerpos anti-SSA y anti-SSB y evaluación de biopsia de piel y glándula salival menor. Tanto el componente cutáneo como los síntomas sicca mejoraron con la terapia antimalárica (hidroxiclороquina y quinacrina)<sup>(13)</sup>. NE: 4

Nobeyama y colaboradores exponen el caso de una paciente de sexo femenino, asiática, de 26 años de edad, con diagnóstico clínico y serológico de SS y presencia de eritema anular. Realizó tratamiento con corticoides vía oral (betametasona) siendo refractaria, por lo cual se añadió ciclosporina a dosis de 1,8 mg/kg/día con posterior mejoría de las lesiones cutáneas, manteniéndose inactivas inclusive luego del descenso de dosis del corticoide<sup>(14)</sup>. NE: 4

Tanioko y colaboradores reportan, en 2009, el caso de una paciente de origen japonés de 54 años de edad con diagnóstico de SS. Presentaba lesiones compatibles con vitiligo en espalda y cuello. Se instauró tratamiento con corticoides tópicos y calcipotriol tópico, sin respuesta favorable. Luego de diez sesiones con fototerapia con rayos UV B se obtuvo mejoría, quedando sólo lesiones maculares de tipo residual. Se consideró que dado el origen autoinmune de ambas enfermedades, estarían claramente relacionadas<sup>(15)</sup>. NE: 4

**Pregunta 7- ¿Sería útil indicar drogas inmunomoduladoras/inmunosupresoras en pacientes con SSp y compromiso cutáneo, para mejoría de las manifestaciones vasculíticas?**

#### **Líneas de búsqueda:**

1) Sjögren's syndrome (sinónimos) AND  
2) Cutaneous vasculitis AND  
3) Immunomodulatory drugs OR DMARD/DMARDS OR Hydroxychloroquine OR Methotrexate OR Cyclophosphamide OR Azathioprine OR Mycophenolate mofetil OR Cyclosporine OR Thalidomide ((primary Sjogren's syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren mikulicz syndrome) AND (cutaneous vasculitis) AND (Immunomodulatory drugs OR Azathioprine OR DMARD OR DMARDS OR Hydroxychloroquine OR Methotrexate OR Cyclophosphamide OR Mycophenolate mofetil) OR Cyclosporine OR Thalidomide))

#### **Resultados:**

PubMed: Se encontraron 15 artículos, se descartaron todos por lectura crítica

Cochrane: 0

LILACS: 0

En el reporte de caso de SSp y eritema anular, publicado por Nobeyama y colaboradores, comentado previamente, se indicó tratamiento con corticoides vía oral (betametasona) siendo refractario, por lo cual se añadió ciclosporina a dosis de 1,8 mg/kg/día con posterior mejoría de las lesiones cutáneas, manteniéndose inactivas inclusive luego del descenso de dosis del corticoide<sup>(14)</sup>. NE: 4

En la serie de 558 casos descripta previamente, publicada por Ramos-Casals y colaboradores, 38 de los 52 pacientes (73%) que presentaban vasculitis cutánea, fueron tratados con corticoides orales, siete de los cuales requirieron dosis mayores a 30 mg/d. Siete pacientes recibieron agentes inmunosupresores (cuatro ciclofosfamida y tres azatioprina), y dos plasmaféresis. Veintisiete pacientes presentaron recaídas del cuadro. Otros tratamientos incluyeron antiinflamatorios no esteroideos en diez casos, antihistamínicos en cinco, cloroquina en cuatro y dapsona en un paciente<sup>(6)</sup>. NE: 4

**Pregunta 8- ¿Qué inmunomodulador/inmunosupresor ha demostrado ser más útil como tratamiento para mejoría y/o remisión de la afectación cutánea (vasculítica/no vasculítica) en SSp?**

**-Se incluyen las siguientes drogas: Hidroxiclороquina (HCQ) - Metotrexato (MTX) - Ciclofosfamida (CFM) - Azatioprina (AZA) - Micofenolato Mofetil (MMF) - Ciclosporina (CYS) - Talidomida**

Las Líneas de Búsqueda eran similares a las de la pregunta 7, por lo cual se unificaron. Siendo los resultados los mismos.

**Pregunta 9- El uso de biológicos en pacientes con SSp y afectación cutánea, ¿queda reservado sólo si hay compromiso de la vida o afectación de órganos internos?**

#### **Líneas de búsqueda:**

1) Sjögren's syndrome  
2) Skin involvement  
3) Biologic therapy/therapies OR usa como sinónimos el nombre de los biológicos, como Rituximab OR antiCD20 OR Rituxan ((primary Sjogren's syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren mikulicz syndrome) AND (Biologic therapy OR Biologic therapies OR Rituximab OR anti CD20))

((primary Sjogren's syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren mikulicz syndrome) AND (Biologic therapy OR Biologic therapies OR Rituximab OR anti CD20) AND (cutaneous involvement OR skin involvement))

#### **Resultados:**

PubMed: la búsqueda arrojó 12 artículos. Se seleccionan 7 por título y abstract

Cochrane: 0

LILACS: 0

Se seleccionan 4 artículos más por búsqueda manual.

Logvinenko y colaboradores publicaron, en 2012, una serie de casos que incluyó 13 pacientes con SSp y vasculitis crioglobulinémica y 17 pacientes con SSp y linfoma MALT en glándula parótida. Se comparó el tratamiento con rituximab (RTX) en monoterapia y RTX combinado con ciclofosfamida. La respuesta clínica, serológica e histológica fue mayor en pacientes con terapia combinada que en pacientes tratados con RTX en monoterapia, y el número de recaídas fue mayor en este último grupo. Respecto a las manifestaciones cutáneas por vasculitis, desaparecieron en el 75% de los casos posterior a la monoterapia con rituximab y en el 100% de los casos luego de combinarlo con ciclofosfamida. A los seis meses de seguimiento se observó una respuesta completa al tratamiento en 25% de los pacientes luego de un curso de monoterapia y en el 83% de los casos posterior a la terapia combinada <sup>(16)</sup>. NE: 4

Gottenberg y colaboradores publicaron, en 2013, una serie de casos retrospectiva del registro francés de pacientes tratados con RTX. Incluyó 78 pacientes con SSp, cinco con vasculitis crioglobulinémica; solo detalla que en dos casos pudo descenderse la dosis de corticoides <sup>(17)</sup>. NE: 4

Meijer y colaboradores publicaron, en 2010, un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del rituximab (RTX) en pacientes con SSp. Se incluyeron 30 pacientes que fueron asignados al azar a un grupo de tratamiento, en una relación 2:1 (RTX:placebo), quienes recibieron RTX a una dosis de 1 g en infusiones los días 1 y 15. El seguimiento se llevó a cabo a las 5, 12, 24, 36, y 48 semanas. Respecto a manifestaciones extraglandulares relacionadas con compromiso cutáneo, 30% de pacientes en cada grupo (seis en el grupo tratado y tres en la rama placebo) presentaban vasculitis al ingresar al estudio, observándose diferencias significativas a favor del RTX a las 24 semanas de tratamiento (p: 0,03) <sup>(18)</sup>. NE: 3

Ramos-Casals y colaboradores publicaron, en 2010, una serie de casos proveniente del registro español de enfermedades refractarias tratadas con RTX; los datos fueron retrospectivos, así como el cálculo del ESSDAI. Quince pacientes con SSp recibieron tratamiento con RTX:

seis casos con linfoma (con compromiso cutáneo-púrpura). El compromiso cutáneo no fue uno de los motivos de indicación de RTX: lo fue el compromiso neurológico (cuatro casos), hematológico (dos), glomerulonefritis (uno), artritis (uno) y la enteropatía perdedora de proteínas (uno) <sup>(19)</sup>. NE: 4

**Pregunta 10- En pacientes con SSp y afectación cutánea severa, en quienes hay compromiso de la vida, ¿la realización de plasmaféresis podría ser una conducta terapéutica?**

#### **Líneas de búsqueda:**

1) Sjögren's syndrome

2) Skin involvement

3) Apheresis OR plasmapheresis OR plasma Exchange

((primary Sjogren's syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome OR sjogren mikulicz syndrome) AND (cutaneous involvement OR skin involvement) AND (Apheresis OR plasmapheresis OR plasma Exchange))

#### **Resultados:**

PubMed: 2 artículos

Cochrane: 0

LILACS: 0

Ting-Yun y colaboradores reportaron, en 2012, un caso de una paciente con antecedentes de ojo y boca seca que comenzó con deterioro cognitivo agregando anemia, plaquetopenia y falla renal con aumento de LDH. Se inició plasmaféresis con sospecha de SS, a los tres días se agregó metilprednisolona y ciclofosfamida endovenosa (600 mg), continuando con ciclofosfamida vía oral. En la revisión de la bibliografía, se encontraron seis casos de PTT asociado a SSp, en tres de ellos la plasmaféresis fue eficaz, no siempre asociada a corticoides <sup>(20)</sup>. NE: 4

Gubin y colaboradores publicaron, en 1996, una serie de siete casos de pacientes con SSp con GNF crioglobulinémica y vasculitis necrotizante ulcerativa, a los cuales se les realizó aféresis combinado con pulsos de corticoides. Presentaron mejoría de los parámetros de laboratorio y los síntomas sicca <sup>(21)</sup>. NE: 4

#### **Bibliografía**

1. Tsai TC, Chen CY, Lin WT, Lee WJ, Chen HC. Sjogren's syndrome complicated with IgA nephropathy and leukocytoclastic vasculitis. *Ren Fail.* 2008;30(7):755-8.
2. Roguedas AM, Pers JO, Lemasson G, Devauchelle V, Tobón GJ, Saraux A, Misery L, Youinou P. Memory B-cell aggregates in skin biopsy are diagnostic for primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010

- Nov;35(3):241-7.
3. Zazzetti F, Rivero MA, Duartes Noé DE, Gallacher A, Schiel A, Khoury MC, Laborde HA, Barreira JC. Frequency of systemic manifestations in patients with primary Sjögren's syndrome in Argentina. *Reumatol Clin.* 2010 Nov-Dec;6(6):299-302. Alexander EL, Provost TT. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro (SSA) antibodies. *J Invest Dermatol.* 1983 May;80(5):386-91.
  4. Guggisberg D, Perrenoud D, Frenk E. Severe, chronic anorexia and extensive leg ulcerations as presenting signs of primary Sjögren's syndrome. *Dermatology.* 1997;195(1):93-5.
  5. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004 Mar;83(2):96-106.
  6. Malladi AS, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Jun;64(6):911-8.
  7. Holtman J et al. Dapsone is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous Lupus Erythematosus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency. *J Rheumatol* 1990;17:1222-5.
  8. Wiles J et al. Urticarial Vasculitis treated with colchicine. *Arch Dermatol.* 1985 June. Vol 121.
  9. Yokota K, Shichinohe R, Hayasaka T. Topical tacrolimus in the treatment of annular erythema associated with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Jul;30(4):450-1.
  10. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Mod Rheumatol.* 2010 Apr;20(2):123-9.
  11. de Winter S, van Buchem MA, Vermeer MH. Annular erythema of Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2006 May 13;367(9522):1604.
  12. Haimowitz JE, McCauliffe DP, Seykora J, Werth VP. Annular erythema of Sjögren's syndrome in a white woman. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jun;42(6):1069-72.
  13. Nobeyama Y, Matsuzaki H, Nakagawa H. Annular erythema of Sjögren's syndrome treated successfully with low-dose cyclosporine. *J Dermatol.* 2014 May;41(5):463-4.
  14. Tanioka M, Takahashi K, Miyachi YI. Narrowband ultraviolet B phototherapy for inflammatory vitiligo with raised borders associated with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Apr;34(3):418-20.
  15. Logvinenko OA, et al. Rituximab therapy for systemic manifestations and MALT lymphomas of the parotid gland in Sjögren's disease: preliminary data. *Ter Arkh.* 2012;84(12):88-96.
  16. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al., Club Rhumatismes et Inflammations and the French Society of Rheumatology. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1026-1031.
  17. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:960-8.
  18. Ramos Casals M, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:468-76.
  19. Ting-Yun Lin et al. Cyclophosphamide-rescued plasmapheresis-unresponsive secondary thrombotic thrombocytopenic purpura caused by Sjögren's syndrome. *Arch Med Sci* 2012;8,5:934-938.
  20. Gubin MA, Shcherbachenko OI, Lobodov BV. The use of plasmapheresis in treating Sjögren's disease (syndrome). *Stomatologiya (Mosk)* 1996;75(3):24-6.

# Síndrome de Sjögren primario y compromiso respiratorio

Sofia Velez, Maite Mayer, Juan Carlos Barreira

Hospital Británico

**Pregunta 1- En pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp), ¿con qué frecuencia se diagnostica la presencia de compromiso pulmonar?**

## **Estrategia/combinación de términos:**

((sjogren[All Fields] AND (involvement[All Fields] AND (upper[All Fields] AND (respiratory[All Fields] AND (airway[All Fields] sjogren[All Fields] AND (involvement[All Fields] AND (upper[All Fields] AND (airway[All Fields] sjogren[All Fields] AND (xerotrachea[All Fields])))

## **Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 56 artículos, LILACS: 18, Cochrane: 0

Total: 62

Excluidos: 60

Total: 7

Yazisiz y colaboradores publicaron, en 2010, una serie de casos retrospectiva que tuvo como objetivo investigar la prevalencia, los factores asociados y los hallazgos radiológicos del SSp asociado a afectación pulmonar. Se incluyeron 123 pacientes sin compromiso pulmonar preexistente que fueron seguidos durante cinco años. El diagnóstico de afectación pulmonar se basó en la presencia de signos/síntomas pulmonares y/o alteración de las pruebas de función pulmonar, junto con alteraciones en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). Catorce pacientes (11,4%) presentaron signos/síntomas de compromiso pulmonar con alteraciones en la TACAR y/o en pruebas de función pulmonar (PFR). La tasa de fumadores, la razón hombre/mujer y la edad media fueron significativamente mayores en los pacientes con compromiso de pulmón. El patrón más frecuente en la TACAR fue vidrio esmerilado (64,3%). Otros hallazgos comunes fueron las bronquiectasias, patrón reticular y panal de abeja, la localización predominantemente fue en los lóbulos inferiores<sup>(1)</sup>. NE: 4

Palm y colaboradores publicaron, en 2013, una serie de casos de pacientes consecutivos que tuvo como objetivo describir la prevalencia de manifestaciones clínicas pulmonares en el SSp y, en base a los datos de un registro, evaluar la calidad de vida y la mortalidad en estos pacientes.

La afectación pulmonar se definió como anomalías típicas identificadas con TACAR y/o PFR. En la cohorte (216 pacientes), 59 (27%) presentaron compromiso pulmonar. Las anormalidades por TACAR se encontraron en 50 pacientes (23%) y de las PFR en 34 pacientes (16%). Se observó un deterioro significativo e independiente en el dominio de función física del SF 36, en el análisis ajustado. En un período de ocho años de seguimiento, 17 pacientes murieron, diez de ellos con compromiso pulmonar (4,5% versus 17%,  $p < 0,01$ )<sup>(2)</sup>. NE: 4

Strimlan y colaboradores publicaron, en 1976, una serie de 343 pacientes, observándose afectación pulmonar en 31 de ellos (9%). Tos, disnea, neumonitis recurrente y dolor pleural fueron las principales manifestaciones. Las características radiográficas incluyeron los patrones intersticial y alveolar difuso y el derrame pleural<sup>(3)</sup>. NE: 4

Constantopoulos y colaboradores publicaron, en 1985, una serie de 36 pacientes con SSp que fueron evaluados por manifestaciones respiratorias utilizando clínica, radiología, PFR y en cinco casos biopsia. Veintisiete pacientes (75%) tenían evidencia de compromiso respiratorio, el cual ocurrió, por lo general, a principios del curso de la enfermedad. La enfermedad pulmonar intersticial difusa fue la más común (25%), seguida de las enfermedades de la pequeña vía aérea (22%) y la sequedad de las vías respiratorias superiores (17%)<sup>(4)</sup>. NE: 4

Gardiner y colaboradores publicaron, en 1993, una serie de 16 pacientes con SSp que presentaban disnea, en los que se realizó investigados con TACAR, lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. Seis pacientes presentaban evidencia de fibrosis intersticial, cinco infiltración linfocítica peribronquial y tres engrosamiento pleural<sup>(5)</sup>. NE: 4

Uffmann y colaboradores publicaron, en el 2001, una serie de 37 pacientes consecutivos con SSp y radiografía de tórax normal. En 34 pacientes, la TACAR se correlacionó con las PFR. Se observó TACAR anormal en 24 de 37 pacientes (65%): engrosamiento septal interlobular, patrón reticulonodular, vidrio esmerilado, quistes parenquimatosos, opacidades intralobulillares, panalización, engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias, e irregularidades pleurales. La TACAR

fue normal en cuatro pacientes con PFR que indicaba presencia de enfermedad de la pequeña vía aérea. Se encontraron anomalías en TACAR en siete pacientes con PFR normal. La correlación general entre la TACAR y PFR fue pobre <sup>(6)</sup>. NE: 4

García-Carrasco y colaboradores publicaron, en el 2002, una serie de 373 casos consecutivos con SSp en la que se describieron las características clínicas y de laboratorio de los pacientes incluidos en un registro de cuatro hospitales. En lo que respecta al compromiso pulmonar, el mismo se observó en 37 (9%) pacientes, manifestado por tos y/o disnea, con anomalías intersticiales en las radiografías de tórax, las PFR y/o alveolitis y/o fibrosis en la TACAR <sup>(7)</sup>. NE: 4

**Pregunta 2- ¿Los pacientes con SSp y enfermedad intersticial pulmonar tienen peor pronóstico que los pacientes con SSp sin compromiso pulmonar?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((sjogren[All Fields]) AND (nsip[All Fields] OR uip[All Fields]) AND (“prognosis”[MeSH Terms] OR “prognosis”[All Fields]))

**Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 9 artículos, LILACS: 3, Cochrane: 0

Total: 175

Excluidos: 173

Total: 2

Enomoto y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio de cohorte retrospectivo, que tuvo como objetivo evaluar el valor pronóstico de la neumonía intersticial usual (NIU), e identificar los factores pronósticos en pacientes con SSp y enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Se incluyeron 33 pacientes con SSp y EPI: 22 con neumonía intersticial no específica (NINE) y 11 con UIP. El tiempo promedio de seguimiento fue de 110 meses, y la tasa de supervivencia a los cinco años de 87,3%, en la población total de pacientes. El pronóstico de los pacientes con NIU no fue significativamente diferente al de los pacientes con NINE. El análisis multivariable identificó a la presión arterial de monóxido de carbono (HR: 1,68. IC 95%: 1,24-2,28, p<0,01) la extensión del patrón reticular en la TACAR (HR: 4,17. IC 95%: 1,18-14,73, p=0,03), y la severidad de los focos de fibroblastos por anatomía patológica (HR: 9,26. IC 95%: 1,74-49,35, p<0,01) como factores independientes asociados a mayor mortalidad <sup>(8)</sup>. NE: 3

Parambil y colaboradores publicaron, en 2006, una serie de casos retrospectiva que incluyó 18 pacientes con SSp y sospecha de EPI, a quienes se les realizó biopsia de pulmón. La histopatología fue compatible con NINE en cinco pacientes, neumonía organizada en cuatro, NIU en

tres, neumonía intersticial linfocítica en tres, linfoma en dos y amiloidosis en un paciente. El tratamiento incluyó prednisona con o sin inmunosupresores. En un promedio de 38 meses de seguimiento, la mayoría de los pacientes mejoraron o permanecieron estables, excepto tres pacientes con NIU, uno con NINE y uno con amiloidosis <sup>(9)</sup>. NE: 4

**Pregunta 3- ¿Aumenta la mortalidad el compromiso respiratorio en SSp?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((lung[All Fields]) AND (“disease”[MeSH Terms] OR “disease”[All Fields]) AND (“mortality”[Subheading] OR “mortality”[All Fields] OR “mortality”[MeSH Terms]) AND (“sjogren’s syndrome”[MeSH Terms] OR “sjogren’s”[All Fields]) AND (“syndrome”[All Fields] OR “sjogren’s syndrome”[All Fields] OR “syndrome”[All Fields]) AND (“sjogren”[All Fields]) OR “syndrome sjogren”[All Fields]) AND primary[All Fields]) ((“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND sjogren[All Fields]) AND (“mortality”[Subheading] OR “mortality”[All Fields] OR “mortality”[MeSH Terms]))

**Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 9 artículos, LILACS: 1, Cochrane: 0

Total: 26

Excluidos: 24

Total: 1

Chen y colaboradores publicaron, en 2014, una serie de casos retrospectiva que incluyó 44 pacientes con SSp y compromiso pulmonar, que tuvo como objetivo demostrar la correlación entre la TACAR y las PFR con el pronóstico de estos pacientes. Doce de los 44 pacientes murieron en un promedio de tiempo de seguimiento de 3,7 años, en 11 de ellos la causa de muerte fue la falla respiratoria. Los pacientes que fallecieron presentaron menor FEV1 (63,1+/-19,4% vs. 79,0+/-22,7%, p: 0,02), FVC (58,7+/-20,4% vs. 77,1+/-17,5%, p<0,01) y PEF (54,3+/-20,5% vs. 72,0+/-24,8%, p: 0,04) y puntajes más altos de score tomográfico (9,2+/-5,7 vs. 5,2+/-3,5, p: 0,03) comparado con los pacientes que sobrevivieron. Un puntaje en el score tomográfico mayor o igual a 13, se mostró como un factor de riesgo independiente para mortalidad, en el análisis multivariado (OR: 40,15. IC 95%: 2,75- 586,99) <sup>(10)</sup>. NE: 4

**Pregunta 4- ¿La evaluación de la actividad de la enfermedad pulmonar intersticial en el SSp requiere realización de DLCO y TACAR?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((sjogren[All Fields]) AND (“activity”[All Fields]) AND (“lung diseases, interstitial”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND (“diseases”[All Fields]) AND



(“interstitial”[All Fields] OR “interstitial lung diseases”[All Fields] OR (“interstitial”[All Fields]) AND (“lung”[All Fields]) AND (“disease”[All Fields]) OR “interstitial lung disease”[All Fields]) AND (dlco[All Fields])

(primary[All Fields]) AND (“sjogren’s syndrome”[MeSH Terms] OR “sjogren’s”[All Fields]) AND (“syndrome”[All Fields] OR “sjogren’s syndrome”[All Fields] OR (“sjogren”[All Fields]) AND (“syndrome”[All Fields] OR “sjogren syndrome”[All Fields]) AND (“motor activity”[ “activity”[All Fields]) AND (“lung diseases, interstitial”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND (“diseases”[All Fields]) AND (“interstitial”[All Fields] OR “interstitial lung diseases”[All Fields] OR “interstitial”[All Fields] AND “lung”[All Fields]) AND (“disease”[All Fields]) OR “interstitial lung disease”[All Fields]) AND dlco[All Fields])

sjogren[All Fields]) AND (interstitial[All Fields]) AND (involvement[All Fields]) AND (hrct[All Fields]) sjogren[All Fields]) AND (“lung diseases, interstitial”[MeSH Terms] OR (“lung”[All Fields]) AND (“diseases”[All Fields]) AND (“interstitial”[All Fields] OR “interstitial lung diseases”[All Fields] OR “interstitial”[All Fields]) AND (“lung”[All Fields]) AND (“disease”[All Fields]) OR “interstitial lung disease”[All Fields]) AND (hrct[All Fields]))

#### **Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 8 artículos, LILACS: 3, Cochrane: 0

Total: 9

Excluidos: 5

Total: 3

Lohrmann y colaboradores publicaron, en 2004, una serie de casos retrospectiva que incluyó 24 pacientes, que tuvo como objetivo evaluar las anomalías pulmonares observadas en la TACAR en pacientes con SSp. De los 24 pacientes incluidos, 19 (79,2%) mostraron hallazgos patológicos y cinco (21,8%) presentaron TACAR normal. Se encontró enfermedad de las vías respiratorias sola o en asociación con la presencia de diversos grados de enfermedad intersticial <sup>(11)</sup>. NE: 4

En el estudio de Chen y colaboradores, descripto previamente, el grado de compromiso por TACAR se asoció significativamente con mayor mortalidad <sup>(10)</sup>. NE: 4

En el estudio de Uffman y colaboradores publicado en 2001, comentado con anterioridad, se incluyó a 37 pacientes con SSp y radiografías de tórax normales. 24 (64%) de 37 presentaron TACAR alterada y 32 pacientes alterados de PFR. La correlación entre TACAR y PFR fue pobre. TACAR y PFR parecen ser sensibles tanto para la detección temprana en anormalidades del parénquima y disminución de la función pulmonar en pacientes asintomáticos con SSp <sup>(6)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 5- ¿Se debería indicar la biopsia de glándula salival en pacientes con EPI y sospecha de SSp?**

##### **Estrategia/combinación de términos:**

((“lung diseases”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND (“diseases”[All Fields] OR “lung diseases”[All Fields] OR “lung”[All Fields] AND “disease”[All Fields] OR “lung disease”[All Fields]) AND (gland [All Fields]) AND (salivary [All Fields]) AND (“pathology”[Subheading] OR “pathology”[All Fields] OR “biopsy”[All Fields] OR “biopsy”[MeSH Terms]) AND (sjogren[All Fields]))

##### **Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 15 artículos, LILACS: 8, Cochrane: 0

Total: 18

Excluidos: 17

Total: 1

Fischer y colaboradores publicaron, en 2009, una serie de casos, que tuvo como objetivo describir las características de pacientes con EPI de causa desconocida, con manifestaciones compatibles con SSp y una biopsia de glándula salival positiva. Se incluyeron 38 pacientes con EPI, en quienes se realizó evaluación pulmonar, serológica y clínica. Todos los pacientes fueron sometidos a biopsia de glándula salival menor. En 13 pacientes, la biopsia fue positiva, lo que confirmó el diagnóstico de SSp, según criterios clasificatorios 2002. De ellos, siete pacientes eran mujeres, ocho tenían historia de tabaquismo y diez presentaban xeroftalmía o xerostomía. Cuatro pacientes fueron negativos para anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo y tres de ellos también eran negativos para anti-Ro y anti-La <sup>(12)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 6- El diagnóstico de la enfermedad pulmonar en SSp, ¿requiere la realización de lavado broncoalveolar/biopsia?**

##### **Estrategia/combinación de términos:**

((Involvement [All Fields]) AND (“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND (sjogren[All Fields]) AND (BAL[All Fields]) (“disease”[MeSH Terms] OR “disease”[All Fields]) AND “lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND sjogren[All Fields]) AND (BAL[All Fields]) “disease”[MeSH Terms] OR “disease”[All Fields]) AND (“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND (sjogren[All Fields]) AND (“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND (“pathology”[Subheading] OR “pathology”[All Fields] OR “biopsy”[All Fields] OR “biopsy”[MeSH Terms]) Involvement [All Fields]) AND (“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND (sjogren[All Fields]) AND (“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) AND

("pathology"[Subheading] OR "pathology"[All Fields] OR "biopsy"[All Fields] OR "biopsy"[MeSH Terms]))

**Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 86 artículos, LILACS: 18, Cochrane: 1

Total: 89

Excluidos: 88

Total: 0

**Pregunta 7- ¿El compromiso respiratorio en el SSp debe ser tratado con esteroides?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((sjogren[All Fields]) AND (interstitial[All Fields]) AND (involvement[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields]))

**Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 7 artículos, LILACS: 2, Cochrane: 0

Total: 8

Excluidos: 7

Total: 1

En la serie de 18 casos, publicada por Parambil y colaboradores y descripta previamente, los pacientes fueron tratados con prednisona, generalmente en dosis de 1 mg/kg/día. Otras drogas fueron agregadas con posterioridad, en los casos en los que no se encontraba mejoría, e incluyeron hidroxyclorequina (cinco pacientes), azatioprina (dos pacientes) y ciclofosfamida (dos pacientes). La mitad de los pacientes presentaron 10% de aumento de la capacidad vital forzada (CVF) o 15% en la difusión de monóxido de carbono, mientras que el 28% mostró deterioro de estos parámetros. Siete pacientes murieron en un período de seguimiento promedio de 38 meses, en tres de ellos debido a exacerbación de EPI<sup>(9)</sup>. NE: 4

**Pregunta 8- ¿El compromiso intersticial en el SSp debe ser tratado con inmunosupresores?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((sjogren[All Fields]) AND (interstitial[All Fields]) AND (involvement[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])

sjogren[All Fields]) AND (interstitial[All Fields]) AND ("disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("immunosuppressive agents"[Pharmacological Action]

OR "immunosuppressive agents"[MeSH Terms] OR "immunosuppressive"[All Fields] AND ("agents"[All Fields] OR "immunosuppressive agents"[All Fields] OR "immunosuppressants"[All Fields]))

**Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 9 artículos, LILACS: 2, Cochrane: 0

Total: 9

Excluidos: 7

Total: 3

Schnabel y colaboradores publicaron, en 1998, una serie de seis casos de pacientes con rápida progresión de EPI asociada a enfermedades del colágeno (dos polimiositis, dos esclerodermia, un lupus eritematoso sistémico y un SSp) recibieron 6-9 ciclos de ciclofosfamida en pulsos endovenosos (0,5 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal, junto con un curso inicial de 50 mg de prednisona, que se disminuyó gradualmente, asociada a un tratamiento de mantenimiento con hidroxyclorequina y azatioprina. Todos los pacientes mostraron una mejoría significativa en la tolerancia al ejercicio y la función pulmonar<sup>(13)</sup>. NE: 4

Dalvi y colaboradores publicaron, en 2007, un reporte de caso en el cual se observó mejoría clínica y radiológica en un paciente con SSp y neumonía intersticial linfocítica que fue tratado con corticoides, azatioprina e hidroxyclorequina<sup>(14)</sup>. NE: 4

En la serie de 18 casos publicada por Parambil y colaboradores, descripta previamente, los pacientes recibieron tratamiento con prednisona y, en los casos en los que no se encontraba mejoría, se agregó hidroxyclorequina (cinco pacientes), azatioprina (dos pacientes) y ciclofosfamida (dos pacientes). La mitad de los pacientes presentaron 10% de aumento de la CVF o 15% en la difusión de monóxido de carbono, mientras que el 28% mostró deterioro de estos parámetros. Siete pacientes murieron en un período de seguimiento promedio de 38 meses, tres de ellos debido a exacerbación de EPI<sup>(9)</sup>. NE: 4

Deheinzeln y colaboradores publicaron, en 1996, una serie de casos que incluyó 20 pacientes con SSp y EPI, 11 de los cuales fueron tratados con azatioprina, seis de ellos recibieron concomitantemente prednisona. La CVF aumentó un 10% en siete de los pacientes que recibieron tratamiento<sup>(15)</sup>. NE: 4

**Pregunta 9- ¿El compromiso intersticial en el SSp debe ser tratado con terapias biológicas?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((("biological therapy"[MeSH Terms] OR "biological"[All Fields]) AND ("therapy"[All Fields] OR "biological therapy"[All Fields] OR ("biologic"[All Fields] AND "therapies"[All Fields]) OR "biologic therapies"[All Fields]) AND (sjogren[All Fields]) AND ("lung

diseases"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields]) AND ("diseases"[All Fields] OR "lung diseases"[All Fields]) OR ("lung"[All Fields]) AND ("disease"[All Fields]) OR "lung disease"[All Fields])

#### Resultados de la búsqueda:

PubMed: 9 artículos, LILACS: 2, Cochrane: 0

Total: 10

Excluidos: 8

Total: 1

Seror y colaboradores publicaron, en 2007, una serie de casos retrospectiva que tuvo como objetivo investigar la eficacia y seguridad del rituximab en las manifestaciones sistémicas del SSp y los cambios en biomarcadores de las células B. Se incluyeron 16 pacientes que cumplían los criterios clasificatorios 2002. En cinco pacientes, la indicación fue por linfoma: en dos por EPI refractaria asociada a poliartritis, en otros dos por poliartritis severa, en cinco por crioglobulinemia mixta, en uno por trombocitopenia y en uno por mononeuritis múltiple. Se observó respuesta favorable en cuatro de los cinco pacientes con linfoma y en nueve de los 11 pacientes con compromiso sistémico, incluyendo una buena respuesta respecto al compromiso pulmonar <sup>(16)</sup>. NE: 4

#### Bibliografía

1. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, Ozbudak O, Terzioglu E. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int* (2010) 30:1317-1324.
2. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund MB, Aaløkken TM, Gran JT. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality—a retrospective study based on registry data. *Rheumatology* 2013;52:173-179.
3. Strimlan CV, Rosenow EC 3rd, Divertie MB, Harrison EG Jr. Pulmonary Manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest*. 1976 Sep;70(03):354-61.
4. Constantopoulos SH, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. *Chest*. 1985 Aug;88(2):226-9.
5. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H, Kelly C. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1993 May;20(5):831-7.
6. 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 Oct;16(4):282-9.
7. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Jul;81(4):270-80.
8. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, Sakai F, Baba T, Nagaoka S, Ogura T. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary sjogren syndrome a retrospective analysis of 33 pathologically proven cases. *Plos one* 2013 sep 9;8 (9) e:73774.
9. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1489-95.
10. Chen MH, Chou HP, Lai CC, Chen YD, Chen MH, Lin HY, Huang DF. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *J Chin Med Assoc*. 2014 Feb;77(2):75-82.
11. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Ghanem N, Kotter E, Schaefer O, Langer M. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Radiol*. 2004 Nov;52(2):137-43.
12. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, Gillis JZ, Cohen MD, Meehan RT, Brown. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest*. 2009 Oct;136(4):1072-8.
13. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum*. 1998 Jul;41(7):1215-20.
14. Dalvi V, Gonzalez EB, Lovett L. Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in Sjögren's syndrome: a case report and a review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2007 Aug;26(8):1339-43.
15. 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 (3 pt 1): 794 -799.
16. 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 Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66(3):351-7.

# Síndrome de Sjögren primario y compromiso neurológico

Vanesa Cruzat, Laura Raiti

Clinica Bessone

## Pregunta 1- ¿El compromiso neurológico en Síndrome de Sjögren primario (SSp) se asocia a positividad de anti-Ro/La?

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: neurology affection - neurologic compromise -neurology - neurologic AND Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND La-SSB - La/SSB - Ro/SSA autoantigen - Ro/SSA autoantibodies - Ro-SSA autoantibodies - Ro autoantibodies - Ro antibodies - Ro-SSA antigen - Ro autoantigen - Ro autoantibody - Ro/La - SSA antigen - Ro SSA/antigen

Se encontraron en PubMed 2754 artículos, 2716 se descartaron por título, 17 se descartaron por abstract, 12 se descartaron por contenido; se seleccionaron 9 artículos para análisis. Las búsquedas por LILACS y por Cochrane no arrojaron resultados.

Kvarnström y colaboradores publicaron, en 2015, una serie de casos de pacientes consecutivos que tuvo como objetivo determinar la incidencia de SSp y la frecuencia de manifestaciones extraglandulares (MEG) al diagnóstico. Se evaluaron pacientes derivados por diferentes especialistas y se determinó el número de casos incidentes desde enero 2007 hasta diciembre 2011. De los 781 pacientes derivados, 199 (25,5%) cumplieron criterios para SSp. En un subanálisis del estudio en el que se compararon los pacientes con anticuerpos positivos (FAN, anti-Ro y/o anti-La) versus aquellos con anticuerpos negativos, no se encontraron diferencias significativas respecto a la presencia de neuropatía (NPT) periférica entre ambos grupos ((6/105 (5,7%) versus 4/88 (4,5%), p: 0,15))<sup>(1)</sup>. NE: 4

Morreale y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo evaluar la prevalencia del compromiso del sistema nervioso central (SNC) en SSp y los posibles marcadores de daño del mismo. Se incluyeron 120 pacientes de un centro de Italia. En 81 pacientes (67,5%) se observó compromiso del SNC, siendo la cefalea la manifestación más frecuente (46,9%), seguidos de los trastornos cognitivos (44,4%) y del estado de ánimo (38,3%). Los anticuerpos anti-Ro/SSA se encontraron en 68 (84%) y anti-La/SSB en 22 (27,2%) de los sujetos con compromiso del SNC. La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA se encontró significativa e independientemente asociada a un aumento de riesgo de cefalea (OR: 2,85, IC 90%:1,43-9,6; p<0,01) y alteraciones

del estado de ánimo (OR: 2,72, IC 90%: 2,95-13; p<0,01)<sup>(2)</sup>. NE: 4

Hsu y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal con recolección retrospectiva de los datos, cuyo objetivo fue analizar las características clínicas y los marcadores serológicos asociados a la presencia de NPT periférica en pacientes con SSp. Se incluyeron 250 pacientes con SSp que habían sido hospitalizados en el período comprendido entre junio de 2005 y junio de 2011, en un Hospital de Taiwán. Tanto el dosaje de anticuerpos como el electromiograma fueron realizados durante la internación. Dieciocho pacientes presentaron compromiso del sistema nervioso periférico (SNP), seis neuropatía craneal y 12 neuropatía sensitivo motora versus 232 sin compromiso del SNP. De estos últimos, 33 tenían compromiso SNC, 16 accidente cerebrovascular o vasculitis, nueve movimientos anormales, cinco meningoencefalitis, tres epilepsia. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de NPT y la positividad de anticuerpos anti-Ro, ni anti-La<sup>(3)</sup>. NE: 4

Jamilloux y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio retrospectivo, longitudinal, que tuvo como objetivo evaluar si el perfil inmunológico y la presencia de manifestaciones sistémicas se asociaban a la presencia de manifestaciones neurológicas. Se incluyeron 420 pacientes de dos centros de Francia con una media de seguimiento de 73 (+/-68) meses. Noventa y cinco pacientes (22%) desarrollaron compromiso neurológico, excluyéndose dos por diagnóstico de linfoma. Sesenta y dos pacientes presentaron compromiso del SNP, 41 del SNC y diez de ambos. En el análisis multivariable se encontró asociación negativa entre la presencia de compromiso neurológico y la presencia de anti-Ro (OR: 0,42, IC: 0,25-0,71 p<0,05)<sup>(4)</sup>. NE: 4

Séne y colaboradores publicaron, en 2011, un estudio de casos de pacientes con NPT periférica y controles (pacientes sin NPT periférica) que tuvo como objetivo evaluar la relación entre la presencia de NPT periférica en pacientes con SSp y los marcadores de proliferación monoclonal de células B y de activación crónica. Se incluyeron 120 pacientes, de un único centro de París evaluados en el período correspondiente a 1985-2009. Treinta pacientes (25%) presentaban NPT periférica. En el análisis multivariable, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el anti-Ro, ni anti-La con la presencia de NPT<sup>(5)</sup>. NE: 4

Delande y colaboradores publicaron, en 2004, una

serie de casos que tuvo como objetivo describir las manifestaciones clínicas, de laboratorio, e imágenes en pacientes con SSp y compromiso neurológico referidos a un departamento de Neurología o Medicina Interna en un Hospital de Francia (enero 1993-diciembre 2001). Se incluyeron 82 pacientes con compromiso neurológico (31 SNC, 26 SNP y 25 ambos). En un subanálisis se evaluaron las diferencias entre pacientes con compromiso del SNC y SNP. Los pacientes con anticuerpos anti-Ro+ (medidos por inmunodifusión) tuvieron significativamente mayor compromiso del SNP que SNC. En los 39 pacientes en los que también se utilizó Western blot para la detección de los anticuerpos anti-Ro, esta diferencia no se observó<sup>(6)</sup>. NE: 4

Scofield y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de corte transversal cuyo objetivo fue determinar el porcentaje de pacientes con SSp (según criterios clasificatorios Americano-Europeos 2002) con NPT sensitiva y su asociación con la presencia de anticuerpos anti-Ro/La. Se incluyeron 88 pacientes, en los que se realizó dosaje de anticuerpos y evaluación neurológica. En 27 pacientes se encontró NPT periférica (alta sensibilidad fina, vibratoria o propiocepción detectados por electromiografía); por técnica de doble inmunodifusión se encontraron 12 pacientes con anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos. El 66,7% de ellos presentaba NPT versus 25% de NPT en los pacientes con dichos anticuerpos negativos. Utilizando métodos más sensibles como Inno-Lia assay, se encontraron 32 pacientes con ambos anticuerpos positivos; en 13 de ellos se observó NPT<sup>(7)</sup>. NE: 4

Ramos-Casals y colaboradores publicaron, en 2008, una serie de casos que tuvo como objetivo evaluar la presentación clínica de pacientes con SSp atendidos en 12 centros de España y determinar cómo las características epidemiológicas, clínicas y analíticas modulan la expresión de la enfermedad. Se incluyeron 1010 pacientes con SSp (según criterios europeos 1993), tanto casos prevalentes como incidentes. Ciento diez (11%) pacientes presentaron compromiso SNP, 21 (2%) SNC. 518/1002 (52%) anti-Ro positivo. 19/233 (8%) de casos incidentes tuvieron NPT periférica versus 58/238 (34%) de los pacientes con enfermedad mayor a 10 años evolución ( $p<0,01$ ). En un subanálisis, los pacientes anti-Ro y/o anti-La positivos tuvieron mayor frecuencia de NPT periférica, tanto en el análisis univariado como multivariado (ajustado por tiempo de evolución, sexo y edad)<sup>(8)</sup>. NE: 4

Alexander y colaboradores publicaron, en 1994, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo determinar la relación entre la presencia de anticuerpos anti-Ro y los diferentes tipos de compromiso del SNC (por ejemplo, focal o difuso), así como con las imágenes cerebrales y la angiografía. Se incluyeron cuatro grupos: I: SS y compromiso activo del SNC (N: 52, 45 SSp y siete SS secundario), en los que se determinó la presencia de anti-Ro por doble difusión en gel; II: SS y compromiso activo del SNC (N: 49, 43 con SSp y seis con SS secundario) con determinación de Ro60kD por ELISA; III y IV: sin compromiso del SNC (N grupo III=38, 33 con SSp y cinco con SS secundario y N grupo IV=diez, nueve con SSp y

uno con SS secundario) con dosaje de anti-Ro por doble difusión en gel y ELISA, respectivamente; y 20 controles sanos. El anti-Ro se encontró presente en 28/52 (54%) pacientes del grupo I versus 9/38 (24%) del grupo III ( $p=0,005$ ). Diez pacientes murieron por compromiso del SNC (19%), ocho presentaban anti-Ro positivo (29%) versus 2/24 (8%) Ro negativo ( $p=0,085$ ). En el grupo I, 39 pacientes (75%) tuvieron alteración en la TAC y/o RM, de los cuales 25/28 (89%) presentaban Ro positivos versus 14/24 (58%) Ro negativo ( $p=0,022$ ; OR: 6; IC 95%: 1,4-25,3). Lesiones extensas se observaron en 19/28 (68%) Ro positivos versus 4/24 (17%) Ro negativos ( $p<0,01$ ; OR: 10,6; IC 95%: 2,8-40,1). Se realizaron 44 angiografías: 16/21 (76%) pacientes anti-Ro positivos mostraron alteraciones versus 4/23 (17%) de los anti-Ro negativos ( $p<0,0002$ ; OR: 15,2; IC 95%: 3,5-66,3)<sup>(9)</sup>. NE: 4

## Pregunta 2- ¿El compromiso neurológico en el SSp se asocia a hipergammaglobulinemia?

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: neurology affection - neurologic compromise - neurology - neurologic AND Sjögren - Sjögren Syndrome- Sjogren disease AND hypergamma - hypergammaglobulinaemia - gammopathy Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND hypergamma - hypergammaglobulinaemia - gammopathy. Se encontraron 4 artículos por LILACS, no se seleccionó ninguno. En Cochrane se encontraron 70, tampoco se seleccionó ningún artículo. En PubMed, se encontraron 175 artículos: 164 se descartaron por título, 1 se descartó por abstract y 6 se descartaron por contenido. Se analizaron 4 artículos.

Martel y colaboradores publicaron, en 2011, un estudio de cohorte retrospectiva que tuvo como objetivo evaluar el perfil inmunológico y su impacto en la actividad de la enfermedad y evolución a largo plazo en pacientes con SSp y compromiso sistémico. Se incluyeron 445 pacientes de dos centros de Francia desde 1985-2009. Setenta pacientes (16%) presentaron compromiso del SNP. Doscientos veinticinco pacientes tuvieron hipergammaglobulinemia (201 de ellos al momento del diagnóstico), no encontrándose asociación estadísticamente significativa e independiente de la misma con el desarrollo de compromiso del SNP, en el análisis multivariable<sup>(10)</sup>. NE: 3

En el estudio de Sène D y colaboradores, que fue comentado previamente, se observó que los pacientes con NPT sensitiva no atáxica presentaban hipergammaglobulinemia con una frecuencia significativamente mayor que los pacientes sin NPT (35% vs. 64%;  $p=0,02$ ); esta asociación no se observó en el análisis multivariable. En el caso de la NPT sensoriomotora se observó una menor frecuencia de hipergammaglobulinemia (14% versus 64%;  $p=0,01$ ) y una mayor frecuencia de gammapatía monoclonal (71% vs. 17%;  $p=0,004$ ), comparado con los pacientes sin NPT. Dichas asociaciones no se observaron en el análisis multivariable<sup>(5)</sup>. NE: 4

Brito Zerón y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio retrospectivo, longitudinal, que tuvo como objetivo evaluar las características clínicas y la evolución de los pacientes con gammapatía monoclonal (GM). Se incluyeron 408 pacientes consecutivos en el período comprendido entre enero 1990 y julio 2011, divididos en tres grupos: I- pacientes que cumplían criterios Americano-Europeos (n=221); II- pacientes que cumplían exclusivamente criterios 1993 (n=122), y III- pacientes con SS asociado a HCV (n=65). 48/221 (22%) de los pacientes del grupo I tuvieron GM; mientras que la prevalencia fue de 16% en el grupo II ( $p>0,05$ ) y 52% en el grupo III ( $p<0,01$ ). En un subanálisis del estudio, los pacientes del grupo I con GM tuvieron mayor compromiso neurológico ((20/48 (48%) versus 40/173 (23%) de los pacientes del mismo grupo sin GM,  $p=0,016$ )). De los 48 pacientes, 27 fueron seguidos al menos tres años, 15 con GM intermitente y 12 GM persistente. Cinco de 15 pacientes tuvieron compromiso SNC versus ningún paciente con GM persistente ( $p=0,047$ )<sup>(11)</sup>. NE: 4

Terrier y colaboradores publicaron, en 2007, una serie de casos que tuvo como objetivo evaluar los resultados de la biopsia neuromuscular en pacientes con NPT periférica y SSp. Se incluyeron 40 pacientes. El diagnóstico de SSp fue posterior al desarrollo de NPT en 25 casos, simultáneo en dos y posterior en 13. Al diagnóstico de la NPT, 27 pacientes (68%) presentaban otras manifestaciones extraglandulares. Se realizaron 34 biopsias neuromusculares. En 18 de ellas se observó atrofia neurogénica en ausencia de vasculitis, en ocho vasculitis linfocítica y en 14 vasculitis necrotizante. En un subanálisis se observó que 1/18 (6%) pacientes sin vasculitis en la biopsia versus 8/22 (36%) con hallazgos de vasculitis en la biopsia, presentaban GM ( $p=0,03$ )<sup>(12)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 3- ¿El compromiso neurológico en el SSp se asocia a hipocomplementemia?**

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: neurology affection - neurologic compromise - neurology - neurologic AND Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND hypocomplementemia - complement C3 - complement C4 Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND hypocomplementemia - complement C3 - complement C4

Se encontraron en PubMed 143 artículos (132 se descartaron por título, 2 se descartaron por abstract y 6 por contenido). Se seleccionaron 3 artículos para análisis. En LILACS no se encontró ninguno. En Cochrane se encontró 3, pero no se seleccionó ninguno para análisis.

En el estudio descripto previamente de Terrier y colaboradores, 3/16 (19%) pacientes sin vasculitis versus 10/18 (56%) con vasculitis en la biopsia, presentaron hipocomplementemia ( $p=0,04$ )<sup>(12)</sup>. NE: 4

En el estudio de Delalande y colaboradores, descripto con anterioridad, los pacientes con hipocomplementemia tuvieron una significativa mayor frecuencia de compromiso del SNP<sup>(6)</sup>. NE: 4

Ramos-Casals y colaboradores publicaron, en 2005, un

estudio observacional, retrospectivo y longitudinal, que tuvo como objetivo analizar la prevalencia e implicancias clínicas de la hipocomplementemia en pacientes con SSp. Dos centros, en Francia y España, reclutaron 336 pacientes desde 1993 hasta 2003. Además, analizaron 46 pacientes con SS asociado a HCV y 184 con HCV y crioglobulinemia. Se realizó dosaje de complemento en la visita basal y, al menos, anualmente y se registraron las manifestaciones clínicas en forma acumulativa y retrospectiva. Los pacientes con bajos niveles de C4 tuvieron mayor prevalencia de NPT periférica ((8/39 (20%) versus 16/297 (5%),  $p<0,01$ )). En el análisis multivariable, la NPT mostró una asociación significativa e independiente con el descenso de C4<sup>(13)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 4- ¿El compromiso neurológico en el SSp se asocia a la presencia de crioglobulinas?**

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: neurology affection - neurologic compromise - neurology - neurologic AND Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND Cryoglobulins- cryoglobulinemia - cryoglobulinemia/complications - cryoglobulinaemia - cryoglobulin Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND cryoglobulins - cryoglobulinemia - cryoglobulinaemia - cryoglobulin cryoglobulinemia/ complications“

La búsqueda por Cochrane encontró 1 artículo que no fue seleccionado y por LILACS se encontró 9 que fueron descartados. Por PubMed se encontraron 267 artículos, 253 se descartaron por título, 4 por abstract y 5 por contenido. Se seleccionaron 5 para su análisis.

En el estudio de Sène y colaboradores, la NPT sensitivomotora se encontró asociada a la presencia de crioglobulinemia mixta ((4/7 (57,1%) versus 10/90 (11,1%);  $p=0,008$ )). Sin embargo, no se observó asociación en el análisis multivariable<sup>(11)</sup>. NE: 4

En el trabajo de Delalande y colaboradores, los pacientes con crioglobulinas positivas tuvieron significativamente mayor compromiso del SNP: 14 (53,8%), versus seis (19,3%) con compromiso del SNC versus diez (40%) con compromiso SNC+SNP<sup>(6)</sup>. NE: 4

En un subanálisis del estudio de Jamiloux y colaboradores, se observó asociación significativa e independiente entre positividad de crioglobulinas y presencia de compromiso neurológico (OR 2,96, IC 95%:1,57-5,58,  $p<0,05$ ); siendo las crioglobulinas el único factor asociado en forma independiente con dicho compromiso, especialmente NPT sensitivomotora y mononeuritis múltiple. Cuatro pacientes murieron, tres por encefalitis aguda y uno por vasculitis cerebral (presentaban crioglobulinas positivas)<sup>(4)</sup>. NE: 4

Quatuccio y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio de casos y controles, que tuvo como objetivo determinar diferencias entre pacientes con SSp con vasculitis crioglobulinémica (VC) y vasculitis hipergammaglobulinémica (VHG) en cinco centros italianos. Se incluyeron 652 pacientes: grupo I, N=23 (VC con púrpura

y crioglobulinas positivas); grupo II, N=40 (VHGV) y grupo III, N=589 (controles: pacientes sin púrpura). Veintiséis (4%) tuvieron NPT periférica. De ellos, nueve (39%) presentaban VC y 16 (2,7%) pertenecían al grupo control (RR: 23; IC 95%: 8,7-60,9). Un solo paciente (2,5%) del grupo de VHGV, presentó NPT<sup>(14)</sup>. NE: 4

En el estudio de Martel y colaboradores publicado en 2011, descripto previamente, se identificaron 68 de 445 pacientes con crioglobulinas positivas (tipo II, N=24; tipo III, N=44), las cuales estuvieron presentes al momento del diagnóstico en 41 casos (9%). Veintiséis de estos pacientes desarrollaron compromiso neurológico. Las crioglobulinas se encontraron asociadas a mayor frecuencia de compromiso del SPN ((23/68 (34%) versus 47/347 (13%) p=0,0003)). En el análisis multivariable se observó asociación significativa e independiente entre la presencia de crioglobulinas y NPT (OR: 2,18, IC 95%:1,09-4,37, p=0,02)<sup>(10)</sup>. NE: 3

#### **Pregunta 5- ¿El compromiso neurológico en el SSp se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos?**

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: neurology affection - neurologic compromise - neurology - neurologic AND Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND antiphospholipid antibody - glycoprotein - anticardiolipin - lupus anticoagulant

Se encontraron 8 artículos por LILACS, ninguno seleccionado. Por Cochrane 3, ninguno seleccionado. Por PubMed: 167 artículos, 4 seleccionados por título, abstract y contenido.

Pasoto y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo evaluar la frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos (APLs) en SSp y su asociación con las manifestaciones clínicas. Se incluyeron 100 pacientes consecutivos del Hospital de Clínicas de San Pablo desde el 2010 al 2011, y 89 controles sanos. En todos los sujetos se realizó dosaje de anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipinas (ACL) y anti-β2 glicoproteínas. Cinco pacientes tuvieron eventos tromboticos, dos accidentes cerebrovasculares (ACV), cuatro TVP y uno IAM, mientras que no hubo ningún evento en los controles (p=0,061). 16/100 tuvieron alguno de los anticuerpos positivos. No hubo diferencias respecto a la presencia de migraña, ni compromiso SNP entre pacientes con o sin APLs. Respecto a los ACV, la frecuencia fue 2/16 (12,5%) versus 0/84 (p=0,02)<sup>(15)</sup>. NE: 4

En este estudio descripto previamente, en el que se incluyeron 250 pacientes con SSp, 18 de los cuales presentaban compromiso SNP, seis NPT craneal, 12 NPT sensitivomotora, se observaron mayores títulos y positividad de AFL en estos 18 pacientes, en comparación con el resto: β2 glicoproteína 13,6 versus 1,35 (p=0,001); ACL IgG 6,8 vs. 0 (p=0,001); ACL IgM 1,7 vs. 0 (p=0,028). La anti-β2 glicoproteína I se encontró significativa e independientemente asociada a dicha manifestación en el análisis multivariable<sup>(3)</sup>. NE: 4

Fauchais y colaboradores publicaron, en 2004, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo determinar la prevalencia y significado clínico de los AFLs en una cohorte de pacientes con SSp. Los datos fueron recolectados en forma retrospectiva en un servicio de Medicina Interna de Francia; se incluyeron 108 pacientes, con una mediana de seguimiento de 60±47 meses. Setenta y cuatro pacientes tuvieron al menos dos determinaciones de AFL, 28 pacientes (38%) presentaron anticuerpos positivos. 5/28 (18%) de los pacientes con anticuerpos positivos versus 7/46 (15%) de los pacientes con anticuerpos negativos tuvieron compromiso del SNP, mientras que 1/28 (4%) versus 9/46 (20%) presentaron compromiso del SNC, respectivamente. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los casos<sup>(16)</sup>. NE: 4

Cervera y colaboradores publicaron, en 1997, un estudio de corte transversal, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia y significado clínico de los AFLs en pacientes con SSp. Se incluyeron 80 pacientes con SSp, los cuales se compararon con 50 pacientes con SS asociado a LES, 100 pacientes con LES y 100 controles sanos. De los 80 pacientes, 11 (14%) tuvieron AFL+. Ningún paciente con anticuerpos positivos tuvo NPT periférica versus 9/69 del subgrupo con anticuerpos negativos<sup>(17)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 6- ¿El compromiso neurológico en el SSp se asocia a otras manifestaciones extraglandulares?**

Se incluyeron los siguientes términos de búsqueda: Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND neurology affection - neurologic compromise - neurology - neurologic AND Lung - heart - articular - arthritis - cutaneous - kidney - renal - extraglandular

Se encontraron 4 artículos en Cochrane (ninguno seleccionado). En LILACS se encontraron 10, un artículo seleccionado. En PubMed: 326 artículos, 2 seleccionados por título, abstract y contenido.

Anaya y colaboradores publicaron, en el año 2000, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo determinar la prevalencia y las características clínicas e inmunogenéticas de los pacientes con SSp y compromiso neurológico. De los 95 pacientes incluidos, 11 (11,6%) presentaron compromiso neurológico. Ocho afectación SNP (cinco con síndrome de túnel carpiano y tres con polineuropatía sensitiva distal) y tres SNC (migraña complicada, esclerosis múltiple c/vasculitis y neuritis óptica c/epilepsia). El compromiso del SNP se observó en pacientes con mayor compromiso extraglandular: vasculitis cutánea (OR: 6, IC 95%: 1,3-27, p=0,02) y fenómeno de Raynaud (OR: 10,3; IC 95%: 2-55; p=0,004)<sup>(18)</sup>. NE: 4

En el trabajo de Jamilloux y colaboradores, descripto previamente, se encontró asociación significativa e independiente entre compromiso neurológico y fenómeno de Raynaud (OR: 1,84, IC 95%: 1,11-3,04, p<0,05), así como con el compromiso renal (OR: 2,39, IC 95%: 1,07-5,32, p<0,05)<sup>(4)</sup>. NE: 4

En el estudio de Delalande, comentado con anterioridad,

los pacientes con compromiso del SNP tuvieron una frecuencia significativamente mayor de Fenómeno de Raynaud, compromiso pulmonar, compromiso dermatológico y hematológico respecto de los pacientes con compromiso del SNC <sup>(6)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 7- ¿La presencia de vasculitis en la biopsia neuromuscular o cerebral en SSp se asocia a positividad de crioglobulinas?**

Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: nerve biopsy - brain biopsy AND Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND Cryoglobulins - cryoglobulinemia - cryoglobulinemia/complications - cryoglobulinaemia - cryoglobulin AND Vasculitis

Se encontraron 137 artículos en PubMed, se seleccionó 1 para análisis (136 se descartaron por título, abstract y por contenido).

En el estudio de Terrier y colaboradores, 4/18 (22%) pacientes sin vasculitis en la biopsia versus 11/22 (50%) tuvieron crioglobulinas positivas <sup>(12)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 8- ¿Cuáles son los métodos diagnósticos apropiados para el diagnóstico de compromiso neurológico en SSp?**

Los términos de búsqueda utilizados fueron: Sjögren - Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND neurology affection - neurologic compromise - neurology - neurologic AND Diagnosis - diagnostic

Se encontraron en PubMed 374 artículos, se seleccionaron para su análisis 7. El resto se descartó por título, abstract o contenido. No se encontraron artículos en las búsquedas de LILACS ni Cochrane.

Mori y colaboradores publicaron, en 2001, una serie de casos, cuyo objetivo fue evaluar los hallazgos en electromiograma, resonancia magnética (RM) y biopsia de nervio sural de pacientes con NPT y SSp. Se incluyeron 14 pacientes, 12 de los cuales mostraron hiperintensidad en T2 en el cordón posterior de la columna cervical. Los dos pacientes restantes mostraron pérdida axonal <sup>(19)</sup>. NE: 4

Mori y colaboradores publicaron, en 2005, una serie de casos, cuyo objetivo fue describir las características clínicas de pacientes con NPT asociada a SSp. Se incluyeron 92 pacientes. En el 93% de los casos, el diagnóstico de SSp fue posterior al compromiso neurológico. NPT sensitivo atáxico (n=36), NPT sensitivo dolorosa sin ataxia (n=18), mononeuritis múltiple (n=11), y polirradiculopatía (n=cuatro). En la NPT sensitiva atáxico, dolorosa y autonómica, se observaron anormalidades en RM y potenciales evocados. Se realizaron 55 biopsias de nervio sural. Se observó pérdida de fibras axonales pequeñas en los casos de NPT dolorosa y fibras de mayor tamaño en NPT atáxico. En las biopsias se encontró angéitico e infiltrados perivasculares en los casos de mononeuritis múltiple y NPT sensitivo atáxico <sup>(20)</sup>. NE: 4

Alexander y colaboradores publicaron, en 1988, un estudio de corte transversal, que tuvo como finalidad evaluar los posibles hallazgos en RMN de cerebro en pacientes con SSp y manifestaciones neurológicas. Se incluyeron 38 pacientes, 16 de los cuales presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas, 8/16 tuvieron déficit neurológico focal, 12/16 (75%) tuvieron lesiones en RM versus 2/22 (9%) de los pacientes sin compromiso neurológico ( $p<0,01$ ). 7/8 pacientes con déficit focales y 5/8 con disfunción cognitiva o síntomas psiquiátricos también presentaron lesiones en RM <sup>(21)</sup>. NE: 4

Tzarouchi y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar la presencia de lesiones en sustancia blanca y la presencia de cambios microestructurales en pacientes con SSp. Se incluyeron 19 pacientes versus 16 controles macheados por edad. No hubo diferencias significativas entre pacientes y controles. 13/19 (68,4%) versus 6/16(37,5%) tuvieron áreas de aumento de intensidad en sustancia blanca <sup>(22)</sup>. NE: 4

En un estudio que incluyó 82 pacientes, descripto con anterioridad, se realizó RM de cerebro en 58 pacientes (71%). Se observaron lesiones en sustancia blanca, gris y cuerpo calloso, con una mayor frecuencia de lesiones en pacientes con compromiso del SNC que del SNP (80 vs. 25%;  $p=0,008$ ). En 39 (47,5%) de los casos se realizó RM de médula espinal con presencia de lesiones hiperintensas en el 49% de los pacientes, todos ellos con manifestaciones clínicas de compromiso del cordón espinal. Se observaron lesiones hiperintensas en T2 en el 75% de los 29 pacientes con mielopatía <sup>(6)</sup>. NE: 4

En el estudio de Alexander y colaboradores, se observaron alteraciones en la TAC y/o RM en 39 pacientes (75%) del grupo con SSp y compromiso del SNC. En 19 de ellos, las lesiones fueron extensas. A su vez, de las 44 angiografías realizadas, 20 fueron patológicas <sup>(9)</sup>. NE: 4

En el estudio de Morreale y colaboradores, comentado previamente, que incluyó 120 pacientes, 81 (67,5%) tuvieron compromiso del SNC. Sesenta y cuatro pacientes (79%) mostraron síntomas focales del SNC, siendo la cefalea la manifestación más común, seguida de los trastornos neurocognitivos. La RM con espectroscopia reveló alteraciones en la sustancia blanca frontal subcortical y en los ganglios de la base, mientras que la ultrasonografía mostró deterioro en la microvasculatura <sup>(2)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 9- ¿Cuál es el tratamiento y evolución de las manifestaciones neurológicas?**

Los términos de búsqueda fueron Sjögren Sjögren Syndrome - Sjogren disease AND treatment neurology affection - neurologic compromise - neurology - neurologic AND Hydroxychloroquine / azathioprine / corticosteroid - glucocorticoid - steroid - methylprednisolone - methylprednisone - prednisone / Cyclophosphamide / Rituximab / Immunoglobulin - gammaglobulin

Por Cochrane y LILACS no se seleccionó ningún artículo. Por PubMed tampoco se seleccionó ningún artículo para hidroxiloroquina, azatioprina, corticoides, ciclofosfamida, rituximab, gammaglobulinas.



Por búsqueda manual:

Morozumi y colaboradores publicaron en 2009 una serie de cinco casos con NPT sensitiva dolorosa asociada a SSp. Los cinco presentaron alteraciones en el electromiograma y biopsia de nervio sural. Ninguno tuvo vasculitis. Todos recibieron IG IV 0,4 g/kg x 5 días. Todos mejoraron. Dos pacientes tuvieron recaídas que respondieron exitosamente al re-tratamiento con IVIG<sup>(23)</sup>. NE: 4

Chen y colaboradores describieron una serie de casos de cuatro pacientes con SSp entre 1994-1999 con polineuropatía sensitivo motora y diagnóstico simultáneo de SSp. El tratamiento temprano con plasmaféresis (1-2 semanas de evolución) implicó respuesta favorable; mientras que en los otros dos casos, en los cuales el inicio de tratamiento fue más tardío (3-4 semanas), el cuadro neurológico permaneció estable. Todos los casos recibieron corticoides en pulsos o en dosis de 1 mg/kg<sup>(24)</sup>. NE: 4

Santosa y colaboradores publicaron, en 2012, una serie de ocho casos que tuvo como objetivo reportar las características de los pacientes con SSp y compromiso neurológico evaluados en un hospital de Singapore. En seis pacientes se realizó el diagnóstico de SSp simultáneamente con el diagnóstico del compromiso neurológico. Cuatro pacientes presentaron compromiso del SNP, dos del SNC y dos de ambos. Tres de los casos correspondieron a mielitis transversa. Todos los pacientes recibieron pulsos de metilprednisona; tres pacientes recibieron, además, ciclofosfamida + inmunoglobulinas intravenosas (IG IV) y tres ciclofosfamida (sin IG IV). El tratamiento de mantenimiento fue variable (mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxycloquinina y metotrexato). En todos los casos se observó una respuesta favorable al tratamiento, y en un período de seguimiento de 19 meses, cinco pacientes presentaron recuperación completa<sup>(25)</sup>. NE: 4

De Seze y colaboradores reportaron los resultados de 14 pacientes con SSp y mielitis. Seis pacientes tuvieron mielitis aguda y ocho, crónica. Ninguno tuvo hipocomplementemia o AFL. Seis tuvieron crioglobulinas positivas. Todos recibieron tratamiento con ciclofosfamida. Nueve mejoraron (cuatro con respuesta tardía), tres se estabilizaron y dos empeoraron. Dos pacientes, al suspender el tratamiento, recayeron; la terapia de mantenimiento fue azatioprina en seis y micofenolato en cinco pacientes<sup>(26)</sup>. NE: 4

Yamada y colaboradores publican, en 2005, una serie de tres casos.

Paciente 1: paciente de sexo masculino, de 46 años, con ganglionopatía sensitiva atáxica y diagnóstico de SSp en forma simultánea. Recibió tratamiento inicial con meprednisona 0,5 mg/kg, ciclosporina y plasmaféresis sin respuesta. Luego recibió inmunoglobulinas endovenosas con mejoría transitoria y requerimiento de tratamiento (cada tres o cuatro semanas). Al iniciar interferón  $\alpha$  tuvo mejoría clínica y en el electromiograma.

Paciente 2: paciente de sexo femenino, de 67 años, con diagnóstico de SSp 14 años previos al compromiso neurológico, que consistió en ganglionopatía sensitiva atáxica refractaria al tratamiento combinado con

glucocorticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis. Por respuesta insuficiente recibió tratamiento con IG IV con respuesta parcial. Luego del tratamiento con interferón, mejoró en forma sostenida.

Paciente 3: paciente de sexo femenino de 45 años, con polineuropatía sensitivo motora y diagnóstico simultáneo de SSp. No presentó respuesta adecuada al tratamiento con glucocorticoides, ciclosporina y ciclofosfamida. La respuesta a la plasmaféresis fue parcial. Luego de recibir IG IV tuvo una mejoría marcada pero con recaídas frecuentes. A los tres años del inicio del cuadro, recibió interferón con mejoría sostenida, descenso en las cifras de anticuerpos y menor número de focos en biopsia de glándula salival<sup>(27)</sup>. NE: 4

Delalande y colaboradores publicaron, respecto al tratamiento de los 73 pacientes que recibieron glucocorticoides, que 29 (45%) mejoraron o se estabilizaron, mientras que 13 no respondieron. La mayoría de los casos eran pacientes con NPT. Treinta y cuatro pacientes recibieron terapia inmunosupresora: 11 pacientes con mielitis y nueve con mononeuritis múltiple recibieron ciclofosfamida, con respuesta favorable en la mayoría de los casos<sup>(6)</sup>. NE: 4

## Bibliografía

1. Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B, Wahren-Herlenius M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol* 2015;44:135-142.
2. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, Tinelli E, Francia A. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system. *PLoS One*. 2014;9(1):e84605
3. Hsu CW, Su YJ, Chang WN, Tsai NW, Chiu WC, Cheng BC, Su CM, Huang CR, Chang YT, Lu CH. The association between serological biomarkers and primary Sjogren's syndrome associated with peripheral polyneuropathy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:902492.
4. Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent JF, Gondran G, de Seze J, Launay D, Ly KH, Lambert M, Hachulla E, Hatron PY, Vidal E, Fauchais AL. Immunological profiles determine neurological involvement in Sjögren's syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2014;25:177-181.
5. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T, Diemert MC, Musset L, Haroche J, Piette JC, Amoura Z, Cacoub P. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Mar;90(2):133-8.
6. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Dubucquoi S, Pruvo JP, Vermersch P, Hatron PY. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Sep;83(5):280-91.

7. Scofield AK, Radfar L, Ice JA, Vista E, Anaya JM, Houston G, Lewis D, Stone DU, Chodosh J, Hefner K, Lessard, CJ, Moser KL, Scofield RH. Relation of sensory peripheral neuropathy in Sjögren syndrome to anti-Ro/SSA. *J Clin Rheumatol*. 2012 September;18(6): 290-293.
8. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguer R, Pallarés L; GE-MESS Study Group Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210-9.
9. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, Harley JB, Reichlin M. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology*. 1994 May;44(5):899-908.
10. Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M, Ly K, Loustaud-Ratti V, Bezanahary H, Hachulla E, Jauberteau MO, Vidal E, Hatron PY, Fauchais AL. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011;1:840-847.
11. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, Akasbi M, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Pérez-Alvarez R, Soto-Cárdenas MJ, Sisó A, Ramos-Casals M. J. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *Journal of Autoimmunity* 2012;39:43e48.
12. Terrier B, Lacroix C, Guillevin L, Hatron PY, Dhote R, Maillot F, Diot E, Sarrot-Reynauld F, Sordet C, Dubourg O, Meyer L, Mariette X, Gottenberg JE. Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 57, No. 8, December 15, 2007, pp 1520-1529.
13. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, Claver G, Gil V, Font J. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2005;44:89-94.
14. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, Gregoraci G, Gandolfo S, Salvin S, Luciano N, Minniti A, Alunno A, Giacomelli R, Gerli R, Valesini G, Bombardieri S, De Vita S. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(1):36-41.
15. Pasoto SG, Chakkour HP, Natalino RR, Viana VS, Bueno C, Lianza AC, de Andrade JL, Neto ML, Fuller R, Bonfa E. Lupus anticoagulant: a marker for stroke and venous thrombosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2012;31:1331-1338.
16. Fauchais AL, Lambert M, Launay D, Michon-Pasturel U, Queyrel V, Nguyen N, Hebbar M, Hachulla E, Devulder B, Hatron PY. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 74 patients. *Lupus* 2004;13, 245-248.
17. Cervera R, García-Carrasco M, Font J, Ramos M, Reverter JC, Muñoz FJ, Miret C, Espinosa G, Ingelmo M. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Jul-Aug;15(4):361-5.
18. Anaya, Juan Manuel; Villa, Luis Alfredo; Vargas, Sergio; Restrepo, Carlos; Mantilla, Ruben D; Restrepo, Lucas. Compromiso neurológico asociado al síndrome de Sjögren / Nervous system involvement in patients with Sjögren's syndrome *Acta Med Colomb; (2000) Acta Médica Colombiana* Vol. 25 N° 4 Julio-Agosto 2000.
19. Mori K, Koike H, Misu K, Hattori N, Ichimura M, Sobue G. Spinal cord magnetic resonance imaging demonstrates sensory neuronal involvement and clinical severity in neuronopathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:488-492.
20. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, Katsuno M, Fujita A, Aiba I, Ogata A, Saito T, Asakura K, Yoshida M, Hirayama M, Sobue G. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128,2518-2534.
21. Alexander EL, Beall SS, Gordon B, Selnes OA, Yannakakis GD, Patronas N, Provost TT, McFarland HF. Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjögren syndrome. *Ann Intern Med*. 1988 Jun;108(6):815-23.
22. Tzarouchi LC, Zikou AK, Tsifetaki N, Astrakas LG, Konitsiotis S, Voulgari P, Drosos A, Argyropoulou MI. White matter water diffusion changes in primary Sjögren syndrome. (*AJNR Am J Neuroradiol* Apr 2014;35:680-85.
23. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 2009;279:57-61.
24. Chen WH, Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol* 2001;45:270-274.
25. Santosa A, Lim AY, Vasoo S, Lau TC, Teng GG. Neurosjögren: early therapy is associated with successful outcomes. *Journal of Clinical Rheumatology & Volume* 18, Number 8, December 2012.
26. de Seze J, Delalande S, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, Hatron PY, Vermersch P. Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):709-11.
27. Yamada S, Mori K, Matsuo K, Inukai A, Kawagashira Y, Sobue G. Interferon alfa treatment for Sjögren's syndrome associated neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:576-578.

# Compromiso neurocognitivo en síndrome de Sjögren primario

Damian Duartes Noé, Federico Zazzetti, Juan Carlos Barreira

Hospital Británico

## Pregunta 1- ¿Cuál es la prevalencia del compromiso neurocognitivo en Síndrome de Sjögren primario (SSp)?

### Búsqueda:

((“Neurobehavioral Manifestations”[Mesh] OR “Memory Disorders”[Mesh] OR “Executive Function”[Mesh] OR “psychology” [Subheading] OR “Dyslexia”[Mesh] OR “Conscience”[Mesh] OR “Concept Formation”[Mesh] OR “Apraxias”[Mesh] OR “Aphasia”[Mesh]) AND (“Sjogren’s Syndrome”[Mesh]) AND (“Prevalence”[Mesh] OR “Epidemiology”[Mesh]))

Resultado de búsqueda: 9

Seleccionados por título y abstract: 3

Van Leeuwen y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio de corte transversal que incluyó 300 pacientes con SSp y que tuvo como objetivo identificar los perfiles psicológicos y niveles de fatiga asociados. Los pacientes completaron cuestionarios sobre fatiga (inventario de fatiga multidimensional), cognición de actividad física (Tampa-SK), enfermedad cognitiva, regulación cognitiva, procesamiento y regulación de las emociones ((Escala de alexitimia de Toronto 20, Cuestionario de regulación de la emoción (ERQ), Cuestionario de Expresividad Berkeley)), estrategias de copia (COPE) y apoyo social. El principal eje de análisis factorial produjo seis factores psicológicos: el apoyo social, el pensamiento negativo, pensamiento positivo, expresividad emocional, la evitación y la alexitimia. Al realizar el análisis por cluster, estos factores se agruparon en cuatro perfiles psicológicos: funcional (39%), alexitimia (27%), autosuficientes (23%) y disfuncional (11%). Independientemente del perfil psicológico, el nivel de fatiga fue sustancialmente mayor en los pacientes que en la población general. Los pacientes con una disfunción o un perfil alexitímico reportaron más fatiga que aquellos con un perfil autosuficiente<sup>(1)</sup>. NE: 4

Yoshikawa y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar la prevalencia y el impacto de SS en los pacientes en una clínica de función cognitiva. Se reclutaron pacientes con disfunción cognitiva, desde 2007 a 2010. Además de los exámenes de demencia, se midieron los niveles de anticuerpos anti-SSA y SSB de los pacientes. Se añadieron

la prueba de Schirmer y/o una biopsia de labio si se consideraba necesario. El diagnóstico de SSp se basó en los criterios clasificatorios Americano-Europeos. De los 276 casos que completaron los exámenes, 265 (97 varones y 168 mujeres, edad media: 77,9, puntuación mini-mental state examination -MMSE- mediana: 23) no demostraron deterioro cognitivo. Dieciséis pacientes (6,3%) y siete pacientes (2,7%) fueron positivos para anticuerpos SS-B y anti-SS-A, respectivamente. 20 pacientes (7,5%) fueron diagnosticados con SSp (edad media: 77,2 años de edad, MMSE mediana: 21). Siete de estos pacientes habían sido diagnosticados con deterioro cognitivo mínimo, y 13 con demencia. Todos tenían hipoperfusión focal asimétrica en el SPECT, y 18 tenían lesiones subcorticales en la RM. Doce fueron tratados por demencia (tiempo medio: 2,1 años), y su MMSE mejoró significativamente (mediana MMSE: 26,  $p < 0,01$ ), mientras que el MMSE de los sujetos sin diagnóstico de SS empeoró ( $n = 126$ , mediana: 22)<sup>(2)</sup>. NE: 4

Harboe y colaboradores publicaron, en 2009, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo comparar la prevalencia y el patrón de los síndromes neuropsiquiátricos (NP) observados en el lupus eritematoso sistémico (LES) con aquellos observados en pacientes con SSp utilizando los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para los 19 síndromes NP de LES. Se incluyeron 68 pacientes con LES ((media de edad de 43,8 (+/-13,6) años)) y 72 con SSp ((edad 57,8 (+/-13,0) años)). Especialistas en medicina interna, neurología y neuropsicología realizaron exámenes estandarizados. En todos los pacientes se realizaron imágenes por resonancia magnética cerebral y estudios neurofisiológicos. Se observaron similar prevalencia en LES y SSp de cefalea (87% vs. 78%,  $p = 0,17$ ), disfunción cognitiva (46% vs. 50%,  $p = 0,27$ ), trastornos del humor (26% vs. 33%,  $p = 0,38$ ), trastornos de ansiedad (12% frente al 4%,  $p = 0,1$ ), neuropatía craneal (1% frente al 4%,  $p = 0,34$ ) y trastornos convulsivos (7% vs. 3%,  $p = 0,21$ ). La enfermedad cerebrovascular fue más frecuente en LES que en SSp (12% frente al 3%,  $p = 0,049$ ); pero la mononeuropatía (0% frente al 8%,  $p = 0,02$ ) y la polineuropatía (18% vs. 56%,  $p < 0,01$ ) fueron menos comunes en LES que en SSp.<sup>(3)</sup> NE: 4

## Pregunta 2- ¿El compromiso neurocognitivo en SSp es subclínico?

### Búsqueda:

((“Neurobehavioral Manifestations”[Mesh] OR “Memory Disorders”[Mesh] OR “Executive Function”[Mesh] OR “psychology”[Subheading] OR “Dyslexia”[Mesh] OR “Conscience”[Mesh] OR “Concept Formation”[Mesh] OR “Apraxias”[Mesh] OR “Aphasia”[Mesh]) AND (“Sjogren’s Syndrome”[Mesh] AND subclinical [All Fields]))

Resultado de búsqueda: 2

Le Guern y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar el compromiso subclínico del sistema nervioso central (SNC) en el SSp, mediante la comparación de resonancia magnética de cerebro, pruebas neuropsicológicas y tomografía de cerebro con emisión de fotón simple ((99m) Tc-ECD (SPECT)) de los pacientes con SSp con controles emparejados. Se investigaron de forma prospectiva diez mujeres (<55 años) con SSp definido por criterios Americano-Europeos, sin antecedentes de afectación neurológica, y se compararon con diez controles emparejados por edad y sexo. En todos los sujetos se realizó resonancia magnética de cerebro, pruebas neuropsicológicas, incluyendo la evaluación general y el estudio de la función cognitiva focal, y (99m) Tc-ECD (SPECT) cerebral. Las anomalías en SPECT (99m) Tc-ECD cerebrales fueron significativamente más frecuentes en pacientes con SSp (10/10) que en los controles (2/10;  $p < 0,05$ ). También fueron significativamente más común, en pacientes con SSp (8/10), las disfunciones cognitivas, expresadas principalmente como trastornos ejecutivos y visoespaciales, que en los controles (0/10;  $p < 0,01$ ). Notablemente, entre los grupos, las comparaciones mostraron una buena correlación entre la evaluación neuropsicológica y anomalías cerebrales en la (99m) Tc-ECD (SPECT) en pacientes con SSp ( $r = 0,49$ ). Las anomalías en resonancia magnética en pacientes y controles no difirieron significativamente<sup>(4)</sup>. NE: 4

Hietaharju y colaboradores publicaron, en 1990, una serie de casos en la que describieron las manifestaciones centrales y periféricas del sistema nervioso en 48 pacientes con SS; 56% de los pacientes tenía alteraciones neurológicas. Las manifestaciones más frecuentes fueron neuropatías por atrapamiento (19%) y la polineuropatía (15%). Las pruebas electrofisiológicas mostraron compromiso del sistema nervioso subclínico en el SS: la electroencefalografía (EEG) fue anormal en el 48%, y los potenciales evocados visuales (VEP) en el 12% de los pacientes evaluados. Para encontrar posibles anomalías neuropsiquiátricas se aplicó el Inventario de Personalidad Multifásico de Minnesota, y en 33/43 pacientes se encontró que tenían síntomas psiquiátricos. Los más frecuentes fueron síntomas depresivos. En el 44% de los pacientes

hubo evidencia adicional de compromiso extraglandular o trastornos autoinmunes. Ninguna correlación se pudo encontrar entre los grupos de pacientes con o sin trastornos neurológicos en relación con la ocurrencia simultánea de trastornos asociados<sup>(5)</sup>. NE: 4

## Pregunta 3- ¿Cómo se realiza la evaluación de compromiso neurocognitivo en SSp?

### Búsqueda:

((“Sjogren’s Syndrome”[Mesh]) AND (cognitive symptoms inventory (CSI) OR beck depression OR minimental test (mmse) OR trail-making test a OR digit span OR rey auditory-verbal learning test OR wms-iii OR semantic and phonological vf tests OR clock s test OR trail-making test b OR rey osterrieth complex figure))

Resultado de búsqueda: 2

Rodrigues y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo investigar el déficit cognitivo en pacientes con SSp. Se incluyeron 18 pacientes con SSp, con edades comprendidas entre los 25 y los 61 años, que fueron sometidos a una batería neuropsicológica breve y se compararon con 18 pacientes con esclerosis múltiple y 18 controles sanos. Se observó que tanto los pacientes con SSp como los pacientes con esclerosis múltiple tuvieron un rendimiento significativamente peor que el grupo control en el test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey 3. Ambos grupos de pacientes mostraron niveles significativamente más elevados de depresión en el Inventario de Depresión de Beck (BDI); ( $p = 0,003$ ). El análisis de los datos del test Trail Making B-A reveló una diferencia significativa entre los grupos de pacientes y el grupo control sano ( $p = 0,023$ ). Al ajustar el análisis utilizando el BDI como covariable, los resultados no se modificaron<sup>(6)</sup>. NE: 4

Martinez y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio de cohorte que tuvo como objetivo determinar la progresión de la disfunción cognitiva en el SSp. Doce sujetos con SSp se compararon con diez sujetos con migraña y diez controles sanos con pruebas neuropsicológicas, de estado de ánimo y de fatiga, en el momento basal y ocho años más tarde. Durante el seguimiento, los sujetos SSp tuvieron un rendimiento inferior al de los sujetos con migraña en el Ensayo de Performance Continua (CPT), pero no difirieron en otras tareas. Comparado con los controles, los dos grupos de pacientes obtuvieron puntuaciones más bajas en el tiempo de reacción simple, los pacientes con SSp obtuvieron puntuaciones más bajas en el “Wisconsin Card Sorting Test” (WCST) y los pacientes con migraña mostraron un rendimiento inferior al de los controles en la prueba de orientación temporal “JOLO” (Benton’s Judgment of Line Orientation Test). Tanto los pacientes con SSp, como el grupo con migraña, no mostraron diferencias significativas en los cambios cognitivos con el tiempo, excepto que los sujetos con migraña mejoraron

la fluidez verbal. En comparación con el momento basal, tanto SSp como los pacientes con migraña tuvieron menor rendimiento en el tiempo de reacción simple, en la prueba "Trail Making Test" (TMT) parte B, en el test de Stroop y en el test "JOLO". Sin embargo, mostraron puntuaciones más altas en la memoria verbal y visual, en el WCST y en la prueba CPT. Los pacientes con SSp mostraron también niveles más altos de depresión y fatiga que los otros dos grupos, con cambios no significativos en el tiempo <sup>(7)</sup>. NE: 3

#### **Pregunta 4- ¿Cuál es el tratamiento del compromiso neurocognitivo en SSp?**

##### **Búsqueda:**

((("Neurobehavioral Manifestations"[Mesh] OR "Memory Disorders"[Mesh] OR "Executive Function"[Mesh] OR "psychology"[Subheading] OR "Dyslexia"[Mesh] OR "Conscience"[Mesh] OR "Concept Formation"[Mesh] OR "Apraxias"[Mesh] OR "Aphasia"[Mesh]) AND ("Sjogren's Syndrome"[Mesh]) AND (Treatment))

Resultado de búsqueda: 16

Artículos seleccionados: 3

Wong y colaboradores publicaron en 2014 un caso clínico de una mujer de 54 años de edad con diagnóstico de SSp que presentó una historia de 1 año de alucinaciones visuales que requirió su ingreso a una unidad psiquiátrica. Si bien las alucinaciones resolvieron con olanzapina y hidroxicloroquina, recurrieron cuando fueron suspendidas. A pesar de reiniciar olanzapina, sus alucinaciones visuales persistieron. Cuando ella comenzó a recibir una dosis decreciente de prednisolona, todas sus alucinaciones resolvieron. Este informe se suma a la pequeña literatura sobre manifestaciones psiquiátricas del SS y proporciona evidencia de que dosis bajas de corticoesteroides pueden ser un tratamiento eficaz para esta manifestación <sup>(8)</sup>. NE: 4

Hirohata y colaboradores presentaron, en 2005, un reporte de un caso de una mujer de 50 años de edad que inicialmente mostró falta de memoria, y más tarde desarrolló una alteración de la conciencia. Además de presentar una meningoencefalitis aséptica revelada por el examen del líquido cefalorraquídeo y las imágenes de la resonancia magnética, la presencia en el suero de anticuerpos anti-SS-A y anti-SS-B y hallazgos inflamatorios en la biopsia de labio indicaron SSp. La resonancia magnética con (FLAIR) reveló áreas pequeñas bien definidas de alta intensidad de señal en la corteza con compromiso de la sustancia blanca subcortical. La terapia con corticoesteroides dio lugar a una rápida y casi completa resolución de las lesiones corticales con una marcada mejoría de las manifestaciones clínicas. La alteración de la memoria es una manifestación inicial rara en la meningoencefalitis asociada con SSp. Nuestro paciente con SSp mostró lesiones corticales inflamatorias en la resonancia, que fueron revertidas con el tratamiento con corticoesteroides <sup>(9)</sup>. NE: 4

Caselli y colaboradores publicaron, en 1991, el reporte de un caso de una mujer de 56 años con diagnóstico de SSp

serológica y clínicamente documentado y una demencia progresiva desarrollada durante un período de 15 meses. La resonancia magnética y angiografía fueron normales, pero una biopsia cerebral dio a conocer una inflamación linfocítica perivascular en leptomeninges y de vasos de parénquima. El tratamiento con dosis altas de corticoides produjo una rápida y casi completa resolución de la demencia <sup>(10)</sup>. NE: 4

#### **Bibliografía**

1. van Leeuwen N, Bossema ER, Knoop H, Kruize AA, Bootsma H, Bijlsma JW, Geenen R. Psychological profiles in patients with Sjögren's syndrome related to fatigue: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):776-83.
2. Yoshikawa K, Hatate J, Toratani N, Sugiura S, Shimizu Y, Takahashi T, Ito T, Fukunaga R. Prevalence of Sjögren's syndrome with dementia in a memory clinic. *J Neurol Sci*. 2012 Nov 15;322(1-2):217-21.
3. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, Herigstad A, Kvaløy JT, Omdal R. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1541-6.
4. Le Guern V, Belin C, Henegar C, Moroni C, Maillet D, Lacau C, Dumas JL, Vigneron N, Guillemin L. Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in patients with primary Sjogren syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):132-7.
5. Hietaharju A, Yli-Kerttula U, Häkkinen V, Frey H. Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1990 Feb;81(2):144-52.
6. Rodrigues DN, Hora JS, Salgado MC, Paes RA, Vasconcelos CC, Landeira-Fernandez J, Alvarenga RM. A short neuropsychological evaluation of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Jan;72(1):38-43.
7. Martínez S, Cáceres C, Mataró M, Escudero D, Latorre P, Dávalos A. Is there progressive cognitive dysfunction in Sjögren Syndrome? A preliminary study. *Acta Neurol Scand*. 2010 Sep;122(3):182-8.
8. Wong JK, Nortley R, Andrews T, D'Cruz D. Psychiatric manifestations of primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review. *BMJ Case Rep*. 2014 May 23;2014.
9. Hirohata M, Yasukawa Y, Ishida C, Komai K, Yamada M. Reversible cortical lesions in primary Sjögren's syndrome presenting with meningoencephalitis as an initial manifestation. *J Neurol Sci*. 2005 May 15;232(1-2):111-3.
10. Caselli RJ, Scheithauer BW, Bowles CA, Trenerry MR, Meyer FB, Smigielski JS, Rodriguez M. The treatable dementia of Sjögren's syndrome. *Ann Neurol*. 1991 Jul;30(1):98-101.

# Manifestaciones y enfermedades gastrointestinales-hepáticas asociadas al Síndrome de Sjögren primario

M. Paula Girard Bosch, Rodrigo Garcia Salinas, Alfredo Arturi

Hospital Italiano de La Plata

**Pregunta 1-** En pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp), ¿es de utilidad realizar manometría esofágica para evaluar los trastornos de motilidad (aperistalsis, ondas terciarias, disminución de la contractilidad, contracciones no peristálticas) y la presión del esfínter esofágico inferior como posibles causas de disfagia?

## Estrategia de búsqueda:

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(disfagia))  
(tw:(sjogren)) AND (tw:(trastornos de la motilidad esofágica))

Cochrane: Sjogren AND dysphagia

Sjogren AND esophageal motility disorder

Sjogren AND lower esophageal sphincter

PubMed: ((sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren's syndrome) AND (esophageal motility disorder OR esophageal motility disorders) AND (lower esophageal sphincter) AND (dysphagia))

La búsqueda en Cochrane arrojó 7 artículos, se desecharon los 7 por título. La búsqueda en LILACS, 56. Se desecharon 50 artículos por título, 5 por abstract, se incluyó 1 artículo. La búsqueda en PubMed encontró 4, se descartaron 2 por título, se incluyeron 2.

Türy y colaboradores publicaron, en 2005, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar la motilidad esofágica por manometría en pacientes con SSp. Se llevó a cabo manometría esofágica en 40 pacientes con SSp, 15 con artritis reumatoidea (AR), 15 con AR y SS secundario y 21 voluntarios sanos. Diversos parámetros de la motilidad esofágica ((presión del esfínter esofágico inferior (EEI), velocidad y duración de la contracción peristáltica)) se encontraron alterados en pacientes con SSp, los cuales podrían estar relacionados con un aumento de la presión del EEI. No se halló correlación entre trastornos esofágicos y otros factores estudiados (duración de la enfermedad, sintomatología, manifestaciones extraglandulares, marcadores serológicos e histología de biopsia de glándula salival menor) lo cual sugiere que la causa de la disfagia es multifactorial <sup>(1)</sup>. NE: 4

Rosztóczy y colaboradores publicaron, en 2001, un estudio de corte transversal en el que evaluaron por manometría los cambios de la motilidad esofágica en pacientes con SSp. La manometría esofágica se llevó a cabo en 25 pacientes con SSp con manifestaciones sistémicas y en 42 controles. Los pacientes con SSp también completaron un cuestionario de disfagia y se sometieron a mediciones de flujo salival. Como la disminución de la velocidad peristáltica era la anomalía motora más frecuente en los pacientes con SSp (11/25 casos), se dividieron en dos grupos para su posterior análisis: los pacientes con una disminución de la velocidad peristáltica (2,7 cm/s) mostraron una disminución de la presión ( $p < 0,01$ ) y prolongación del tiempo de relajación en el EEI ( $p < 0,05$ ), con mayores tasas de contracciones simultáneas ( $p = 0,05$ ) en el cuerpo esofágico, en comparación con los que tenían una velocidad peristáltica normal. De los parámetros clínicos, la disminución de la velocidad peristáltica en el cuerpo esofágico se asoció con una disminución en la producción de saliva, tanto en estado basal como después de la estimulación. Por otra parte, este grupo de pacientes tenía requerimientos de líquido significativamente mayor para tragar que los que tenían velocidades peristálticas normales ( $p = 0,05$ ). No se hallaron diferencias significativas con parámetros de laboratorio o con manifestaciones sistémicas de la enfermedad <sup>(2)</sup>. NE: 4

Manterola y colaboradores publicaron, en 1994, un estudio observacional que tuvo como objetivo evaluar la función motora esofágica en pacientes con Síndrome de Sjögren (SS) y su relación con el síntoma disfagia. Se estudiaron, mediante manometría esofágica, 20 pacientes con SS. Además contestaron un cuestionario acerca de la existencia de sintomatología esofágica. Se utilizaron 20 individuos como grupo control, ninguno de los cuales refería sintomatología esofágica ni ingería medicamentos que pudiesen influir en la motilidad digestiva. En el estudio de parámetros motores esofágicos se constató un incremento significativo de la presión del EEI y un enlentecimiento de la progresión de las ondas peristálticas tras las degluciones líquidas en pacientes con SS al compararlos con el grupo control. De acuerdo al resultado

de la encuesta, 15 pacientes (75%) presentaban disfagia de mayor o menor intensidad. Al comparar los parámetros de motilidad entre el grupo con y sin disfagia, no se constataron alteraciones ni diferencias significativas entre ellos <sup>(3)</sup>. NE: 4

**Pregunta 2- En pacientes con SSp y sospecha de gastritis crónica atrófica, ¿es de utilidad realizar fibroendoscopia digestiva alta y eventual biopsia para descartar la presencia de alteraciones en la mucosa (gastritis atrófica o infiltrado linfocítico)?**

#### **Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(gastritis atrófica))

Cochrane: Sjogren AND atrophic gastritis

PubMed: ((sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren's syndrome) AND (atrophic gastritis))

Se encontró 1 artículo por Cochrane que se descartó por título. Por LILACS 8, se descartaron 4 por título, el resto por abstract. Por PubMed se encontraron 19, se descartaron 13 por título, 3 por abstract, se incluyeron 3.

Ostuni y colaboradores publicaron, en 1993, una serie de 20 pacientes italianos con SSp y complicaciones gástricas. Se observaron síntomas gástricos en 11 casos (55%) y anormalidades endoscópicas en diez (50%), incluyendo dos casos con úlcera duodenal activa. Sólo dos pacientes (10%) mostraron moderada gastritis atrófica crónica (GAC), mientras que la mayoría (85%) tenían gastritis superficial (GS). No se encontró correlación entre la endoscopia, histología y síntomas gástricos. Los niveles en suero de pepsinógeno (PGI) fueron significativamente mayores ( $p < 0,01$ ) y las concentraciones de PGI en el fondo del estómago fueron significativamente menores ( $p < 0,05$ ) en los pacientes con SSp que en un grupo control de sujetos con dispepsia. Los niveles de gastrina antral y en suero fueron elevados en tres casos con SSp (15%) que incluye los dos con GAC, aunque los niveles medios no fueron diferentes de los controles. Se detectaron anticuerpos frente a células parietales gástricas (PCA) en dos casos (10%), de los cuales uno presentaba GAC <sup>(4)</sup>. NE: 4

Pokorny y colaboradores publicaron, en 1991, un estudio de corte transversal en el que realizaron examen histológico de la mucosa gástrica de 44 pacientes con SSp con compromiso extraglandular y en un grupo control. Las muestras de biopsia se tomaron de tres regiones separadas: el antro, el corpus, y la zona de transición entre el antro y el cuerpo. La frecuencia de GAC fue considerablemente mayor en los pacientes con SSp que en los controles. En los pacientes jóvenes, las lesiones atróficas fueron más comunes tanto en el antro y en el corpus que en el grupo control. En

pacientes de mediana edad sólo el antro, y en los ancianos sólo el corpus, se vieron afectados con más frecuencia que en los controles. Los tres tipos de gastritis atrófica fueron observados en los pacientes con SSp. La disminución de la secreción de ácido gástrico principalmente se asoció a gastritis atrófica de los tipos A y AB, mientras que la hipergastrinemia se observó casi exclusivamente en la gastritis de tipo A <sup>(5)</sup>. NE: 4

Collin y colaboradores publicaron, en 1997, un estudio de corte transversal que evaluó la aparición de gastritis de acuerdo con la clasificación de Sydney en pacientes con SSp. Treinta y dos pacientes consecutivos (27 mujeres y cinco hombres) con SSp y 64 sujetos control con dispepsia se sometieron a gastroscopia y toma de biopsia de la mucosa del antro y cuerpo gástricos. La gastritis atrófica del cuerpo se encontró con mayor frecuencia en los sujetos control, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Ninguno de los sujetos tenía una atrofia severa (grado 3). Se encontró inflamación de la mucosa gástrica, ya sea en el corpus o antro, en 85% de los pacientes con SSp y en el 61% de los sujetos control ( $p = 0,02$ ). El *Helicobacter pylori* estaba presente en el 31% del SSp y en el 39% de los controles, sin diferencias significativas entre los grupos <sup>(6)</sup>. NE: 4

**Pregunta 3- En pacientes con SSp, ¿es de utilidad controlar los niveles de pepsinógeno y gastrina séricos para descartar gastritis corporal atrófica crónica?**

#### **Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(gastritis atrófica)) (tw:(sjogren)) AND (tw:(pepsinogeno)) AND (tw:(gastrina))

Cochrane: Sjogren AND atrophic gastritis

Sjogren AND pepsinogen

Sjogren AND gastrin

PubMed: ((sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren's syndrome) AND (atrophic gastritis))

((sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren's syndrome) AND (atrophic gastritis) AND (gastrin) AND (pepsinogen))

En la búsqueda en Cochrane se encontró 1 artículo que fue descartado por título. Por LILACS se encontraron 10, se descartaron 4 por título y el resto por abstract. Por PubMed se encontraron 19, se descartaron 13 por título, 4 por abstract, se seleccionaron 2.

Los artículos seleccionados, ya fueron descriptos en preguntas previas. Se destacan los siguientes datos:

En la publicación de Otsuni y colaboradores, los niveles séricos de PG I fueron mayores ( $p < 0,01$ ) y las

concentraciones de PG I en el fondo del estómago fueron menores ( $p < 0,05$ ) en los pacientes con SSp que en un grupo control de sujetos con dispepsia. Los niveles séricos y antrales de gastrina fueron elevados en tres casos con SSp (15%), incluyendo los dos con GAC, aunque los niveles medios no fueron diferentes de los controles. El SSp se asoció a menudo con la presencia de GS y altos niveles séricos de PG I <sup>(4)</sup>. NE: 4

En la publicación de Pokorny y colaboradores, los tres tipos de GAC se observaron en pacientes con SSp. La disminución de la secreción ácida gástrica se asoció principalmente con los tipos A y AB, mientras que la hipergastrinemia se produjo casi exclusivamente en la gastritis de tipo A <sup>(5)</sup>. NE: 4

**Pregunta 4- En pacientes con SSp, ¿es de utilidad controlar los niveles de vitamina B 12 séricos y la presencia de anticuerpos anticélulas parietales y antifacto intrínseco para descartar gastritis corporal atrófica crónica?**

#### **Estrategia de búsqueda:**

LILACS:

(tw:(sjogren)) AND (tw:(vitamina b12)) AND (tw:(factor intrínseco)) AND (tw:(células parietales))

(tw:(sjogren)) AND (tw:(vitamina b12))

(tw:(sjogren)) AND (tw:(células parietales))

(tw:(sjogren)) AND (tw:(factor intrínseco))

Cochrane: Sjogren AND vitamin b12 AND intrinsic factor AND gastric parietal cells

PubMed: ((sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren's syndrome) AND atrophic gastritis) AND (vitamin b12) AND (intrinsic factor) AND ((gastric parietal cell OR gastric parietal cells))

(vitamin b12) AND (sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome

sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome) AND (intrinsic factor

(sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome) AND (parietal cell OR parietal cells))

En la búsqueda por Cochrane no se encontraron artículos; por LILACS se encontraron 21 que se descartaron por título. De los 58 artículos encontrados por PubMed se seleccionó 1.

En el artículo de Ostuni y colaboradores, descripto previamente, se detectaron anticuerpos contra las células parietales gástricas (PCA) en dos casos (10%) de los cuales uno presentaba gastritis atrófica <sup>(4)</sup>. NE: 4

**Pregunta 5- En pacientes con SSp, ¿debemos solicitar autoanticuerpos específicos y dosaje de IgA para**

**descartar enfermedad celíaca subclínica asociada?**

#### **Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(enfermedad celíaca))

Cochrane: Sjogren AND celiac disease

PubMed: ((sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren's syndrome) AND (celiac disease))

Se encontraron por Cochrane 3 artículos que se descartaron por título. Por LILACS, 67, se descartaron 63 por título, se incluyeron 4. Por PubMed se encontraron 110 artículos, se descartaron 104 por título, 2 por abstract, se seleccionaron 4.

Luft y colaboradores publicaron, en 2003, un estudio de corte transversal en el que se evaluó la prevalencia de anticuerpos transglutaminasa IgA tisular (anti-tTG) por ELISA en una cohorte de pacientes con SSp y otras enfermedades reumatológicas sistémicas. Se estudió el suero de 50 pacientes con SSp, 50 con lupus eritematoso sistémico (LES), 50 con artritis reumatoidea (AR), 30 con esclerosis sistémica (SSc) y 50 controles sanos. También se incluyó un grupo de 40 pacientes con enfermedad celíaca (EC) confirmada por biopsia. Seis de los 50 (12%) pacientes con SSp presentaban anti-tTG comparado con dos (4%) de los sueros normales, tres (6%) con LES, dos (7%) con SSc y uno con (2%) AR. Al comparar con el grupo de pacientes con EC confirmada, 33 (83%) presentaban anti-tTG. Cinco de los seis pacientes con SSp y anti-tTG positivos presentaban síntomas, signos, o biopsia compatible con EC <sup>(7)</sup>. NE: 4

Frente a la hipótesis de que los pacientes con SSp presentan EC concomitante más frecuentemente que en la población sana (con predominio de la forma latente), Szodoray y colaboradores publicaron, en 2004, un estudio de corte transversal, en el que se evaluaron 111 pacientes húngaros con diagnóstico de SSp observando que la frecuencia de EC en la población con SSp fue significativamente mayor que en la población europea sin SSp (4,5:100 vs. 4,5-5,5:1000). Los hallazgos de laboratorio en estos pacientes mostraron significativamente más altas tasas de eritrosedimentación y niveles de IgG, IgA, IgM <sup>(8)</sup>. NE: 4

Ilтанen y colaboradores publicaron, en 1999, un estudio de corte transversal en el que evaluaron la presencia de EC e inflamación de la mucosa del intestino delgado en pacientes con SSp. Un total de 34 pacientes con SSp y 28 controles fueron sometidos a biopsia de intestino delgado, se evaluaron: morfología de las vellosidades, linfocitos intraepiteliales del yeyuno, HLA-DR, DQA y DQB y anticuerpos antigliadina y antiendomiso en suero. En cinco (14,7%) de 34 pacientes con SSp se encontró EC. La densidad de las células T yeyunales intraepiteliales se



encontró incrementada en todos los pacientes celíacos y en cuatro pacientes no celíacos. Todos los pacientes celíacos, el 69% de no celíacos con SSp y el 11% de los sujetos control mostraron un aumento en la expresión de HLA-DR ( $p < 0,01$ ). HLA DQ2 estaba presente en 19 (56%) pacientes con SSp, incluyendo los cinco pacientes celíacos<sup>(9)</sup>. NE: 4

**Pregunta 6- En pacientes con SSp, ¿debemos descartar por endoscopia y biopsia enfermedad inflamatoria intestinal subclínica asociada?**

**Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(enfermedad inflamatoria intestinal))

Cochrane: Sjogren AND inflammatory bowel disease

PubMed: ((sjogren OR sjogren syndrome OR sjogren s syndrome OR sjogren's syndrome) AND (inflammatory bowel disease OR inflammatory bowel diseases))

En la búsqueda bibliográfica por Cochrane se encontraron 12 artículos, se descartaron 9 por título y 1 por abstract; se seleccionaron 2. En la búsqueda por LILACS se encontró sólo 1 que se descartó por abstract. En la búsqueda por PubMed se encontraron 58, se descartaron por título 57, se incluyó 1.

Palm y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio de corte transversal en el que evaluaron la prevalencia de SSp, la producción de saliva y lágrimas, y de síntomas sicca en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se evaluaron 521 pacientes con EII y un grupo control formado por 68 sujetos sanos. SSp fue diagnosticada de acuerdo con los criterios europeos propuestos por el Grupo de Consenso Americano-Europeo y los criterios Europeos. Observaron que tanto el SSp, los síntomas sicca, la producción de saliva y lágrimas no presentaban mayor prevalencia en los pacientes con EII en comparación con los controles, lo que indica una falta de asociación entre el SSp y la EII<sup>(10)</sup>. NE: 4

**Pregunta 7- Los pacientes con SSp y crioglobulinemia asociada, ¿requieren controles más estrictos para descartar compromiso intestinal vasculítico?**

**Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(crioglobulinemia)) AND (tw:(vasculitis))

Cochrane: Sjogren AND cryoglobulinemia AND vasculitis

PubMed: ((sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (cryoglobulinemia) AND (vasculitis))

La búsqueda en Cochrane encontró 1 artículo que se descartó por título. La búsqueda de LILACS, 51 que se

descartaron también por título. La búsqueda por PubMed encontró 112, se descartaron por título 109, por abstract 1, se descartaron 2 por texto completo. No se seleccionó ningún artículo.

**Pregunta 8- En pacientes con SSp, ¿es de utilidad solicitar enzimas pancreáticas séricas para el monitoreo de la función pancreática exocrina?**

**Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(insuficiencia pancreatica exocrina))

Cochrane: Sjogren AND exocrine pancreatic insufficiency

PubMed: ((sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (exocrine pancreatic insufficiency))

No se encontraron artículos por Cochrane. Por LILACS se encontraron 6, 3 se descartaron por título, 1 por abstract, se seleccionaron 2. Por PubMed se encontraron 9, se descartaron por título 4, por abstract 2, se seleccionó un artículo.

Afzelius y colaboradores, en una serie de casos publicada en 2010 examinaron la morfología, las funciones endocrina y exocrina del páncreas en 12 pacientes con SSp incluidos de manera consecutiva, sin enfermedad pancreática conocida. Se utilizaron: colangiopancreatografía por resonancia magnética estimulada por secretina (CPRM), prueba de Lundh, prueba de tolerancia oral a la glucosa y toma de muestras de sangre. El 25% de los pacientes tenían cambios morfológicos del páncreas y dos pacientes tuvieron cambios similares a pancreatitis crónica. Cuatro pacientes presentaban función exocrina del páncreas reducida, ya sea por reducción significativa de amilasa y/o lipasa en el jugo pancreático<sup>(11)</sup>. NE: 4

**Pregunta 9- En pacientes con SSp, ¿es de utilidad la colangeopancreatografía por resonancia magnética estimulada con secretina para descartar insuficiencia pancreática exocrina y pancreatitis crónica?**

**Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(pancreatitis cronica))

Cochrane: Sjogren AND chronic pancreatitis

PubMed: ((sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (chronic pancreatitis))

En la búsqueda para pancreatitis crónica no se encontraron artículos por Cochrane. Por LILACS se hallaron 6, se descartaron por título 3, por abstract 1, se incluyeron 2 para el análisis. Por PubMed se encontraron 9, se descartaron por título 4, por abstract 2, se incluyeron 3.

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(insuficiencia pancreatica exocrina))

PubMed: ((sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (exocrine pancreatic insufficiency))

En la búsqueda para insuficiencia pancreática exocrina se encontró 1 artículo por Cochrane que se descartó por título. Por LILACS se encontraron 47 que fueron descartados por título. Por PubMed, de 86 se descartaron por título 83, por abstract 2, se seleccionó 1 para su análisis.

En el estudio descripto previamente de Afzelius y colaboradores, al estudiar a 12 pacientes con SSp, se encontró que el 25% presentaba anomalías en la morfología pancreática por colangiografía magnética, y dos pacientes con cambios semejantes a los descritos en casos de pancreatitis crónica. El 80% de los pacientes presentaron función exocrina normal y el 100% llenado duodenal normal<sup>(11)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 10- En pacientes con SSp y afección pancreática, ¿cuál es el tratamiento de primera línea?**

##### **Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(insuficiencia pancreatica exocrina)) AND (tw:(tratamiento))  
(tw:(sjogren)) AND (tw:(pancreatitis cronica)) AND (tw:(tratamiento))

Cochrane: Sjogren AND chronic pancreatitis AND treatment  
Sjogren AND exocrine pancreatic insufficiency AND treatment

PubMed:((sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (chronic pancreatitis) AND (treatment sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (exocrine pancreatic insufficiency) AND (treatment))

No se encontraron artículos por Cochrane; por LILACS se encontraron 4, se descartaron 3 por título y 1 por abstract. Por PubMed se encontraron 33, se descartaron 32 por título y 1 por abstract. Ningún artículo arrojó resultados que respondan a la pregunta pico.

#### **Pregunta 11- En pacientes con SSp, ¿es de utilidad monitorear los niveles séricos de fosfatasa alcalina para evaluar la asociación con cirrosis biliar primaria?**

##### **Estrategia de búsqueda:**

LILACS:(tw:(sjogren)) AND (tw:(cirrosis biliar primaria))  
Cochrane: Sjogren AND primary biliary cirrhosis  
PubMed: ((sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (primary biliary cirrhosis))

Se encontraron 11 artículos por Cochrane que se descartaron por título. Por LILACS se encontraron 206, se descartaron 196 por título, 5 por abstract y se seleccionó 1. Por PubMed se encontraron 386 artículos, se descartaron

365 por título y 16 por abstract. Se seleccionaron 2 artículos.

Hatzis y colaboradores publicaron, en 2008, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de cirrosis biliar primaria (CBP) en pacientes con SSp. Se evaluaron 410 pacientes con SSp, encontrándose una bioquímica compatible con colestasis en 36 de ellos (8,8%). Veintiuno de los 36 pacientes (5,1%) presentaron anticuerpos antimitocondriales positivos (AMA); a diez de ellos y a siete de los 15 pacientes AMA negativos, se les realizó biopsia de hígado. El resultado de la anatomía patológica fue compatible con CBP en todos, menos un caso (AMA negativo). En la mayoría se encontró un estadio 1<sup>(12)</sup>. NE: 4

Skoupoli y colaboradores publicaron, en 1994, un estudio de corte transversal que incluyó 300 pacientes con SSp, en quienes se investigó la frecuencia de compromiso hepático. En 7% de los pacientes se observó compromiso subclínico, con elevación de enzimas hepáticas. En 6,6% se detectaron AMA positivos por inmunofluorescencia, 92% de los cuales presentaron biopsia compatible con estadio 1 de CBP<sup>(13)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 12- En pacientes con SSp, ¿es de utilidad monitorear la presencia de AMA para descartar cirrosis biliar primaria?**

##### **Estrategia de búsqueda:**

LILACS:(tw:(sjogren)) AND (tw:(cirrosis biliar primaria))  
Cochrane: Sjogren AND primary biliary cirrhosis  
PubMed: ((sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (primary biliary cirrhosis))

Se encontraron 11 artículos por Cochrane que se descartaron por título. 206 por LILACS, de los cuales 196 se descartaron por título y cinco por abstract. Se encontraron 386 por PubMed, se descartaron 365 por título y 16 por abstract. Se seleccionaron 3.

Tanto el estudio de Hatzis y colaboradores<sup>(12)</sup> como el de Skoupoli y colaboradores<sup>(13)</sup> fueron descriptos previamente. NE: 4

Csepregi y colaboradores publicaron, en 2002, un estudio de cohorte que tuvo como objetivo evaluar la utilidad de los anticuerpos AMA y antimúsculo liso (ASMA) en predecir el desarrollo de enfermedad hepática autoinmune en pacientes con SSp. Se incluyeron 180 pacientes, sin antecedentes de compromiso hepático, en quienes se realizó el dosaje de ambos anticuerpos y se los siguió durante cinco años. Nueve (5%) pacientes presentaron hepatopatía de causa autoinmune (cinco CBP, dos hepatitis autoinmune tipo 1, uno superposición de hepatitis autoinmune y hepatitis C y otro diagnosticado como una colangiopatía autoinmune). En tres pacientes

se encontraron AMA positivos en el momento basal y dos de ellos desarrollaron CBP, mientras que el tercero (en el cual no se realizó biopsia) permaneció asintomático en los cinco años de seguimiento. Veintisiete pacientes (39%) presentaron ASMA positivos, la mayoría en títulos de 1:80, sólo tres en títulos igual o mayor a 1:160 y estos últimos fueron los que se encontraron asociados al desarrollo de hepatitis autoinmune<sup>(14)</sup>. NE: 3

**Pregunta 13- En pacientes con SSp, ¿es de utilidad monitorear la presencia de ASMA para descartar la asociación con hepatitis autoinmune?**

#### **Estrategia de búsqueda:**

LILACS: (tw:(sjogren)) AND (tw:(hepatitis autoinmune))  
Cochrane: Sjogren AND autoimmune hepatitis  
PubMed: ((sjogren OR sjogren s syndrome OR sjogren syndrome) AND (autoimmune hepatitis))

En la búsqueda por Cochrane se encontraron 14 artículos que fueron todos descartados por título. Por LILACS se encontraron 78; se descartaron 74 por título y 3 por abstract. Por PubMed se encontraron 290, se descartaron 278 por título, 10 por abstract, se seleccionó 1 artículo.

El artículo seleccionado es el de Csepregi y colaboradores, descripto previamente<sup>(14)</sup>. NE: 3

#### **Bibliografía**

1. Türk T, Pirildar T, Tunc E, Bor S, Doğanavsargil E. Manometric assessment of esophageal motility in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2005 May;25(4):246-9.
2. Rosztóczy A, Kovács L, Wittmann T, Lonovics J, Pokorny G. Manometric assessment of impaired esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Mar-Apr;19(2):147-52.
3. Manterola Delgado C, Grande L, Toledo Pimentel V, Ros E, Barroso MS. Esophageal motility in Sjögren's syndrome. *Cuad. Cir.* 1994;8(1):11-5.
4. Ostuni PA, Germana B, Di Mario F, Ruge M, Plebani M, et al. Gastric involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(1):21-5.
5. Pokorny G; Karácsony G; Lonovics J; Hudák J; Németh J; Varró V. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991;50(2):97-100.
6. Collin P, Karvonen AL, Korpela M, Laippala P, Helin H. Gastritis classified in accordance with the Sydney system in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Feb;32(2):108-11.
7. Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EK, Fritzler MJ. Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjögren's syndrome and related rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2003 Dec;30 (12):2613-9.
8. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren's syndrome—a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int.* 2004 Sep;24(5):278-82.
9. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999 Apr;94 (4):1042-6.
10. Palm Ø, Moum B, Gran JT. Estimation of Sjögren's syndrome among IBD patients. A six year post-diagnostic prevalence study. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31(3):140-5.
11. Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Møller S, Schiødt M. Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Jun;45(6):752-8.
12. Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, Delladetsima I, Barbatis C, et al. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2008 Oct; 35(10):2012-6.
13. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1994 Aug;33(8):745-8.
14. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 years follow-up. *Scand J Immunol.* 2002 Dec; 56(6):623-9.

# Síndrome de Sjögren primario y compromiso renal

Mirtha Sabelli, Valeria Scaglioni, Enrique Soriano

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

**Pregunta 1- En los pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp) y acidosis tubular (ATR) distal, ¿es necesario realizar biopsia renal para el diagnóstico?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((primary sjogren syndrome) AND (renal tubular acidosis) AND (renal biopsy) AND (diagnosis))

**Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 41 artículos, LILACS: 23, Cochrane: 0

Total: 64

Artículos duplicados: 22

Total: 42

Excluidos: 38

Total: 5

Ren y colaboradores publicaron, en 2008, una serie de casos que tuvo como objetivo identificar las características clínicas, alteraciones en la anatomía patológica y evolución de los pacientes con SSp. Se incluyeron todos los pacientes con SSp y compromiso renal que fueron admitidos en el Hospital Ruijin desde abril de 1993 a diciembre de 2006. Se analizaron retrospectivamente todos los datos de las características clínicas y cambios patológicos, habiéndose realizado biopsia renal en 41 pacientes. Este estudio incluyó 130 pacientes con SSp: 122 mujeres y ocho hombres. Las edades oscilaron entre 16 y 68 años (media 44,1, +-11,52). Noventa y cinco pacientes (73,1%) desarrollaron ATR (acidosis tubular renal) de los cuales 91 tuvieron ATR distal. Nueve pacientes presentaron parálisis hipopotasémica. Cuatro pacientes desarrollaron síndrome de Fanconi y tres diabetes insípida nefrogénica. Veintisiete de los 130 pacientes (20,8%) desarrollaron proteinuria tubular y 18/130 (13,8%) presentaron compromiso glomerular, 35 (27,7%) desarrollaron insuficiencia renal (creatininemia >115 micromol/l). La mayoría (70,8%) presentó aumento de los niveles de IgG en el suero. La incidencia de nefritis intersticial (NI) crónica en la biopsia fue de 80,5%. La inmunofluorescencia fue negativa en la mayoría de los casos. Noventa y seis pacientes fueron tratados con corticoides o inmunosupresores de los cuales 18 recuperaron la función renal<sup>(1)</sup>. NE: 4.

Bridoux y colaboradores publicaron, en 2004, una serie de dos casos en la que se describieron los hallazgos clínico-patológicos en la disfunción tubular proximal en pacientes con SSp. El cuadro clínico de ambos pacientes se caracterizó por xerostomía, xeroftalmía, extenso infiltrado linfocítico en la biopsia de glándula salival, pruebas positivas para anticuerpos anti-SSA/SSB y anticuerpos antinucleares, insuficiencia renal con proteinuria, hematuria microscópica y ATR tipo 1. Estudios posteriores revelaron que un paciente padecía de ATR proximal (tipo 2). Ninguno de estos pacientes tuvo proteinuria de Bence Jones o gammapatía monoclonal. La biopsia renal demostró tubulitis proximal focal asociada a diferenciación y atrofia de células tubulares proximales y NI difusa con fibrosis. No se observaron depósitos glomerulares o peritubulares considerables de inmunoglobulina de cadena ligera ni pesada. Estos resultados demuestran que la disfunción tubular difusa, distal y proximal, puede ocurrir en pacientes con SSp y NI, y que la infiltración linfocítica de las células tubulares proximales probablemente está implicada en la patogenia del síndrome de Fanconi en el SSp<sup>(2)</sup>. NE: 4

Bossini y colaboradores publicaron, en 2001, una serie de casos para estudiar la prevalencia y naturaleza del compromiso renal en pacientes con SSp. Se incluyeron 60 pacientes italianos con SSp, diagnosticado según los criterios de clasificación europeos. En todos los pacientes se realizaron los siguientes exámenes: electrolitos y creatinina en suero y en orina de 24 h, pH venoso con bicarbonato, análisis de orina, cultivo de orina, osmolaridad urinaria y pH urinario. En los pacientes que presentaron una osmolaridad en la primera orina de la mañana por debajo de los valores de referencia ajustados para la edad, se realizó una prueba de privación de agua. Se efectuó, además, una prueba de carga oral con cloruro de amonio a los pacientes con pH urinario por encima de 5,5 en las muestras de la mañana. Se practicó biopsia renal a los pacientes que tuvieron alteración de la función. Dieciséis pacientes (27%) tuvieron evidencia de laboratorio de disfunción tubular y glomerular. Un grado variable de disminución del clearance de creatinina fue encontrado en ocho pacientes (13%); acidosis tubular distal en tres (5%); hipokalemia en cuatro

(7%); y proteinuria patológica en 12 (20%). La capacidad de concentrar la orina fue defectuosa en diez pacientes. Sólo cuatro pacientes presentaron manifestaciones clínicas, incluyendo cuadriparesia hipokalémica (uno), síndrome nefrótico (dos), litiasis renal con cólicos recurrentes con dolor en el flanco y hematuria (uno). En dos pacientes el compromiso renal precedió el inicio del síndrome sicca. Las biopsias renales de nueve pacientes demostraron nefritis tubulointersticial en seis y enfermedad glomerular en tres. Los pacientes con afectación renal tuvieron una duración de la enfermedad significativamente más corta en comparación con los pacientes sin anomalías renales<sup>(3)</sup>. NE: 4

Maripuri y colaboradores publicaron, en 2009, una serie de casos cuyo objetivo fue reportar los hallazgos clínicos y los resultados de las biopsias renales en pacientes con SSp y compromiso de la función renal. Se les practicó biopsia renal a 24 pacientes de los 7276 con SSp a lo largo de 40 años. Todos los casos fueron revisados por un patólogo renal, nefrólogo y reumatólogo. Se presentaron los hallazgos de laboratorio, anatomía patológica, tratamiento inicial y la respuesta terapéutica. Diecisiete de 24 pacientes (71%) tuvieron nefritis tubulointersticial aguda o crónica como lesión primaria, siendo la forma crónica la más frecuente (11 de 17; 65%). Dos tuvieron glomerulonefritis (GN) crioglobulinémica, dos glomerulosclerosis focal y segmentaria. Veinte pacientes (83%) fueron tratados inicialmente con corticoides. Además, tres recibieron rituximab durante el seguimiento. Dieciséis fueron seguidos después de la biopsia por más de 12 meses (media de 76 meses; rango 17 a 192), y 14 de 16 mantuvieron la mejoría de la función renal a través del seguimiento. De los siete pacientes que presentaron insuficiencia renal crónica estadio IV, ninguno progresó a etapa V con el tratamiento<sup>(4)</sup>. NE: 4

Goules y colaboradores publicaron, en el año 2000, una amplia serie de casos en la que evaluaron la frecuencia y significado de la NI y la GN. Se incluyeron 471 pacientes con SSp que fueron seguidos durante una media de diez años. Veinte pacientes (4,2%) desarrollaron enfermedad renal. A 18 pacientes se les realizó biopsia renal percutánea; dos pacientes se negaron. Diez pacientes tuvieron NI, ocho pacientes GN y dos pacientes presentaron ambas entidades combinadas. La histología glomerular mostró cambios compatibles con GN membranoproliferativa en cinco pacientes y mesangial proliferativa en cuatro. Los pacientes con NI fueron más jóvenes al inicio de la enfermedad en comparación con los pacientes con GN (36,8 en comparación con 46,0 años,  $p=0,06$ ). Los pacientes con GN tenían más larga duración de la enfermedad en comparación con los pacientes con NI (media de 8 años vs. 2,2 años respectivamente,  $p<0,01$ ). La mayoría de los pacientes con

GN (80%) tuvo crioglobulinemia monoclonal IgMk (tipo II) y bajos niveles de complemento C4. Dos pacientes (ambos con GN) desarrollaron insuficiencia renal crónica que requirió hemodiálisis<sup>(5)</sup>. NE: 4

**Pregunta 2- En los pacientes con SSp y ATR distal, ¿es mandatorio el uso de inmunosupresión para lograr la remisión?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((primary sjogren syndrome) AND (renal tubular acidosis) AND (steroids) AND (remission))

((primary sjogren syndrome) AND (renal tubular acidosis)) AND (treatment) AND (remission))

((primary sjogren syndrome) AND (renal tubular acidosis)) AND (steroids) AND (azathioprine) AND (remission))

((primary sjogren syndrome) AND (renal tubular acidosis) AND (treatment))

**Resultados de la búsqueda:** PubMed: 36, LILACS: 20, Cochrane: 1

Total: 57

Artículos duplicados: 19

Total: 38

Excluidos: 33

Total: 4

Saeki y colaboradores reportaron, en 2001, el caso de una paciente joven con SSp, insuficiencia renal progresiva y ATR. Fue tratada con tres infusiones de altas dosis de corticoesteroides (en pulsos) seguido de la administración posterior de dosis bajas por vía oral. Se evaluó la eficacia a los seis meses después del comienzo de la terapia, observándose una mejoría significativa sin la aparición de efectos adversos. Esto se objetivó no sólo en pruebas de laboratorio sino también en la anatomía patológica de una nueva biopsia renal<sup>(6)</sup>. NE: 4

Ring y colaboradores reportaron, en 2006, el caso de una mujer de 55 años de edad, el primer paciente con SSp y ATR distal pero sin linfoma tratado con depleción de células B, rituximab. Rápidamente después de la depleción de las células B mejoró notablemente la xerostomía, mientras que los resultados serológicos y la ATR permanecieron sin cambios. En la biopsia de glándulas salivares labiales la infiltración de linfocitos y particularmente las células CD20 disminuyeron notablemente. La expresión de Acuaporina 1 (AQP-1) en células mioepiteliales era muy baja antes del tratamiento y aumentó notablemente después del mismo. La AQP-5 apical en el acino celular también aumentó después del rituximab. Por el contrario, la NKCC1 basolateral no expresó cambios ni antes ni después del rituximab. La mejoría fue sostenida y permaneció durante diez meses después del tratamiento<sup>(7)</sup>. NE: 4

El estudio de Ren, descripto al comienzo, incluyó 130 pacientes con SSp, 95 (73,1%) con ATR, 27 (20,8%) con proteinuria tubular y 18 (13,8%) con compromiso glomerular. Noventa y seis fueron tratados con corticoides o inmunosupresores de los cuales 18 recuperaron la función renal <sup>(1)</sup>. NE: 4

Kaufman y colaboradores publicaron, en 2008, un caso de NI severa con proteinuria en un paciente con SSp, realizaron una revisión de la literatura con respecto a la enfermedad renal en SSp y su manejo para sugerir recomendaciones acerca del tratamiento. Se describió un caso raro de SSp que se presentó con tetraparesia hipokalémica y proteinuria debido a una severa NI. Fue tratado con éxito con altas dosis de esteroides y azatioprina. Revisando la literatura, se identificaron 180 casos reportados de compromiso renal en SSp (que cumplían criterios europeos para SSp), 89 de los cuales tuvieron biopsias renales que revelaron NI en 49 casos, GN en 33 muestras y ambas entidades en siete. Dieciocho estudios reportaron experiencias de tratamiento de la enfermedad renal en 32 casos de SSp. Diecisiete pacientes fueron tratados con corticoesteroides y ciclofosfamida, y 15 pacientes recibieron sólo esteroides con mejoría en la mayoría de los casos <sup>(8)</sup>. NE: 4

**Pregunta 3- a. ¿Son la potasemia y el estado ácido los mejores indicadores para el diagnóstico de ATR distal?**  
**3- b. En pacientes con SSp y sospecha de ATR distal incompleta, ¿debe realizarse prueba de sobrecarga de amonio para el diagnóstico?**

#### **Estrategia/combinación de términos:**

((primary sjogren syndrome) AND (renal tubular acidosis) AND (metabolic acidosis) AND (hypokalemia) AND (diagnosis))

((primary sjogren syndrome) AND (renal tubular acidosis) AND (incomplete renal tubular acidosis) AND (diagnosis))

((primary sjogren syndrome) AND renal tubular acidosis) AND diagnosis

#### **Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 77, LILACS: 67, Cochrane: 0

Total: 144

Artículos duplicados: 65

Total: 79

Excluidos: 74

Total: 5

Both y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivos analizar la prevalencia de ATR distal en SSp y comparar una prueba de acidificación urinaria con furosemida y fludrocortisona

(FF) con el patrón oro, cloruro de amonio (NH<sub>4</sub>Cl), para detectar la ATR distal. Se evaluó la acidificación urinaria en 57 pacientes con SSp con NH<sub>4</sub>Cl y FF. Un defecto de acidificación urinaria se definió como una incapacidad para alcanzar un pH urinario <5,3 después de NH<sub>4</sub>Cl. La prevalencia de ATR distal completa (defecto de acidificación urinaria con acidosis) fue del 5% (3/57). Los tres pacientes tuvieron autoanticuerpos SSA/RO y SSB/LA positivos y deterioro de la función renal. La prevalencia de la forma incompleta (defecto de acidificación urinaria sin acidosis) fue del 25% (14/57). En comparación con pacientes sin ATR distal, los pacientes con ATR distal incompleta presentaron un PH venoso significativamente menor, y bicarbonatemia y PH urinario mayor. Los anticuerpos SSB/LA fueron más prevalentes en los grupos ATR distal (p<0,05). En comparación con NH<sub>4</sub>Cl, los valores predictivos positivos y negativos de FF fueron 46% y 82%, respectivamente. Durante la prueba de acidificación urinaria con NH<sub>4</sub>Cl, los pacientes presentaron vómitos más frecuentemente que con la prueba con FF (9 vs. 0, p<0,05) <sup>(9)</sup>. NE: 4.

Duffles y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal en el cual evaluaron la disfunción tubular (principalmente ATR distal tipo 1 y defectos en la concentración) en pacientes con SSp. Se valoró la función tubular renal de pacientes con SSp mediante la detección de la lesión tubular proximal (a través de medición urinaria de  $\beta$ 2-microglobulina y albúmina), de ATR tipo 1 (a través de un protocolo de acidificación con furosemida y fludrocortisona) y defectos en la concentración (a través de la prueba de privación de agua). Se evaluaron un total de 25 pacientes con SSp, con una función renal conservada (FG 92,5±26,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se encontró ATR tipo 1 en el 24%. Por otro lado, los defectos en la concentración fueron diagnosticados en el 28% de los pacientes, los que presentaron una peor función renal (FG 68,6±27,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Un aumento de  $\beta$ 2-microglobulina fue encontrado en un 16% de los pacientes, los que asimismo tuvieron alteraciones de la función renal (FG 39,5±11,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Estos datos mostraron una alta prevalencia de disfunción tubular <sup>(10)</sup>. NE: 4

Pertoovara y colaboradores publicaron, en 2001, un estudio de casos y controles con el objeto de identificar factores de riesgo clínicos e inmunológicos subyacentes al desarrollo de compromiso renal en el SSp. Setenta y ocho pacientes (75 mujeres, tres hombres) con SSp fueron cuidadosamente entrevistados obteniéndose además datos clínicos y de laboratorio desde el momento del diagnóstico. Los datos de referencia de una latente o evidente ATR distal (casos) fueron proteinuria leve o mayor excreción urinaria de alfa-1-microglobulina (alpha1m) después de un tiempo de enfermedad promedio de nueve +/- cuatro años.

Se compararon con los datos de referencia basales de los pacientes que no tuvieron manifestaciones de ATR distal en el seguimiento (controles). Los pacientes con ATR distal latente o manifiesta presentaron niveles más altos de gammaglobulina en suero total (24+-7 vs. 19+-6 g/l, p=0,01) y proteinemia (84+-7 vs. 79+-7 g/l, p=0,02) comparado con aquellos con capacidad de acidificación renal normal. Los niveles de referencia de suero de beta-2-microglobulina (beta2m) fueron mayores en pacientes con un defecto de acidificación que en aquellos con capacidad de acidificación normal (3,1+-1,1 vs. 2,6+-0,8 mg/l, p=0,07). En aquellos que desarrollaron proteinuria con posterioridad, los niveles séricos de beta2m fueron significativamente mayores al inicio del estudio en comparación con aquellos con excreción urinaria de proteínas normal (3,1+-1,4 vs. 2,5+-0,8 mg/l, p=0,052). El subgrupo de pacientes con SSp que había aumentado la excreción urinaria de alpha1m como un signo de proteinuria tubular, tuvo niveles más altos de eritrosedimentación (55+-27 mm/h vs. 40+-23 mm/h, p=0,08) y significativamente mayores niveles de beta2m (4,6+-1,8 vs. 2,6+-0,8 mg/l, p=0,03) comparado con aquellos que tuvieron una excreción normal. Por lo tanto, altos niveles de gammaglobulina en suero total, proteínas en suero y beta2m fueron las variables más fuertemente asociadas al desarrollo de ATR distal en pacientes de SSp. Niveles basales altos en suero de beta2m también se asociaron con la posterior aparición de proteinuria leve y aumento de la excreción urinaria de alpha1m en pacientes con SSp <sup>(11)</sup>. NE: 4

Aasarod y colaboradores publicaron, en el 2000, un estudio de corte transversal en el que analizaron la utilidad del cociente citrato/creatinina para identificar pacientes con ATR distal en pacientes con SSp. Se evaluó el compromiso renal en 62 pacientes con SSp, clasificados según criterios propuestos por el Grupo Europeo. La capacidad de concentración de la orina se evaluó mediante la aplicación de 1-desamino-8-D-arginine-vasopresina intranasal. En los pacientes con pH urinario >5,5 sin acidosis metabólica (n=28), se realizó una prueba de acidificación con cloruro amónico. Se midieron el citrato urinario, albúmina, NAG, ALP y beta2m y se calculó el aclaramiento de creatinina. La capacidad de concentración máxima de la orina y la creatinina se redujeron en 13 casos (21%). La excreción de albúmina fue >30 µg/min en solamente un paciente (1,6%). Siete pacientes (11,3%) tuvieron ATR distal completa o incompleta, cuatro tuvieron disminución del clearance de creatinina y cinco disminución de la capacidad de concentración máxima de orina. La relación de citrato/creatinina en orina fue por debajo del percentilo 2,5 en todos los pacientes con ATR distal completa o incompleta. La prevalencia de ATR distal fue menor que en estudios anteriores. Hubo también algunos pacientes con signos de

enfermedad glomerular (1,6%) <sup>(12)</sup>. NE: 4

Pertovaara y colaboradores publicaron, en 1999, un estudio de corte transversal, que tuvo como objetivo determinar la presencia de compromiso renal en pacientes con SSp. Se evaluó la excreción urinaria de proteínas totales en orina de 24 h, así como las tasas de excreción urinaria de albúmina, alpha1m y de IgG de recolecciones de 8 h durante la noche, en 78 pacientes con SSp (75 mujeres, tres hombres). La capacidad de acidificación de orina después de una carga oral de cloruro de amonio fue evaluada en 55 de estos pacientes. Se observó proteinuria leve (0,42 0,15 g/24 h) en 34 pacientes (44%). Aumento de las tasas de excreción urinaria de albúmina (>=20 microgramos/min), alpha1m (>=7,0 µg/min) o IgG (>=5,0 µg/min) fueron detectados en nueve (12%), nueve (12%) y 11 pacientes (14%), respectivamente. ATR distal latente o evidente se observó en 18 de los 55 pacientes con SSp (33%). Estos pacientes tuvieron una duración más larga de la enfermedad (10+-4 vs. 8+-4 años; p</=0,05); también presentaron proteinuria (67 vs. 27%; p</=0,025) e hipertensión arterial (44 vs. 14%; p</=0,05), una creatininemia mayor (92+-39 vs. 78+-13 µmol/l; p</=0,025) y una concentración de beta2m elevada (3,3+-1,6 g/l vs. 2,6+-0,6 g/l; p</=0,025) comparados con pacientes con una acidificación urinaria normal. Por lo tanto, los que presentaron ATR distal tuvieron una más larga duración de la enfermedad, un mayor nivel sérico de beta2m, hipertensión y proteinuria, comparados con aquellos con capacidad de acidificación renal normal <sup>(13)</sup>. NE: 4

**Pregunta 4- En pacientes con SSp y glomerulonefritis (GN), ¿debe el tratamiento ser el mismo que el de la GN lúpica para lograr la remisión?**

**Estrategia/combinación de términos:**

((primary sjogren syndrome) AND (glomerulonephritis) AND (renal biopsy) AND (diagnosis))

((primary sjogren syndrome) AND (glomerulonephritis) AND (steroids) AND (remission))

((primary sjogren syndrome) AND (glomerulonephritis) AND (steroids) AND (azathioprine))

((primary sjogren syndrome) AND (glomerulonephritis) AND (treatment))

((primary sjogren syndrome) AND (glomerulonephritis) AND (treatment) AND (remission))

**Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 46, LILACS: 25, Cochrane: 1

Total: 72

Artículos Duplicados: 24

Total: 48

Excluidos: 41

Total: 4

Goules y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio de cohorte para estimar la prevalencia e investigar los hallazgos clínicos y resultados del compromiso renal clínicamente significativo en una cohorte de 715 pacientes con SSp según criterios del consenso Americano-Europeo. Se identificaron los casos con compromiso renal clínicamente significativo y se registraron los hallazgos clínicos e inmunológicos. El pronóstico en estos pacientes fue evaluado por la presencia de cualquiera de los siguientes eventos: muerte, hemodiálisis, fallo renal crónico y linfoma. La mortalidad entre pacientes con y sin compromiso renal se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier. Treinta y cinco pacientes con SSp (4,9%) tuvieron compromiso renal clínicamente significativo, representando un tiempo de seguimiento luego del diagnóstico de compromiso renal de 252,2 personas-año. Trece pacientes (37,1%) tuvieron NI sola, 17 pacientes (48,6%) tuvieron GN sola, y cinco pacientes (14,3%) tuvieron ambas entidades. Nueve pacientes murieron (25,7%), 11 (31,4%) desarrollaron fallo renal crónico (incluidos cuatro pacientes con hemodiálisis crónica) y nueve desarrollaron linfoma (25,7%). La tasa global de supervivencia a cinco años fue del 85%. El análisis de Kaplan-Meier mostró una reducción de la supervivencia estadísticamente significativa en los pacientes con compromiso renal comparados con los que no lo tenían ( $p < 0,01$ ), con mayor aumento de la mortalidad entre los pacientes con GN ((ocho de nueve muertes reportadas (89%) y ocho de nueve linfomas (89%) se observaron entre los pacientes con GN)). Respecto al tratamiento de la GN, el mismo fue instaurado según criterio médico. Para la inducción se utilizaron diferentes opciones: ciclofosfamida endovenosa mensual en dosis de 1 gm/m<sup>2</sup> sumado a 1 gramo de metilprednisolona; metilprednisolona oral como monoterapia (0,5-0,75 mg/kg/día) o en combinación con otro inmunosupresor (2 mg/kg/día de azatioprina o 2-3 mg/kg/día de ciclosporina); terapia de depleción de células B (3 ciclos de dos infusiones cada uno de rituximab, con un intervalo entre ciclos de seis meses). La mayoría de los pacientes presentó una respuesta favorable con los diferentes esquemas de tratamiento instaurados <sup>(14)</sup>. NE como estudio pronóstico de compromiso renal: 2. NE para responder la pregunta: 4

En la serie de casos publicada por Maripuri y colaboradores, en 2009, comentada previamente, 20 pacientes (83%) fueron tratados inicialmente con corticoides, tres recibieron rituximab durante el seguimiento. La mediana de dosis inicial de prednisona fue 40 mg (rango 30 a 60 mg) con una mediana de duración de 30 semanas (rango cuatro a 52 semanas). Dieciséis pacientes fueron seguidos por más de 12 meses luego de la biopsia renal (mediana de 76 meses, rango de 17 a 192) y 14 de 16 mantuvieron o mejoraron la función renal durante el

seguimiento. De los siete pacientes con insuficiencia renal estadio IV, ninguno progresó a estadio V con tratamiento <sup>(15)</sup>. NE: 4

En el reporte de caso y revisión de la literatura publicada por Kaufman y colaboradores, en 2008, un paciente con nefritis tubulointersticial severa fue tratado exitosamente con dosis altas de corticoides y azatioprina. Revisando la literatura, se identificaron 180 reportes de casos de compromiso renal en SSp, a 89 de los cuales se les realizó biopsia renal la cual reveló NI en 49 casos, GN en 33 casos y ambos hallazgos en siete. Diecisiete pacientes fueron tratados con corticoides y ciclofosfamida y 15 pacientes recibieron solo corticoides con mejoría en la mayoría de los casos <sup>(16)</sup>. NE: 4

Tatsumi y colaboradores publicaron, en 1998, un caso de GN crescética asociada a nefropatía membranosa en un paciente con SSp. El paciente desarrolló insuficiencia renal, la cual resolvió con el tratamiento con corticoides y plasmaféresis. Varios reportes han descrito el efecto beneficioso del uso de corticoides con o sin otros agentes citotóxicos en la GN asociada al SSp. Las drogas utilizadas, dosis y tiempo de tratamiento no están protocolizadas y con frecuencia son extrapoladas de su uso en otras patologías <sup>(17)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 5- ¿Existen biomarcadores que puedan predecir el compromiso renal en pacientes con SSp?**

##### **Estrategia/combinación de términos:**

((primary sjogren syndrome) AND (renal disease) AND (predictive factors))

##### **Resultados de la búsqueda:**

PubMed: 4, LILACS: 2, Cochrane: 0

Total: 6

Artículos duplicados: 2

Total: 4

Excluidos: 3

Total: 1

El estudio de Pertoovara, descrito con anterioridad, tuvo como objetivo identificar factores de riesgo clínicos e inmunológicos relacionados con el desarrollo de compromiso renal en SSp. Incluyó 78 pacientes. Se observó que los pacientes con ATR distal latente o establecida presentaron niveles basales significativamente más altos de gammaglobulina total 24+/-7 vs. 19+/-6 g/l,  $p=0,01$ ) y de proteínas séricas (84+/-7 vs. 79+/-7 g/l,  $p=0,02$ ) comparados con aquellos con capacidad de acidificación renal normal. Los niveles basales de  $\beta_2m$  fueron más altos en pacientes con defectos de la acidificación comparados con aquellos con capacidad de acidificación normal (3,3+/-1,1 vs. 2,6+/-0,8 mg/l,  $p=0,072$ ). En aquellos con proteinuria



subsecuente los niveles séricos basales de  $\beta_2m$  fueron más altos comparados con aquellos con excreción de proteínas urinarias normal (3,1+/-1,4 vs. 2,5+/-0,8 mg/l, p=0,052). El subgrupo de pacientes con SSp que tuvo aumentada la excreción de la alfa1m urinaria tuvo signos de proteinuria tubular, mayores niveles basales de eritrosedimentación (55+/-27 vs. 40+/-23 mm/h, p=0,076) y valores basales significativamente más altos de  $\beta_2m$  (4,6+/-1,8 vs. 2,6+/-0,8 mg/l, p=0,03) comparado con los pacientes con excreción urinaria normal de alfa1m<sup>(11)</sup>. NE: 4

## Bibliografía

- Ren H, Wang WM, Chen XN, Zhang W, Pan XX, Wang XL, Lin Y, Zhang S, Chen N. Renal involvement and follow up of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008 Feb;35(2):278-84.
- Bridoux F, Kyndt X, Abou-Ayache R, Mougenot B, Baillet S, Bauwens M, Lemaitre V, Goujon JM, Touchard G, Vanhille P. Proximal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a clinic-pathological study of 2 cases. *Clin Nephrol*. 2004 Jun;61(6):434-9.
- Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, Viola BF, Valzorio B, Mazzucchelli C, Cattaneo R, Scolari F, Maiorca R. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Dec;16(12):2328-36.
- Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV, Hogan MC. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinic-pathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;4(9):1423-31. doi: 10.2215/CJN.00980209.
- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JP, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jul;79(4):241-9.
- Saeki Y, Ohshima S, Ishida T, Shima Y, Umeshita-Sasai M, Nishioka K, Yamaguchi N, Suemura M. Remission of the renal involvement in a patient with primary Sjögren's syndrome (SS) after pulse high-dose corticosteroid infusion therapy. *Clin Rheumatol*. 2001;20(3):225-8.
- Ring T, Kallenbach M, Praetorius J, Nielsen S, Melgaard B. Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome with Rituximab. *Clin Rheumatol*. 2006 Nov;25(6):891-4.
- Kaufman I, Schwartz D, Caspi D, Paran D. Sjögren's syndrome - not just Sicca: renal involvement in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2008 May-Jun;37(3):213-8.
- Both T, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JA, Dalm VA, Brkic Z, Versnel MA, van Hagen PM, van Daele PL. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):933-9.
- Duffles Amarante GB, Zotin MC, Rocha E, Delgado AG, Leite M Jr, Gomes CP. Renal tubular dysfunction in patients with primary Sjögren syndrome. *Clin Nephrol*. 2014 Mar;81(3):185-91.
- Pertovaara M, Korpela M, Pasternack A. Factors predictive of renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol*. 2001 Jul;56(1):10-8.
- Aasarød K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrøm J, Jørstad S. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *QJM*. 2000 May;93(5):297-304.
- Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Nov;38(11):1113-20.
- Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2945-53.
- Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio JV, Hogan MC. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep;4(9):1423-31.
- Kaufman I, Schwartz D, Caspi D, Paran D. Sjögren's syndrome - not just Sicca: renal involvement in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2008 May-Jun;37(3):213-8.
- Tatsumi H, Tateno S, Hiki Y, Shigematsu H, Kobayashi Y. Crescentic glomerulonephritis associated with membranous nephropathy in a case with primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Oct;13(10):2624-7.

# Compromiso cardiovascular en el Síndrome de Sjögren

Carla Gobbi, Eduardo Albiero

Hospital Córdoba

## Pregunta 1- ¿Qué consejo de prevención cardiovascular primaria deben darse en el Síndrome de Sjögren primario (SSp)?

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** Sjögren syndrome AND cardiovascular diseases AND prophylaxis; prevention

PubMed: 58 artículos: 1 seleccionado

LILACS: 0

Cochrane: 8 descartados.

Cruz y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio de corte transversal, en el que se incluyeron 73 pacientes y 65 controles. El objetivo fue investigar el perfil lipídico en SSp y su asociación con test de laboratorio incluyendo marcadores de inflamación. Las características demográficas eran similares entre ambos grupos. Los resultados de colesterol total ( $204,0 \pm 43,39$  versus  $206,5 \pm 42,76$  mg/ml,  $p=0,73$ ), LDL ( $131,6 \pm 37,38$  versus  $130,62 \pm 38,24$  mg/dl,  $p=0,88$ ), HDL ( $49,7 \pm 13,5$  versus  $51 \pm 11,5$  mg/dl,  $p=0,56$ ) y triglicéridos ( $129,3 \pm 81,0$  versus  $116,8 \pm 53,5$  mg/dl,  $p=0,29$ ) fueron similares en ambos grupos. Al categorizar a los sujetos en dislipémicos y no dislipémicos, se observó una mayor frecuencia de dislipemia en los pacientes con SSp (76,7% versus 61,5% en los controles,  $p=0,06$ ). A su vez, los pacientes con SSp con dislipemia presentaron valores de eritrosedimentación significativamente mayores que los pacientes con SSp sin dislipemia ( $44,05 \pm 28,07$  versus  $28,28 \pm 18,00$ ;  $p=0,03$ ). La dislipemia se asoció con aumento de la VSG. Los pacientes con SSp tuvieron una fuerte tendencia a presentar dislipemia cuando se los comparó con sujetos sanos <sup>(1)</sup>. NE: 4

## Pregunta 2- ¿Tiene utilidad el ecocardiograma en pacientes con SSp asintomáticos para detectar pericarditis?

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-

analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** echocardiography - pericarditis- Sjögren syndrome - asymptomatic pericarditis - asymptomatic condition

PubMed: 3 artículos, los 3 descartados

Manual: 1 seleccionado (PubMed)

LILACS: 9 descartados por título

Cochrane: 0

Vassiliou y colaboradores publicaron, en 2008, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo describir las alteraciones ecocardiográficas en los pacientes con SSp y su relación con los parámetros clínicos y de laboratorio. Se incluyeron 107 pacientes con SSp (casos) y 112 controles sanos (controles). Treinta y dos de 107 pacientes con SSp versus 12 de 112 controles presentaron regurgitación de la válvula mitral ( $p<0,01$ ). La regurgitación se encontró en 25 casos en comparación con 11 controles ( $p<0,01$ ); mientras que la regurgitación tricuspídea se observó en 11 versus tres sujetos ( $p=0,02$ ). En nueve pacientes con SSp se observó derrame pericárdico leve y en un sujeto del grupo control ( $p<0,01$ ). También el índice de masa del ventrículo fue significativamente superior en los casos que en los controles ( $108,9 \pm 17,21$  gm<sup>-2</sup> vs.  $85,8 \pm 6,73$  gm<sup>-2</sup>;  $p<0,01$ ). Las principales manifestaciones clínicas que se encontraron asociadas con los diferentes hallazgos ecocardiográficos fueron la púrpura palpable, los anticuerpos reactivos y la disminución de C4 <sup>(2)</sup>. NE: 4

## Pregunta 3- ¿Tiene utilidad la realización de ecocardiograma en pacientes asintomáticos con SSp como método de rastreo para detectar pericarditis, valvulopatías o hipertensión pulmonar?

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** Sjögren syndrome - valvular heart disease - echocardiography - asymptomatic disease - pulmonary hypertension

Echocardiography and Sjögren síndrome PubMed: 52. 6

seleccionados.

LILACS: 9 descartados por título

Cochrane: 1 descartado

Cicek y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal en el que se incluyeron 50 pacientes y 47 voluntarios sanos, que tuvo como objetivo evaluar la función ventricular izquierda en pacientes con SSsp usando ecocardiograma con doppler, el índice de performance miocárdico y métodos ecocardiográficos convencionales. Los grupos eran similares en cuanto a edad, sexo, niveles de tensión arterial, niveles de glucemia, perfil lipídico y antecedentes de tabaquismo. Se observó que la relajación isovolumétrica y la desaceleración eran significativamente más prolongadas, mientras que la onda diastólica temprana (ODT) era significativamente menor en los pacientes con SSsp. Al comparar los hallazgos del ecocardiograma con doppler tisular, se encontró que la onda sistólica (OS), la ODT eran significativamente menores, mientras que el tiempo de relajación isovolumétrica y el índice de performance miocárdico eran significativamente superiores en los pacientes con SSsp. A su vez, aunque estadísticamente significativos, los niveles de correlación entre la elasticidad de la aorta y la OS fueron bajos ( $r=0,35$ ,  $p<0,01$ ), ODT ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ )<sup>(3)</sup>. NE: 4

Bayram y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio de corte transversal en el que se evaluaron 50 pacientes con SSsp y 48 voluntarios sanos con características demográficas similares. Se excluyeron a los pacientes menores de 18 años, mayores de 60 años, con enfermedad cardíaca estructural, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar y otras enfermedades sistémicas crónicas. Como resultados se observó que la onda sistólica miocárdica, la onda diastólica temprana y la onda diastólica tardía fueron significativamente menores, mientras que el tiempo de relajación isovolumétrico y el índice de performance miocárdico fueron significativamente superiores en los pacientes con SSsp<sup>(4)</sup>. NE: 4

Akyel y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de corte transversal en el que se estudiaron 40 pacientes con SSsp y 25 controles. Cualquier otra enfermedad diferente a SSsp se consideró criterio de exclusión (incluidas la hipertensión arterial y diabetes). Las características basales de ambos grupos fueron similares. El índice de performance miocárdica se encontró significativamente alterado en los pacientes con SSsp ( $0,41$  vs.  $0,32$ ,  $p<0,01$ ). Se encontró un significativo retardo electromecánico intra-atrial ( $16,4\pm 6,4$ ,  $5,0\pm 4,5$ ,  $p<0,01$ ) e inter-atrial ( $30,6\pm 10,1$ ,  $15,4\pm 5,9$ ,  $p<0,01$ ) en los pacientes, en comparación con los controles sanos<sup>(5)</sup>. NE: 4

El estudio publicado por Vassiliou y colaboradores, en 2008, fue descripto previamente<sup>(2)</sup>.

Kobak y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo describir la frecuencia de hipertensión pulmonar en el SSsp y analizar su relación con el laboratorio y la clínica. Se incluyeron 47 pacientes con SSsp. Una presión sistólica mayor a 30 mmHg medida por ecocardiograma con doppler se consideró como hipertensión pulmonar. En 23,4% (11 pacientes) se detectó hipertensión pulmonar, en cinco de estos pacientes el valor fue superior a 35 mmHg. La misma fue más frecuente en los pacientes más jóvenes (promedio de edad 41,6 versus 56,2 años;  $p: 0,04$ ) y menor tiempo de evolución de la enfermedad (promedio 4,3 versus 9,5 años;  $p: 0,04$ ), sin encontrarse asociaciones con las manifestaciones clínicas, ni de laboratorio<sup>(6)</sup>. NE: 4

Ye y colaboradores publicaron, en 2008, una serie de casos retrospectiva que tuvo como objetivo analizar las manifestaciones de pacientes con SSsp y SS secundario. Se analizaron datos clínicos, serológicos y ecocardiograma de 124 pacientes incluidos. Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardíaca congénita, reumática y coronaria, los pacientes hipertensos y los diabéticos. Los pacientes eran asintomáticos; en los que presentaron derrame pericárdico se asoció a disminución del complemento, aumento de la PCR y Ro+. La hipertensión pulmonar se asoció a aumentos de la gammaglobulina. Los hallazgos más frecuentes fueron el derrame pericárdico (20%), la disfunción ventricular diastólica (13,7%) y la hipertensión pulmonar (12,9%)<sup>(7)</sup>. NE: 4

**Pregunta 4- ¿Los pacientes con SSsp que van a ser sometidos a procedimientos odontológicos que son portadores de valvulopatía, deben recibir profilaxis antibiótica?**

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** antibiotic prophylaxis - dental instrumentation - Sjögren syndrome - heart valvular disease

PubMed: 0

LILACS: 0

Cochrane: 0

**Pregunta 5- ¿Qué tratamientos farmacológicos han demostrado utilidad en los pacientes con SSsp y fenómeno de Raynaud para disminuir la intensidad o la frecuencia de los episodios? Antagonistas cálcicos**

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-

analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** Sjögren syndrome - Raynaud - Raynaud syndrome - decrease intensity - decrease frequency - calcium channel blockers

PubMed: 5 artículos todos descartados

LILACS: 0

Cochrane: 0

**Pregunta 6- ¿Qué tratamientos farmacológicos han demostrado utilidad en los pacientes con SSp y fenómeno de Raynaud para disminuir la intensidad o la frecuencia de los episodios? Bosentan**

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** Sjögren syndrome - Raynaud - Raynaud syndrome - decrease intensity - decrease frequency - **bosentan - digital ulcers**

PubMed: 1 artículo descartado

LILACS: 0

Cochrane: 1 descartado

**Pregunta 7- ¿Qué tratamientos farmacológicos han demostrado utilidad en los pacientes con SSp y fenómeno de Raynaud para disminuir la intensidad o la frecuencia de los episodios? Anticoagulación**

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** Sjögren syndrome - Raynaud - Raynaud syndrome - decrease intensity - decrease frequency - **anticoagulation**

PubMed: 0

LILACS: 0

Cochrane: 0

**Pregunta 8- ¿Qué tratamientos farmacológicos han demostrado utilidad en los pacientes con SSp y fenómeno de Raynaud para disminuir la intensidad o la frecuencia de los episodios? Corticoides**

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):**

Sjögren syndrome - Raynaud - Raynaud syndrome -

decrease intensity - decrease frequency - **corticosteroids**

PubMed: 9 descartados

LILACS: 0

Cochrane: 0

**Pregunta 9- ¿Qué tratamientos farmacológicos han demostrado utilidad en los pacientes con SSp y fenómeno de Raynaud para disminuir la intensidad o la frecuencia de los episodios? Prostaglandinas**

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** Sjögren syndrome - Raynaud - Raynaud syndrome - decrease intensity - decrease frequency - **prostaglandins**

PubMed: 0

LILACS: 0

Cochrane: 0

**Pregunta 10- ¿Qué tratamientos han demostrado disminuir la mortalidad y la morbilidad en el tratamiento de las vasculitis sistémicas graves? Corticoides, rituximab, recambio plasmático, micofenolato, azatioprina**

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** Sjögren syndrome - Systemic vasculitis - treatment - decrease mortality - mycophenolic acid - mofetil mycophenolate - corticosteroids - rituximab - azathioprine - plasmapheresis exchange

PubMed: 1 descartado (habla sobre trasplante de stem cells pero no Sjögren), mico 0, corticoides 0, rituximab 24, descartados, azatioprina 6, descartados, plasmaféresis: 0

LILACS: 0

Cochrane: 1 descartado

**Pregunta 11- ¿Qué utilidad clínica tienen los nuevos métodos complementarios de diagnóstico como angioresonancia en el paciente con SSp y evidencia de cardiopatía isquémica y miocarditis? ¿Es igual que en la población general?**

**Límites:** Publicación 01/1999-06/2015. Humanos, ambos sexos, >18 años. Core clinical journal, clinical trial, meta-analysis, practice guidelines, randomized controlled trial, review, comparative study, serie de casos.

**Términos de la búsqueda (MeSH):** Sjögren syndrome - Myocarditis

PubMed: 31, todos descartados, 2 hablaban del diagnóstico pero en 1999 cuando no existían las nuevas tecnologías.  
LILACS: 10 todos descartados, mismas razones  
Cochrane: 0

## Bibliografía

1. Cruz W, Fialho S, Morato E, Castro G, Zimmermann A, Ribeiro G, Neves F, Pereira I. Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2010 May;77(3):229-31. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.011. Epub 2010 Apr
2. Vassiliou VA, Moysakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;26(1):109-12.
3. Çiçek OF, Bayram NA, Ayhan H, Erten S, Aslan AN, Sarı C, Ozen MB, Bilen E, Bastuğ S, Durmaz T, Keleş T, Bozkurt E. Assessment of the relationship between aortic stiffness and left ventricular functions with echocardiography in patients with Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jul;17(6):658-63. doi: 10.1111/1756-185X.12258. Epub 2013 Dec 14.
4. Bayram NA, Cicek OF, Erten S, Keles T, Durmaz T, Bilen E, Sarı C, Bozkurt E. Assessment of left ventricular functions in patients with Sjögren's syndrome using tissue Doppler echocardiography. *Int J Rheum Dis*. 2013 Aug;16(4):425-9. doi: 10.1111/1756-185X.12049. Epub 2013 Apr 4.
5. Akyel A, Tavit Y, Tufan A, Yayla C, Kaya A, Tezcan ME, Ozturk MA, Boyaci B. Atrial electromechanical delay and diastolic dysfunction in primary Sjögren syndrome. *Clin Invest Med*. 2012 Oct 6;35(5):E303.
6. Kobak S, Kalkan S, Kirilmaz B, Orman M, Ercan E. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:710401. doi: 10.1155/2014/710401. Epub 2014 Jan 9.
7. Ye YC, Zeng Y, Zhu WL, Zhao Y, Zeng XF, Zhang SY, Fang Q, Li XM. Cardiac manifestations in Sjogren syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2008 Apr;36(4):327-31.

# Manifestaciones hematológicas del Síndrome de Sjögren primario

Leandro Carlevaris, Felix Romanini, Marta Mamani

Hospital Rivadavia

## Pregunta 1- En pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp), ¿con qué frecuencia se diagnostica la presencia de anemia?

Search ((Primary Sjögren's syndrome OR Primary syndrome, Sjogrens OR Primary sicca syndrome) AND (Anemia) AND (diagnosis OR assessment))

29 Resultados; 3 seleccionados por título y abstract

Zhou y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar la prevalencia y causas de anemia en pacientes con SSp. Se incluyeron 132 pacientes consecutivos. Se realizaron determinaciones habituales de índices hematológicos, inmunológicos y examen de médula ósea. Se observó una frecuencia de 34% (45 pacientes). Las causas fueron anemia de trastornos crónicos (69%), anemia hemolítica autoinmune ((AHA) 18%), anemia ferropénica (9%) y por otras causas (4%). La prevalencia de anticuerpos FAN, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB fue mayor en el grupo de pacientes con anemia. Los pacientes con AHA presentaron una mayor frecuencia de anticardiolipinas y, a su vez, la frecuencia de hipocomplementemia fue mayor en los pacientes con AHA comparado con los pacientes sin anemia. Se observaron anomalías en la médula ósea en dos pacientes con anemia <sup>(1)</sup>. NE: 4

Baimpa y colaboradores en una serie de casos retrospectiva publicada en el 2009, que incluyó 536 pacientes con SSp, reportaron una frecuencia de anemia del 29% (IC 95%: 28,5%-32,6%) <sup>(2)</sup>. NE: 4

Ramos-Casals y colaboradores, en una serie de 1010 pacientes con SSp publicada en 2008, encontraron mayor frecuencia de anemia de trastornos crónicos en pacientes con hipocomplementemia y crioglobulinas positivas <sup>(3)</sup>. NE: 4

## Pregunta 2- En pacientes con SSp, ¿con qué frecuencia se diagnostica leucopenia?

Search ((Primary Sjögren's syndrome OR Primary syndrome, Sjogrens OR Primary sicca syndrome) AND

(diagnosis) OR assessment) AND (Leukopenia))

35 Resultados; 4 seleccionados por título y abstract

La leucopenia está descripta como la manifestación más frecuente junto con la anemia y su prevalencia varía del 14% al 33% dependiendo de las series <sup>(2,3,5)</sup>.

Baimpa y colaboradores, en su trabajo de 536 pacientes, reportan una frecuencia de leucopenia del 14% (IC 95%: 4,2%-17,2%) <sup>(2)</sup>; mientras que Ramos-Casals y colaboradores, en la publicación de la serie de 1010 pacientes, encontraron que la presencia de leucopenia es más frecuente en pacientes seropositivos para FAN/Ro/La y en aquellos que presentan hipocomplementemia y positividad para crioglobulinas <sup>(3)</sup>. NE: 4

Con respecto a la linfopenia, Baimpa y colaboradores describieron una frecuencia del 6,5% y asociación con parotidomegalia <sup>(2)</sup>. NE: 4

Mandl y colaboradores publicaron, en 2004, un estudio de corte transversal en el que incluyeron 80 pacientes con SSp según criterios clasificatorios Americano-Europeos 2002 y 37 pacientes con síntomas sicca que no cumplían dichos criterios. Informaron una frecuencia del 16% en pacientes Ro+, encontrando diferencia significativa frente a los Ro negativos y frente a los pacientes que no cumplían criterios de SSp <sup>(5)</sup>. NE: 4

La agranulocitosis es una manifestación infrecuente. Friedman colaboradores publicaron una serie de 13 pacientes con agranulocitosis y SSp, y observaron que en 11 de estos pacientes la misma había sido la primera manifestación de la enfermedad <sup>(7)</sup>. NE: 4

## Pregunta 3- En pacientes con SSp, ¿con qué frecuencia se diagnostica hipergammaglobulinemia?

Search ((Primary Sjögren's syndrome) OR Primary syndrome, Sjogrens OR Primary sicca syndrome) AND (diagnosis OR assessment) AND (Hypergammaglobulinemia))

87 Resultados; 2 seleccionados por título y abstract

La hipergammaglobulinemia es una manifestación

frecuente en estos pacientes y se la asocia a mayor incidencia de manifestaciones extraglandulares. Baimpa y colaboradores observaron una frecuencia de 26,3% (IC 95%: 22,6%-30,3%) y asociación estadísticamente significativa con manifestaciones del sistema nervioso periférico, ( $p<0,01$ ), púrpura palpable ( $p<0,01$ ) y linfadenopatía ( $p<0,01$ ). En su serie de casos también se describió una frecuencia de gammapatía monoclonal de 3,9% (IC 95%: 2,4%-5,9%) y asociación estadísticamente significativa con compromiso pulmonar ( $p<0,01$ ), púrpura palpable ( $p<0,01$ ), linfadenopatía ( $p<0,01$ ), esplenomegalia ( $p<0,01$ ) y vasculitis confirmada por biopsia ( $p<0,01$ )<sup>(2)</sup>. NE: 4

**Pregunta 4- En pacientes con SSp, ¿con qué frecuencia se diagnostica trombocitopenia?**

Search ((Primary Sjögren's syndrome) OR Primary syndrome, Sjogrens) OR Primary sicca syndrome)) AND ((diagnosis) OR assessment)) AND Thrombotic thrombocytopenic purpura  
4 Resultados, 2 seleccionados por título y abstract

La trombocitopenia autoinmune es una manifestación infrecuente. Baimpa y colaboradores reportaron una frecuencia de 3,7% (IC 95%: 2,3%-5,7%)<sup>(2)</sup>; mientras que Ramos-Casals y colaboradores observaron una frecuencia de 16% en pacientes Ro/La +, 20% en pacientes con hipocomplementemia y un 30% en pacientes con crioglobulinas positivas<sup>(3)</sup>. NE: 4

**Pregunta 5- En pacientes con SSp y anemia hemolítica asociada, ¿el tratamiento con inmunosupresores revierte la hemólisis?**

**Anemia hemolítica:** Search ((Primary Sjögren's syndrome OR Primary syndrome, Sjogrens OR Primary sicca syndrome) AND (treatment OR management) AND (hemolytic anemia) AND (immunosuppressive))  
15 Resultados, 3 seleccionados por título y abstract

**Pregunta 6- En pacientes con SSp y neutropenia asociada, ¿el tratamiento con inmunosupresores revierte la misma?**

**Neutropenia:** Search ((Primary Sjögren's syndrome OR Primary syndrome, Sjogrens OR Primary sicca syndrome) AND (treatment OR management) AND (neutropenia OR leukopenia OR lymphopenia) AND (immunosuppressive))  
10 Resultados; 1 seleccionado por título y abstract

**Pregunta 7- En pacientes con SSp y trombocitopenia autoinmune asociada, ¿el tratamiento con inmunosupresores revierte la lisis plaquetaria?**

**Trombocitopenia autoinmune:** Search ((Primary Sjögren's syndrome) OR Primary syndrome, Sjogrens) OR Primary sicca syndrome)) AND ((treatment) OR management)) AND ((thrombotic thrombocytopenic purpura) OR autoimmune thrombocytopenia)) AND immunosuppressive.

11 Resultados, 1 seleccionado por título y abstract

**Pregunta 8- En pacientes con SSp e hipergammaglobulinemia asociada, ¿el tratamiento con inmunosupresores la disminuye?**

**Hipergammaglobulinemia:** ((Primary Sjögren's syndrome OR Primary syndrome, Sjogrens) OR Primary sicca syndrome) AND (treatment OR management) AND (hypergammaglobulinemia)

13 Resultados, 0 seleccionados

((Sjogren's syndrome) AND (treatment OR management) AND (immunosuppressive) AND ("last 10 years"[PDat]))  
328 Resultados, 6 Seleccionados

**Resultados:**

Se analizarán las preguntas 5, 6, 7 y 8 en conjunto debido a la superposición de artículos hallados en las búsquedas respectivas.

La evidencia del rol de los inmunosupresores para el tratamiento del SSp que podemos encontrar en la literatura es muy limitada. Los principales datos provienen de reportes o de series de casos de pacientes con manifestaciones hematológicas severas. Los pocos estudios clínicos que se encuentran no tienen por objetivo evaluar dichos tratamientos para las manifestaciones hematológicas secundarias a la enfermedad.

Fialho y colaboradores reportaron, en 2012, un paciente con posterior diagnóstico de SSp, que debutó con pancitopenia a predominio de leucopenia, asociado a hipergammaglobulinemia, con punción de médula ósea normal. Fue tratado con prednisona 1 mg/kg/día asociado a factor estimulante de colonias de granulocitos y posteriormente con ciclosporina, con pobre respuesta. Se indicó tratamiento con mofetil micofenolato 2 g/día con mejoría de las tres series y seguimiento al año sin recaídas<sup>(8)</sup>. NE: 4

Willeke y colaboradores publicaron, en 2007, una serie de casos prospectiva, en la que se incluyeron 11 pacientes con SSp y manifestaciones sistémicas refractarias a terapias convencionales. Los pacientes recibieron tratamiento con micofenolato sódico 1,5 mg/día durante seis meses, con

resultados favorables. Dentro de los criterios de inclusión se describió la presencia de hipergammaglobulinemia y reportaron que siete de los 11 pacientes presentaban leucopenia. Luego de 12 semanas de tratamiento se observó una disminución significativa de las gammaglobulinas (únicamente IgM) ( $p < 0,05$ ) y un aumento significativo en el recuento de la serie blanca ( $p < 0,05$ )<sup>(9)</sup>. NE: 4

Choung y colaboradores reportaron, en 2012, un caso de un paciente con posterior diagnóstico de SSp que debutó con pancitopenia a predominio de trombocitopenia severa, con biopsia de médula ósea normal, que inicialmente fue tratado con prednisona 1 mg/kg/día por dos semanas y ante la falta de respuesta se rotó el tratamiento a inmunoglobulinas endovenosas 1200 mg/día por tres días y posterior mantenimiento con prednisona 10 mg/día asociada a ciclosporina 100 mg/día con recuperación de las tres series, y seguimiento por cinco meses sin recaídas<sup>(10)</sup>. NE: 4

Chen y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio de casos y controles en el que incluyeron 35 pacientes con SSp asociado a trombocitopenia y 15 controles sanos. En el grupo de pacientes con SSp encontraron menor porcentaje de linfocitos B de memoria (CD19+ y 27+) y, a su vez, estos presentaban menor expresión del receptor FcγRIIb. Por otro lado, observaron una asociación negativa con la positividad del autoanticuerpo Ro. Luego de tres pulsos de 1 g de metilprednisolona reportaron un up-regulation de estos receptores en el subgrupo de linfocitos B CD19+ y CD27+ y aumento del recuento de plaquetas<sup>(11)</sup>. NE: 4

Respecto al rituximab, los estudios en pacientes con SSp, en general, tienen como objetivo evaluar su eficacia para mejorar la función lagrimal, el flujo salival, las medidas subjetivas de severidad y las manifestaciones sistémicas en forma global. Toumeh A y colaboradores publicaron, en 2014, el caso de un paciente con púrpura trombótica trombocitopénica refractaria a plasmaféresis y corticoides, el cual fue tratado con rituximab con buena respuesta<sup>(12)</sup>. NE: 4

## Bibliografía

1. Zhou JG, Qing YF, Jiang L, et al. Clinical analysis of primary Sjögren's syndrome complicating anemia. *Clin Rheumatol*. 2010 May;29(5):525-9.
2. Baimpa E, Dahabreh IJ, et al. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Sep;88(5):284-93.
3. Ramos-Casals M, Solans R, et al. GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210-9.
4. He J, Ding Y, et al. Analysis of the clinical features at onset of primary Sjögren's syndrome. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2012 Apr 18;44(2):225-8.
5. Mandl T, Bredberg, et al. CD4+ T-lymphocytopenia a frequent finding in anti-SSA antibody seropositive patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2004 Apr;31(4):726-8.
6. Okada J. Autoimmune hemolytic anemia in primary Sjögren's syndrome. *Intern Med*. 2006;45(10):669-70.
7. Friedman J, Klepfish A, Miller EB, Ognenovski V, Ike RW, Schattner A. Agranulocytosis in Sjögren's syndrome: two case reports and analysis of 11 additional reported cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Apr;31(5):338-45. Review.
8. Fialho SC, Bergamaschi S, et al. Mycophenolate mofetil in primary Sjögren's syndrome: a treatment option for agranulocytosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Mar-Apr;52(2):297-9.
9. Willeke P, Schlüter B, et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R115.
10. Choung BS, Yoo WH. Successful treatment with intravenous immunoglobulin of severe thrombocytopenia complicated in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2012 May;32(5):1353-5. doi: 10.1007/s00296-010-1395-4.
11. Chen H, Zhou S, et al. High-dose methylprednisolone pulse therapy upregulated FcγRIIb expression on B cells in primary Sjögren's syndrome patients with thrombocytopenia. *Clin Rheumatol*. 2013 Dec;32(12):1783-90.
12. Toumeh A, Josh N. Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura associated with primary Sjögren syndrome treated with rituximab: a case report. *Am J Ther*. 2014 Mar-Apr;21(2):e56-60.



# Síndrome de Sjögren primario: compromiso extraglandular

Cecilia Asnal, Catherine Crow, Alejandro Nitsche

Hospital Alemán

Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane y LILACS. Se resume la búsqueda de PubMed. Las otras búsquedas no aportaron información adicional.

## Pregunta 1- ¿Es eficaz/seguro el uso de corticoides en el tratamiento del Síndrome de Sjögren primario (SSp) extraglandular?

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan  
OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular  
OR primary Sjögren syndrome  
OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome  
OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (corticosteroids))

Se encontraron 13 referencias en PubMed, que se descartaron por título y resumen, no se seleccionó ninguno por lectura crítica.

## Pregunta 2- ¿Es eficaz/seguro el uso de antipalúdicos en el tratamiento del SSp extraglandular?

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan  
OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular  
OR primary Sjögren syndrome  
OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome  
OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (hydroxychloroquine OR chloroquine OR antimalarial))

Se encontraron 129 referencias, se descartaron 126 por título y resumen, se seleccionaron 3 por lectura crítica.

Gottenberg y colaboradores publicaron, en 2014, un ensayo clínico aleatorizado, placebo controlado.

Se evaluaron 120 pacientes aleatorizados (1:1) a recibir tratamiento con hidroxycloquina 400 mg/d vía oral versus placebo. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de la hidroxycloquina medidos en la reducción de 30% o más en dos de tres EVA de sequedad, dolor y fatiga entre la semana 0 y 24. Todos los pacientes recibieron hidroxycloquina en la fase abierta del estudio, que culminó en la semana 48. Se realizó un análisis post-hoc del mismo objetivo a la semana 48. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al objetivo primario. (17,9% versus 17,2%; p=0,98). En el análisis post-hoc en la semana 48, aunque hubo una diferencia numérica a favor del grupo que recibió hidroxycloquina de inicio, tampoco las diferencias fueron estadísticamente significativas. Dentro de los objetivos secundarios se encontraban el ESSPRI (por sus siglas en inglés *EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index*) y el ESSDAI (por sus siglas en inglés *EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index*), no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos a la semana 24. No hubo eventos adversos relevantes <sup>(1)</sup>. NE: 2.

Fox y colaboradores publicaron, en 1996, una serie de casos en la que incluyeron 50 pacientes tratados con hidroxycloquina 400 mg/d, de los cuales 40 completaron dos años de tratamiento. Se definió mejoría con el tratamiento a una mejoría mayor o igual al 20% en el test de Schirmer o Rosa de Bengala, en el flujo salival y, en al menos dos de las siguientes mediciones: EVA global del médico, EVA del dolor y de fatiga del paciente, y del 20% o más de la eritrosedimentación. Se encontró una mejoría significativa en los síntomas de sequedad y en el Rosa de Bengala, test de Schirmer, de la xerostomía, flujo salival y la eritrosedimentación. En aproximadamente el 60% de los pacientes se encontró mejoría en todos los parámetros evaluados por EVA. Se evaluaron sicca, dolor, fatiga. Hubo mejoría leve, no hubo eventos adversos <sup>(2)</sup>.NE: 4

Kruize y colaboradores publicaron, en 1993, un estudio doble ciego, controlado, que incluyó 19 pacientes que recibieron hidroxycloquina 400 mg/día vía oral versus placebo, durante dos años. Se observó un descenso significativo de IgG e IgM en comparación con el placebo.

No se observaron diferencias significativas respecto a las manifestaciones extraglandulares evaluadas (fatiga, mialgias y artralgias). Tampoco se observó mejoría en los síntomas sicca <sup>(3)</sup>. NE: 3

### **Pregunta 3- ¿Es eficaz/seguro el uso de metotrexato en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (methotrexate))

Se encontraron 85 referencias, se descartaron 84 por título y resumen, se seleccionó 1 artículo por lectura crítica.

Skopouli y colaboradores publicaron, en 1996, una serie de casos que incluyó 17 pacientes, que tuvo como objetivo evaluar la utilidad del metotrexato en el tratamiento del SSp. Los pacientes recibieron 0,2 mg/kg peso por semana durante un año. Se observó mejoría en los síntomas sicca. En siete pacientes se redujo la dosis de metotrexato por elevación de transaminasas <sup>(4)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 4- ¿Es eficaz/seguro el uso de leflunomida en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (leflunomide))

Se encontraron 17 referencias, se descartaron todos por título y resumen, no se seleccionó ninguno por lectura crítica.

### **Pregunta 5- ¿Es eficaz/seguro el uso de azatioprina en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (azathioprine))

Se encontraron 20 referencias, se descartaron 19 por título y abstract, se seleccionó 1 por lectura crítica.

Prince y colaboradores publicaron, en 1998, un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 25 pacientes y tuvo como objetivo establecer el lugar de bajas dosis de azatioprina (1 mg/kg/d) como droga modificadora de la enfermedad en pacientes con SSp, no complicado. Seis pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos. No se encontraron cambios significativos en las variables clínicas, serológicas e histológicas medidas luego de seis meses de tratamiento <sup>(5)</sup>. NE: 3

### **Pregunta 6- ¿Es eficaz/seguro el uso de ciclofosfamida en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (cyclophosphamide))

Se encontraron 220 referencias, se descartaron todas por título y resumen.

### **Pregunta 7- ¿Es eficaz/seguro el uso de micofenolato en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (mycophenolate))

Se encontraron 18 referencias, se descartaron 17 por título y abstract y se seleccionó 1 por lectura crítica.

Willeke y colaboradores publicaron, en 2007, una serie

de casos (11 pacientes), que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de micofenolato sódico en pacientes con SSp refractarios a otros agentes inmunosupresores. Se evaluó el estado clínico, pruebas de función glandular, diferentes parámetros de laboratorio y parámetros subjetivos, a través de diferentes cuestionarios. Se observó mejoría en EVA de sequedad ocular y disminución en los requerimientos de lágrimas artificiales. Sin embargo, no se encontró mejoría significativa en los parámetros objetivos de xeroftalmía ni xerostomía. Se observó un descenso significativo de la hipergammaglobulinemia, el factor reumatoideo, aumento de los niveles de complemento y glóbulos blancos<sup>(6)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 8- ¿Es eficaz/seguro el uso de la sulfasalazina en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan  
OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular  
OR primary Sjögren syndrome  
OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome  
OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (Sulfasalazine))

Se encontraron 14 referencias, se descartaron todos por título y resumen, no se seleccionó ninguno por lectura crítica.

#### **Pregunta 9- ¿Es eficaz/seguro el uso de rituximab en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan  
OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular  
OR primary Sjögren syndrome  
OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome  
OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (rituximab))

Se encontraron 198 referencias, se descartaron 193 por título y resumen, se seleccionaron 5 por lectura crítica. Un estudio se encontraba en etapa de desarrollo al momento de realizarse la búsqueda ("The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren's Syndrome", Brown S et al. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jan 17;15:21, 110 pacientes, ongoing).

Meijer y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio doble ciego, aleatorizado (2:1, rituximab versus placebo) que tuvo como objetivo primario evaluar la respuesta al rituximab en el flujo salival. Dentro de los objetivos secundarios se evaluaron variables funcionales, de laboratorio y subjetivas. Se incluyeron 30 pacientes con una secreción de saliva estimulada mayor a 0,15 ml/minuto, que recibieron rituximab versus placebo en día 1 y 15. El seguimiento fue por 48 semanas. Se encontró mejoría significativa en el flujo de saliva en el grupo tratado con rituximab (el cual comenzó a decrecer en la semana 12), mientras que en el grupo que recibió placebo se observó un descenso significativo del mismo desde el momento basal; las diferencias entre ambos grupos fueron significativas en la semana 12. También se encontraron diferencias significativas en comparación con el placebo en el recuento de células B, niveles de factor reumatoideo, escala de fatiga, EVA de síntomas sicca y algunas manifestaciones extraglandulares, como vasculitis<sup>(7)</sup>. NE: 3

Devauchelle-Pensec y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio aleatorizado (1:1), placebo controlado, multicéntrico, paciente e investigador ciegos (farmacéutico no ciego). El objetivo fue evaluar la respuesta al tratamiento con rituximab (1 gramo semana 0 y 2), medido por la mejoría en al menos 30 mm en dos de cuatro EVA (actividad global, dolor, fatiga y sequedad) en la semana 24. Se incluyeron 120 pacientes con al menos 50 mm en dos de las cuatro EVA mencionadas, con una enfermedad de menos de 10 años de evolución. El promedio de actividad basal medida por ESSDAI de los pacientes incluidos fue 10,1 (+/-6,8). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al objetivo primario (diferencia: 1,0%; IC 95%: -16,7% a 18,7%). La proporción de pacientes que alcanzó dicho objetivo fue mayor en la semana seis en el grupo tratado con rituximab (22,4% versus 9,1%; p: 0,04). También se encontró una mejoría significativa de al menos 30 mm en el EVA de fatiga en las semanas seis y 16<sup>(8)</sup>. NE: 2

Carubbi y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio prospectivo que tuvo como objetivo evaluar los beneficios del rituximab en comparación con drogas convencionales, medidos por ESSDAI cada 12 semanas, hasta la semana 120. El rituximab se administró en semana cero y dos; este esquema se repitió cada 24 semanas. Se incluyeron 41 pacientes de dos centros con una enfermedad de menos de dos años de evolución desde el inicio de los síntomas, con ESSDAI igual o mayor a seis y dos de cuatro EVA mayor a 50 mm (actividad global, sequedad, fatiga, dolor). Los pacientes de un centro recibieron tratamiento con rituximab y los del otro centro drogas convencionales. El ESSDAI basal en cada grupo fue 19,8 (6 a 41) en el grupo de tratamiento convencional y 20,3 (6 a 41) en el grupo de rituximab. A partir del segundo curso de tratamiento, se

observaron diferencias significativas a favor de rituximab, que se mantuvieron a lo largo de todo el período de seguimiento <sup>(9)</sup>. NE: 3

Clair y colaboradores publicaron, en 2013, una serie de casos que incluyó 12 pacientes y tuvo como objetivo evaluar la seguridad y respuesta al tratamiento con rituximab, administrado en dosis de 1 gramo en el día 1 y 15, con un seguimiento de 52 semanas. No se observó toxicidad, observándose una mejoría significativa entre la semana cero y 26 en la actividad global de la enfermedad, medida por EVA del médico (mediana de disminución 26 mm; p: 0,01) y del paciente (mediana de disminución: 8,5 mm; p<0,01). También se observó una mejoría significativa en la xerotràquea, sed, disconfort oral y en la fatiga. No se observaron mejorías significativas en los test objetivos de función glandular <sup>(10)</sup>. NE: 4

Gottenberg y colaboradores publicaron, en 2013, una serie de casos, que evaluó la utilidad del rituximab en 78 pacientes. La indicación del tratamiento fue el compromiso sistémico en 74 casos y el compromiso glandular severo en los cuatro restantes. Diecisiete pacientes recibían concomitantemente otro agente inmunosupresor. La mediana de seguimiento fue de 34,9 meses (6-81,4; 226 pacientes/año). La mediana de ESSDAI disminuyó significativamente desde el basal ((11 (2-31) a 7,5 (0-26)). La mediana de dosis de corticosteroides se disminuyó de 17,6 mg/d (3-60) a 10,8 mg/d (p: 0,1). Cuarenta y un pacientes recibieron re-tratamiento con rituximab <sup>(11)</sup>. NE: 4

#### **Pregunta 10- ¿Es eficaz/seguro el uso de infliximab en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan  
OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular  
OR primary Sjögren syndrome  
OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome  
OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (infliximab))

Se encontraron 9 referencias, se descartaron 8 por título y resumen. Se seleccionó 1 artículo para lectura crítica.

Mariette y colaboradores publicaron, en 2004, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, que incluyó 103 pacientes aleatorizados a recibir infusiones de infliximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas cero, dos y seis, y fueron seguidos por 22 semanas. Los pacientes tenían una enfermedad activa definida por EVA mayor a 50 mm en dos de tres EVA que evaluaban dolor articular,

fatiga y sequedad. Se definió respuesta favorable a una mejoría mayor o igual al 30% en dos de tres EVA, entre las semanas cero y diez. En la semana 10, 26,5% del grupo placebo y 27,8% del grupo tratado con infliximab, tuvo una respuesta favorable (p: 0,89). En la semana 22, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos (20,4% versus 16,7%, respectivamente; p: 0,62) <sup>(12)</sup>. NE: 3

#### **Pregunta 11- ¿Es eficaz/seguro el uso de etanercept en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan  
OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular  
OR primary Sjögren syndrome  
OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome  
OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (etanercept))

Se encontraron 7 referencias, se descartaron 6 artículos por título y resumen. Se seleccionó 1 para lectura crítica.

Sankar y colaboradores publicaron, en 2004, un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado de 12 semanas de duración para evaluar la utilidad del etanercept. Se incluyeron 14 pacientes en cada grupo. El objetivo primario fue evaluado mediante al menos 20% de mejoría desde el basal de dos de tres variables: medición subjetiva u objetiva de sequedad oral, medición subjetiva u objetiva de sequedad ocular, y niveles de IgG o eritrosedimentación (ESR). De los 14 pacientes que recibieron etanercept, tres tenían SS secundario. Tres pacientes en el grupo de etanercept y uno en el grupo placebo no completaron el estudio. Cinco pacientes en el grupo tratado y tres en el no tratado mostraron mejoría en la semana 12, sin diferencias significativas entre ambas ramas <sup>(13)</sup>. NE: 3

#### **Pregunta 12- ¿Es eficaz/seguro el uso de adalimumab en el tratamiento del SS extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan  
OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular  
OR primary Sjögren syndrome  
OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome  
OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR

treatment) AND (adalimumab))

Se encontraron 3 referencias, se descartaron las 3, por lo tanto no se seleccionó ningún artículo para lectura.

### **Pregunta 13- ¿Es eficaz/seguro el uso de abatacept en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular

OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (abatacept))

Se seleccionaron 9 artículos, se descartaron 8 por título y resumen. Se seleccionó 1 artículo para lectura crítica.

Meiners y colaboradores publicaron, en 2014, una serie de casos que evaluó la respuesta al tratamiento con abatacept, medidos por ESSDAI y ESSPRI. Se incluyeron 15 pacientes vírgenes de tratamiento biológico. Los pacientes recibieron tratamiento hasta la semana 24 y fueron controlados hasta la semana 48. Los pacientes mostraron una mejoría significativa del ESSDAI desde el basal, tanto en la semana cuatro como en la 12 y en la 24 ((media +/- DS (mediana): 11±5 (11), 6±4 (6), 6±8 (3) y 3±3 (2), respectivamente)). Lo mismo sucedió con el ESSPRI ((7,0±1,5 (7,5), 6,0±1,7 (6,0), 5,6±1,6 (6,0), 5,8±2,3 (5,8), respectivamente))<sup>(14)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 14- ¿Es eficaz/seguro el uso de belimumab en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular

OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome)

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (belimumab))

Se seleccionaron 14 artículos, se descartaron 13 por título y resumen. Se seleccionó 1 artículo para lectura crítica.

Mariette y colaboradores publicaron, en 2015, una serie de casos para evaluar la respuesta al tratamiento con belimumab. Se incluyeron 30 pacientes, con manifestaciones

sistémicas, o enfermedad menor a cinco años de evolución o marcadores de activación de células B. Recibieron tratamiento durante 24 semanas y el objetivo primario fue la mejoría en dos de cinco ítems, medidos en la semana 28: reducción de al menos 30% en EVA de sequedad, de fatiga, de dolor, actividad global por el médico y mayor a 25% de mejoría en los marcadores de activación de células B. El objetivo primario fue alcanzado en 18 (60%) del total de pacientes. El promedio de ESSDAI disminuyó de 8,8 (+/- 7,4) a 6,3 (+/-6,6), (p<0,01) y; el ESSPRI disminuyó de 6,4 (1,1) a 5,6 (2,0), (p=0,02)<sup>(15)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 15- ¿Es eficaz/seguro el uso de plasmaféresis en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular

OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (plasmapheresis))

Se encontraron 16 referencias, todas se descartaron por título y resumen. Sin embargo existen muchos reportes de casos en los que se utilizó plasmaféresis con otros inmunosupresores a criterio del médico tratante en cada caso con resultados variables.

### **Pregunta 16- ¿Es eficaz/seguro el uso de gammaglobulinas en el tratamiento del SSp extraglandular?**

Estrategias/combinación de términos para la búsqueda ((multiorganic OR non-sicca OR non sicca OR nonsicca features

OR nonsicca OR systemic OR multiorgan

OR multiple organ OR extra-glandular OR extraglandular

OR primary Sjögren syndrome

OR Sjögren syndrome OR Sjögren) AND (Sjögren OR Sjögren syndrome

OR primary Sjögren syndrome) AND (therapy OR treatment) AND (gammaglobulinas))

Se encontraron 15 referencias, se descartaron 14 por título y resumen. Se seleccionó 1 artículo para lectura crítica.

En el artículo de Gheitasi y colaboradores, del total de 1120 pacientes con SSp recibieron IVIG 25 pacientes, todos con diferentes combinaciones de drogas inmunosupresoras por lo que no se pueden obtener conclusiones<sup>(16)</sup>. NE: 4

## Bibliografía

1. Gottenberg et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Jul 16;312(3):249-58.
2. Fox et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996 Jun;5 Suppl 1:S31-6.
3. Kruize et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993 May;52(5):360-4.
4. Skopouli FN et al. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Sep-Oct;14(5):555-8.
5. Prince EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25(5):896-899.
6. Willeke P et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial, *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R115.
7. Meijer JM et al. Effectiveness of Rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:960-8.
8. Devauchelle-Pensec V et al Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233-42.
9. Carubbi et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 30;15(5):R172.
10. St Clair et al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):1097-1106.
11. Gottenberg et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1026-31.
12. Mariette X. et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren Syndrome: TRIPSS. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1270-1276.
13. Sankar V et al. Etanercept in Sjögren Syndrome: a twelve week random double blind placebo controlled pilot clinical trial. *Arthritis and Rheum* 2004;50(7):2240-2245.
14. Meiners PM et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early Sjögren Syndrome. Open label proof of concept ASAP Study. *Annals Rheum Dis* 2014. 73: 1393-1396. Meiners PM et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early Sjögren Syndrome. Open label proof of concept ASAP Study. *Annals Rheum Dis* 2014; 73:1393-1396.
15. Mariette X et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Annals Rheum Dis* 2015 (3) 526-31. N: 30 pacientes. Estudio prospectivo en fase II, open label.
16. Gheithasi H et al. How are we treating our Systemic patients with Primary SS? Analysis of 1120 patients. *Int immunopharmacology* 2015;27(2):194-9.

# Clinimetría en Síndrome de Sjögren

Julia Demarchi, Belén Barrios, Silvia Papisidero

Hospital General de Agudos Enrique Tornú - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

## Pregunta 1- ¿Existe algún instrumento que permita evaluar respuesta a tratamiento en SINTOMAS SICCA en pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp)?

Términos utilizados: ((Sjögren syndrome) AND (dry mouth) AND (treatment response, Sjögren syndrome) AND (dry mouth) AND (measure Sjögren syndrome) AND (xerostomia) AND (treatment response Sjögren syndrome) AND (xerostomia) AND (measure sicca symptoms) AND (Sjögren syndrome) AND (treatment response sicca symptoms) AND (Sjögren syndrome) AND (measure response laboratory parameters) AND (correlation) AND (xerostomia) AND (Sjögren syndrome laboratory parameters) AND (correlation) AND (dry mouth) AND (Sjögren syndrome) AND (dry eye) AND (measure, Sjögren syndrome) AND (xerophthalmia) AND (measure, Sjögren syndrome) AND (xerophthalmia) AND (treatment response, Sjögren syndrome) AND (dry eye) AND (treatment response, laboratory parameters) AND (correlation) AND (sicca symptoms, laboratory parameters) AND (correlation) AND (sicca symptoms) AND (Sjögren syndrome, laboratory parameters) AND (correlation) AND (dry eye) AND (Sjögren syndrome, laboratory parameters) AND (correlation) AND (xerophthalmia) AND (Sjögren syndrome))

Artículos encontrados: PubMed: 1255; Cochrane: 0; LILACS: 5

Artículos seleccionados por título: PubMed: 52; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por abstract y texto completo: PubMed: 6; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por referencia: 2

Bowman colaboradores publicaron, en 2003, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar la utilidad de un cuestionario construido para evaluar los síntomas SICCA en pacientes con SSp: el SICCA Symptom Inventory (SSI). Se incluyeron 130 pacientes con SSp, 93 con Artritis Reumatoidea (AR), 83 con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), y 103 controles sanos, de diferentes

centros en Inglaterra. Como grupo control alternativo se incluyeron 26 pacientes con síntomas orales u oculares sin enfermedad autoinmune de base. Los resultados arrojaron que los cuatro grupos (SSp, AR, LES y SICCA sin enfermedad autoinmune) coincidían en siete componentes de sequedad y disconfort: sequedad ocular, oral, vaginal, cutánea, manos frías, fatiga y artralgiás. Sobre esta base se construyó el SSI que incluía cuatro de estos dominios SICCA: oral, ocular, vaginal y cutáneo; la primera versión incluía 42 síntomas, mientras que la versión corta incluyó diez síntomas con la misma cantidad de dominios <sup>(1)</sup>. NE: 2

Seror y colaboradores publicaron en 2011 un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo evaluar el desempeño del ESSPRI (por su sigla en inglés *European League Against Rheumatism Sjogren's Syndrome Patient Reported Index*). El mismo consiste en tres escalas visuales análogas (EVA) de sequedad, fatiga y dolor músculo esquelético. Se incluyeron 230 pacientes, de 12 países, los cuales completaron el ESSPRI, el SSI, el PROFAD (por sus siglas en inglés *Profile of Fatigue and Discomfort*) y un EVA global por el paciente. El ESSPRI mostró una muy buena correlación con el EVA global por el paciente ( $r=0,70$ ), el PROFAD ( $r=0,73$ ) y el SSI ( $r=0,66$ ) <sup>(2)</sup>. NE: 2

Seror y colaboradores publicaron, en 2015, un estudio multicéntrico que tuvo por objetivo validar el ESSDAI (por sus siglas en inglés *European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*) y el ESSPRI en diferentes países. Se incluyeron 395 pacientes y en cada visita el médico completó el ESSDAI, el Índice de Actividad de la Enfermedad (SSDAI), el Índice de Actividad Sistémica en Sjögren (SCAI) y el EVA global del médico; los pacientes completaron el ESSPRI, el SSI, el PROFAD y el EVA global del paciente. La correlación del ESSDAI con el EVA global del médico fue de  $r=0,59$  y la del ESSPRI con el EVA global del paciente de  $r=0,70$ . La correlación entre los índices realizados por los pacientes y los índices de actividad sistémica fueron baja o muy baja (rango: 0,07-0,29). La confiabilidad fue muy buena en todos los casos. La sensibilidad al cambio fue muy buena en los índices de actividad sistémica y baja en los índices

autorreportados siendo significativamente mejor en el caso del ESSPRI que el SSI y el PROFAD<sup>(3)</sup>. NE: 2

### **Pregunta 2- ¿Existe algún instrumento para evaluar FATIGA en pacientes con SSp?**

Términos utilizados: ((Sjögren syndrome, measure fatigue, assessment fatigue, establishment fatigue, fatigue index, fatigue self report, fatigue and correlation activity, fatigue and Sjögren syndrome) AND (treatment response))

Artículos encontrados: PubMed: 150; Cochrane: 6; LILACS: 1

Artículos seleccionados por título: PubMed: 22; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por abstract y texto completo: PubMed: 2; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por referencia: 2

Bowman y colaboradores publicaron, en el 2004, un estudio de corte transversal, multicéntrico, para evaluar la validez de un cuestionario creado exclusivamente para medir fatiga en SSp, el Profile of Fatigue and Discomfort - Sicca Symptoms Inventory (ProFAD-SSI). El estudio incluyó 380 pacientes, de los cuales 137 presentaban diagnóstico de SSp, 74 de AR, 66 de LES y 103 controles sanos. Dicho cuestionario comprende 64 preguntas divididas en ocho dominios (fatiga somática, fatiga mental, artralgias, disfunción vascular, y sequedad ocular, oral, cutánea y vaginal). Cada pregunta tiene un valor de 0 a 7 en una escala de Likert. Este nuevo cuestionario se comparó con otros ya existentes no específicos para SSp como el Medical Outcome Study Short-Form 36 (SF-36), el World Health Organization's cross cultural quality of life questionnaire (WHOQOL-BREF) y el Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) que consta de 14 preguntas autorreportadas para identificar depresión o ansiedad clínicamente significativas. El ProFAD-SSI demostró ser una herramienta útil y sensible para medir FATIGA en pacientes con SSp, y también en AR y LES<sup>(4)</sup>. NE: 2

Bowman y colaboradores publicaron, en 2009, un estudio de corte transversal que validó la versión abreviada del primer cuestionario, el ProFAD-SSI-SF. Se incluyeron 43 pacientes con SSp (casos) y 50 controles AR. Esta última versión consta de 19 preguntas, cada una de las cuales refleja las distintas facetas de los ocho dominios de la versión extendida. Se encontró una fuerte correlación entre el ProFAD-SSI y el ProFAD-SSI-SF ( $r=0,8$ )<sup>(5)</sup>. NE: 2

En el estudio de Seror y colaboradores, publicado en 2011 y mencionado previamente, el ProFAD-SSI-SF se correlacionó con el EVA de fatiga reportado por el paciente, siendo útil para identificar fatiga somática no así

para fatiga mental<sup>(2)</sup>. Este último dato sirvió de base para desarrollar el ESSPRI el cual incluye, como fue mencionado anteriormente, un EVA de fatiga<sup>(3)</sup>. NE: 2.

### **Pregunta 3- ¿Existe algún instrumento para evaluar el COMPROMISO ARTICULAR en pacientes con SSp?**

Términos utilizados: ((“Sjögren syndrome”) AND (“arthritis evaluation” OR “arthritis impact” OR “arthritis impact measure” OR “arthritis impact measurement” OR “arthritis impact measurement scale” OR “arthritis impact measurement scale 2” OR “arthritis impact measurement scale aims” OR “arthritis impact measurement scales questionnaire” OR “arthritis impact measurement scales, 2” OR “arthritis impact measurement scales 2 pain” OR “arthritis impact measurement scale score” OR “arthritis impact measurement scale short” OR “arthritis impact measurement scales aims” OR “arthritis impact measurement scales aims questionnaire” OR “arthritis impact scale” OR “arthritis implications”) OR “arthritis improvement” OR “arthritis index” OR “arthritis index pain” OR “arthritis index questionnaires” OR “arthritis index score” OR “arthritis measurement” OR “arthritis pain scale” OR “arthritis pain scales” OR “arthritis questionnaire” OR “arthritis remission criteria” OR “arthritis remission criteria Sjögren syndrome and arthritis evaluation, Sjögren syndrome and arthritis index, Sjögren syndrome and arthritis impact measurement, Sjögren syndrome and arthritis impact scale))

Artículos encontrados: PubMed: 779; Cochrane: 1; LILACS: 9

Artículos seleccionados por título: PubMed: 0; Cochrane: 0; LILACS: 0

No se encontró evidencia de cómo evaluar el compromiso articular en pacientes con SSp.

### **Pregunta 4- ¿Existen instrumentos para medir ACTIVIDAD y DAÑO en SSp?**

Términos utilizados: ((Sjögren Syndrome) AND (Disease activity) AND (Outcome measures, Sjögren syndrome) AND (instruments disease activity, Sjögren Syndrome AND damage index) AND (outcome measures, Sjögren syndrome) AND (damage index, Sjögren syndrome) AND (disease activity) AND (weights and measures, Sjögren Syndrome) AND (damage index) AND (outcome measures, Sjögren syndrome) AND (structural damage) AND (disease activity, Sjögren Syndrome) AND (Disease activity) AND (outcome measure, Sjögren Syndrome) AND (damage index) AND (outcome measures, Sjögren syndrome) AND (damage index, Sjögren syndrome))



AND (instruments disease activity, Sjögren syndrome) AND (damage index, Sjögren Syndrome) AND (Disease activity) AND (Outcome measures)).

Artículos encontrados: PubMed: 150; Cochrane: 139; LILACS: 59

Artículos seleccionados por título: PubMed: 40; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por abstract y texto completo: PubMed: 6; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por referencia: 4

El ESSPRI es un cuestionario autorreportado, comentado previamente, diseñado para medir actividad en los tres principales síntomas referidos por los pacientes con SSp (sequedad, dolor y fatiga). El ESSPRI ha demostrado ser un índice simple, con buena sensibilidad al cambio, siendo útil también para valorar la actividad de la enfermedad, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica diaria <sup>(3)</sup>. NE: 2

Vitali y colaboradores publicaron, en 2007, un estudio multicéntrico, de corte transversal, en el que se incluyeron 206 pacientes con SSp. Un modelo con 11 variables (SSDAI) fue el mejor en predecir la actividad sistémica de los pacientes. El mismo mostró una alta correlación con el EVA global del médico en la evaluación basal y a los tres meses ( $r=0,87$  y  $0,82$ , respectivamente). El análisis de las curvas ROC mostró que los pacientes con una alta actividad de la enfermedad podían identificarse con un score mayor o igual a cinco <sup>(6)</sup>. NE: 2

Bowman y colaboradores publicaron, en 2007, un estudio de corte transversal que incluyó 104 pacientes con SSp, 65 de los cuales fueron controlados cada tres meses durante 12 meses. Un grupo de expertos propuso los dominios a considerar en el índice de actividad sistémica en SS (SCAI), el cual fue testeado por análisis de factores. Se encontró una alta correlación entre los dominios de fatiga, músculo esquelético y Raynaud del SCAI, con los dominios de fatiga, artralgias y vascular del PROFAD. Se encontró una asociación significativa entre las modificaciones de tratamiento y la aparición de brotes, definida por SCAI. La correlación entre el SCAI y la escala de evaluación por el médico para evaluar brotes fue alta ( $r=0,71$ ). Además mostró ser un índice reproducible y sensible al cambio <sup>(7)</sup>. NE: 2

Seror y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio multicéntrico, de corte transversal, que tuvo como objetivo desarrollar un nuevo índice de actividad sistémica de la enfermedad: el ESSDAI. Treinta y nueve expertos identificaron 12 dominios órgano específicos, cada uno de los cuales estaba conformado por tres o cuatro ítems. Se tomaron los datos de 96 pacientes con complicaciones sistémicas y se generaron 702 viñetas. A su vez, los expertos

evaluaron la actividad de la enfermedad de cinco pacientes con un EVA global. Utilizando el EVA como variable dependiente, se estimó el peso de cada dominio en un modelo de regresión logística múltiple. Los 12 dominios se encontraron significativamente asociados con el EVA global del médico, con un peso de cada uno de ellos entre 1 y 6. El ESSDAI mostró una buena correlación con el EVA global del médico tanto de los pacientes reales como con las 702 viñetas ( $r=0,61$  y  $r=0,58$ , respectivamente). En la actualidad, éste es el índice con más repercusión <sup>(8)</sup>. NE: 2

En el estudio publicado por Seror y colaboradores, en el 2015, se compararon todos los índices específicos para evaluar a los pacientes con SSp y se encontró una baja correlación entre los índices de actividad sistémica y los índices autorreportados, implicando que estos dos componentes evalúan diferentes facetas de la enfermedad. Debido a la baja correlación entre ambos, se recomienda utilizar ambos índices para evaluar la actividad de la enfermedad en los pacientes con SSp <sup>(3)</sup>. NE: 2

Dentro de los índices de daño se encuentran: el Sjögren's Syndrome Disease Damage Index (SSDDI) que es un índice desarrollado en el mismo estudio y con la misma metodología que el SSDAI <sup>(6)</sup>, y el Sjögren's Syndrome Damage Index (SSDI) que correspondería a una versión modificada del SLICC <sup>(9)</sup>.

En el primer caso se observó que un modelo compuesto por nueve variables, era el mejor predictor de daño. El puntaje obtenido con el SSDDI mostró una alta correlación con el EVA global de daño por el médico ( $r=0,76$ ) <sup>(6)</sup>. NE: 2

Barry y colaboradores publicaron en 2008 un estudio de corte transversal que incluyó 114 pacientes con SSp que fueron evaluados en visita basal y a los 12 meses. Basados en la validación por expertos (reumatólogos, oftalmólogos y odontólogos) se generó un índice de daño formado por 29 ítems incorporados en los dominios ocular, oral y de compromiso sistémico (SSDI). El SSDI mostró una baja correlación con la duración de la enfermedad ( $r=0,44$ ), la función física medida por SF-36 ( $r=0,25$  en semana cero,  $r=0,26$  a los 12 meses) y la actividad de la enfermedad ( $r=0,21$  en semana cero,  $r=0,22$  a los 12 meses). El índice de daño ocular mostró una baja correlación con el dominio de sequedad ocular del PROFAD-SSI ( $r=0,23$  en semana cero,  $r=0,37$  a los 12 meses). El índice fue sensible al cambio a los 12 meses ( $z=-3,262$ ;  $p<0,01$ ). El SSDI posee como ventaja por sobre el SSDDI en que reconoce daño en los aparatos cardiovascular, gastrointestinal y osteomuscular <sup>(9)</sup>. NE: 3

#### **Pregunta 5- ¿Existe algún instrumento para evaluar CALIDAD de vida en SSp?**

Términos utilizados: ((quality of life) AND (measure) AND

(Sjögren syndrome, quality of life) AND (assessment) AND (Sjögren syndrome, quality of life) AND (Sjögren syndrome)).

Artículos encontrados: PubMed: 252; Cochrane: 1; LILACS: 2

Artículos seleccionados por título: PubMed: 34; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por abstract y texto completo: PubMed: 13; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por referencia: 3

Artículos seleccionados: 0

Varios trabajos han demostrado una disminución de la calidad de vida en los pacientes con SSp, y esto se ve asociado en su mayoría a la intensidad de los síntomas SICCA y mioarticulares. La mayoría de estos trabajos han elegido para medir calidad de vida el cuestionario Short Form-36, pero no existe en la actualidad instrumento específico de SSp para medir calidad de vida <sup>(10-12)</sup>.

#### **Pregunta 6- ¿Existe algún instrumento para evaluar CAPACIDAD FUNCIONAL en SSp?**

Términos utilizados: ((Sjögren syndrome) AND (“physical function” OR “physical function/disability” OR “physical function assessment” OR “physical function assessments” OR “physical function capacity” OR “physical function categories” OR “physical function category” OR “physical function component” OR “physical function components” OR “physical function data” OR “physical function domain scale” OR “physical function domain scores” OR “physical function domains” OR “physical function evaluation” OR “physical function exams” OR “physical function impairment” OR “physical function impairments” OR “physical function improvement” OR “physical function improvements” OR “physical function index” OR “physical function indicators” OR “physical function instrument” OR “physical function item” OR “physical function level” OR “physical function levels” OR “physical function limitation” OR “physical function limitations” OR “physical function loss” OR “physical function measure” OR “physical function measurements” OR “physical function measures” OR “physical function outcome” OR “physical function outcomes” OR “physical function parameters” OR “physical function questionnaire” OR “physical function questionnaires” OR “physical function questions” OR “physical function scale” OR “physical function scales” OR “physical function score” OR “physical function scores” OR “physical function sf 36” OR “physical function short” OR “physical function short form” OR “physical function status” OR “physical

function sub scale” OR “physical function subscale” OR “physical function subscale’s ability” OR “physical function subscale score” OR “physical function subscale scores” OR “physical function subscale’s ability” OR “physical function subscales” OR “physical function variables” OR “physical function, disability” OR “physical function, loss” OR “physical functional” OR “physical functional abilities” OR “physical functional ability” OR “physical functional activities” OR “physical functional aspects” OR “physical functional outcome” OR “physical functional outcomes” OR “physical functional performance” OR “physical functional performance test” Sjögren syndrome) AND (HAQ Sjögren syndrome and physical function capacity Sjögren syndrome and physical function, Sjögren syndrome and functional impairment, Sjögren syndrome and functional assessment, Sjögren syndrome and HAQ, Sjögren syndrome and physical function involvement, Sjögren syndrome and physical function capacity))

Artículos encontrados: PubMed: 1446; Cochrane: 5; LILACS: 12

Artículos seleccionados por título: PubMed: 2; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por abstract y texto completo: PubMed: 2; Cochrane: 0; LILACS: 0

Artículos seleccionados por referencia: 0

Artículos seleccionados: 2

No hay un instrumento validado para evaluar la capacidad funcional en pacientes con SSp. El más empleado es el HAQ.

Hackett y colaboradores publicaron, en 2012, un estudio de corte transversal en la que se incluyeron 69 pacientes con SSp y 69 voluntarios sanos. El deterioro funcional evaluado por una versión de dicho cuestionario, denominada “HAQ improved”, se asoció con reducción en la calidad de vida, dolor, fatiga, depresión y actividad de la enfermedad <sup>(13)</sup>. NE: 4

George y colaboradores publicaron, en 2011, una serie de 40 pacientes en la que determinaron que la diferencia mínimamente importante para el HAQ fue, en promedio, -0,18 ( $\pm 0,23$ ) para mejoría y 0,14 ( $\pm 0,30$ ) para deterioro, comparado con un reporte del estado general por el paciente <sup>(14)</sup>. NE: 4

#### **Bibliografía**

1. Bowman SJ, et al. Validation of the Sicca Symptoms Inventory for clinical studies of Sjögren’s syndrome. *J. Rheumatol* 2003 Jun;30(6):1259-66.
2. Seror R, et al. EULAR Sjogren’s Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus

- patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):968-72.
3. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, Bootsma H, Tzioufas A, Solans-Laqué R, Mandl T, Gottenberg JE, Hachulla E, Sivils KL, Ng WF, Fauchais AL, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Saraux A, Tomsic M, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenweider C, Ravaud P, Vitali C, Mariette X, Bowman SJ; EULAR Sjögren's Task Force. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):859-66.
  4. Bowman SJ, et al. Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Jun;43(6):758-64.
  5. Bowman SJ, et al. Patient-reported outcomes in primary Sjogren's syndrome: comparison of the long and short versions of the Profile of Fatigue and Discomfort-Sicca Symptoms Inventory. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Feb;48(2):140-3.
  6. Vitali C, et al. Sjögren's syndrome disease damage index and disease activity index: Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007;56: 2223-31.
  7. Bowman SJ, et al. Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SCAI) a systemic disease activity measure for use in clinical trial in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46 (12): 1845-51.
  8. Seror R, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1103-9.
  9. Barry R, et al. The Sjögren's Syndrome Damage Index - a damage index for use in clinical trials and observational studies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2008;(47):1193-8.
  10. Cho HJ et al. The EULAR Sjogren's syndrome patient reported index as an independent determinant of health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome patients: in comparison with non-Sjogren's sicca patients. *Rheumatology* 2013;52(12):2208-17.
  11. Baturone R et al. Health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome: relationship with serum levels of proinflammatory cytokines. *Scand J Rheumatol* 2009;38(5):386-9.
  12. Meijer JM et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2009;48(9):1077-82.
  13. Hackett K, Newton J, Frith J, Elliott C, Lendrem D, Foggo H, et al. Impaired Functional Status in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Care Res* 2012;64(11):1760-4.
  14. George A and Pope J. The minimally important difference (MID) for patient-reported outcomes including pain, fatigue, sleep and the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(2):248-53.

# Síndrome de Sjögren primario: factores pronósticos

Guillermo Bennasar, Marta Mamani

Servicio de Reumatología, Hospital B. Rivadavia

- 1) En pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp), la presencia de anticuerpos Ro/SSA, La/SSB y factor reumatoideo, ¿se asocian a un mayor riesgo de linfoma?
- 2) En pacientes con SSp, las crioglobulinas positivas ¿se asocian a mayor riesgo de linfoma/mortalidad?
- 3) En pacientes con SSp, la hipocomplementemia, ¿se asocia a un mayor riesgo de linfoma/mortalidad?
- 4) En pacientes con SSp, la presencia de parotidomegalia, ¿se asocia a un mayor riesgo de linfoma/mortalidad?
- 5) En pacientes con SSp, la vasculitis cutánea, ¿se asocia a mayor riesgo de linfoma/mortalidad?
- 6) En pacientes con SSp, la linfadenopatías y la esplenomegalia, ¿se asocian a mayor riesgo de viraje a linfoma/mortalidad?
- 7) En pacientes con SSp, la biopsia de glándula salival menor grado III/IV de la clasificación de Chisholm, ¿se asocia a un mayor riesgo de desarrollar linfoma?
- 8) En pacientes con SSp, la leucopenia, ¿se asocia a mayor riesgo de desarrollar linfoma?
- 9) En pacientes con SSp, la gammapatía monoclonal, ¿se asocia a mayor riesgo de desarrollo de linfoma?
- 10) En pacientes con SSp, la presencia de compromiso pulmonar, ¿se asocia a mayor mortalidad?
- 11) En pacientes con SSp, la glomerulonefritis crioglobulinémica, ¿se asocia a un mayor riesgo de linfoma?
- 12) La presencia de centros germinales en la biopsia de glándula salival menor, ¿se asocia a mayor riesgo de desarrollo de linfoma?
- 13) En pacientes con SSp, la elevación de los niveles séricos de beta-2-microglobulina, ¿se asocia a mayor actividad de la enfermedad, con aumento de riesgo de desarrollo de linfoma?

## Estrategias de búsqueda:

- 1) ((sjogren syndrome) AND (anti ro) AND (anti la OR rheumatoid factor) AND (lymphoma))
- 2) ((sjogren syndrome) AND (cryoglobulin) AND (mortality/lymphoma))
- 3) ((sjogren syndrome) AND (hypocomplementemia) AND (lymphoma /mortality))

- 4) ((sjogren syndrome) AND (parotid enlargement) AND (lymphoma))
- 5) ((sjogren syndrome) AND (lymphadenopathy) AND (splenomegaly) AND (lymphoma/mortality))
- 6) ((sjogren syndrome) AND (vasculitis OR palpable purpura) AND (mortality/lymphoma))
- 7) ((sjogren syndrome) AND (biopsy) AND (gland salivary minor) AND (chisholm) AND (lymphoma))
- 8) ((sjogren syndrome) AND (leucopenia OR lymphopenia OR neutropenia OR anemia) AND (lymphoma))
- 9) ((sjogren syndrome) AND (monoclonal gammopathy) AND (lymphoma))
- 10) ((sjogren syndrome) AND (lung disease) AND (mortality))
- 11) ((sjogren syndrome) AND (glomerulonephritis) AND (lymphoma))
- 12) ((sjogren syndrome) AND (centers germinal) AND (lymphoma))
- 13) ((sjogren syndrome)) AND (B<sub>2</sub>microglobulia) AND (mortality/lymphoma)).

## Artículos encontrados:

PubMed: 522

Cochrane: 22

LILACS: 3

Se seleccionaron 37 artículos por título y abstract, todos ellos de la base de PubMed. Se agregaron 4 artículos por búsqueda manual.

En este capítulo, los artículos se describen de manera conjunta, dado que la mayoría de los mismos responden a varias de las preguntas PICO seleccionadas.

La asociación de SSp y linfoma, en su mayoría linfoma no Hodgkin (LNH), ha sido documentada en los últimos 40 años <sup>(1-6)</sup>. Acorde a distintos reportes, el riesgo de desarrollar linfoma o enfermedad linfoproliferativa (ELP), se encuentra alrededor del 4% durante los primeros 5 años, 10% a los 15 años y 18% después de 20 años de realizado el diagnóstico <sup>(7-14)</sup>.

Zintzaras y colaboradores publicaron un metaanálisis

de estudios de cohorte, heterogéneos entre ellos, donde reportaron que los pacientes con SSp son más susceptibles a desarrollar linfoma (tasa de incidencia estandarizada: 18,8; IC 95%: 9,5-37,3) en comparación con pacientes con otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico ((LES) (7,4; IC 95%: 3,3-17,0)) y la artritis reumatoidea (AR). En el caso de SSp, la tasa de incidencia estandarizada fue de 18,8 (95%: 9,5-37,3), seguidos por LES, y un menor riesgo para AR (3,9; IC 95%: 2,5-5,9)<sup>(15)</sup>. NE: 2

Nishishinya y colaboradores publicaron, en el año 2014, una revisión sistemática que incluyó 18 artículos en la cual resumen la evidencia existente respecto a los factores predictivos de linfoma en pacientes con SSp. Dichos estudios incluyeron pacientes que cumplían criterios clasificatorios diferentes para la enfermedad, con eventual desarrollo de diferentes tipos de linfoma<sup>(16)</sup>.

Dado la heterogeneidad de los estudios incluidos, los mismos se describirán en el transcurso de este texto:

Skopouli y colaboradores publicaron, en el año 2000, un estudio de cohorte prospectiva en el que evaluaron 261 pacientes con SSp, según criterios clasificatorios 1993, con una mediana de seguimiento de tres años ((rango intercuartilo (RIQ): 2-5)). El desarrollo de linfoma se encontró asociado con bajos niveles de C4 (RR: 7,5; IC 95%: 2,1-26;  $p < 0,01$ ), presencia de crioglobulinas (RR: 7,9; IC 95%: 2,3-27,4;  $p = < 0,01$ ), y púrpura (RR: 3,9; IC 95%: 1,1-14,2;  $p = 0,04$ ). El principal predictor de mortalidad fue el descenso del complemento (RR: 6,5;  $p = 0,004$ )<sup>(8)</sup>. NE: 2

Ioannidis y colaboradores publicaron en 2002 un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó 723 pacientes griegos con SSp, según criterios europeos 1993, en un seguimiento promedio de seis años, donde evaluaron el riesgo de mortalidad y desarrollo de ELP. Durante un seguimiento de 4384 personas-año, se hallaron 39 muertes, de las cuales siete se debieron a linfoma, 38 pacientes desarrollaron ELP. La razón de mortalidad estandarizada fue 1,15 (IC 95%: 0,86-1,73) en comparación con la población general de Grecia. En los casos incidentes, la probabilidad de desarrollo de ELP fue de 2,6% a los cinco años y 3,9% a los diez años. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con niveles bajos de C4 en la primera visita del estudio (HR: 4,39; IC 95%: 2,18-8,83). En el análisis multivariado se encontraron como predictores independientes del desarrollo de ELP parotidomegalia (HR: 5,21; IC 95%: 1,76-15,4), la púrpura palpable (HR: 4,16; IC 95%: 1,65-10,5), y bajos niveles de C4 (HR: 2,40; IC 95%: 0,99-5,83), en la primera visita del estudio<sup>(4)</sup>. NE: 2

Baimpa y colaboradores publicaron, en el año 2009, un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó 536 pacientes con SSp, según criterios 2002, con una media de seguimiento de 31 meses (rango: 0-317 meses). Anemia,

linfopenia, trombocitopenia, hipergammaglobulinemia, gammapatía monoclonal y crioglobulinemia mostraron una correlación significativa con la presencia de síntomas extraglandulares tales como púrpura palpable, linfadenopatía y esplenomegalia<sup>(7)</sup>. El linfoma se diagnosticó en 7,5% (IC 95%: 5,4%-10%) de los pacientes. En el modelo multivariado, se encontró que el desarrollo de LNH en pacientes con SSp se podría predecir por la presencia de neutropenia (HR: 8,97. IC 95%: 1,10-73;  $p = 0,04$ ), crioglobulinemia (HR: 2,91. IC 95%: 1,15-6,94;  $p < 0,01$ ), esplenomegalia (HR: 3,97. IC 95%: 1,49-10,62;  $p < 0,01$ ), linfadenopatía (HR: 2,62. IC 95%: 1,15-5,94;  $p = 0,02$ ), y bajos niveles de C4 (HR: 3,31, IC 95%: 1,35-8,12;  $p < 0,01$ )<sup>(7)</sup>. NE: 2

Solans-Laque y colaboradores describieron en el año 2011 una cohorte prospectiva, que incluyó 244 pacientes con SSp, según criterios 1993, con una mediana de seguimiento de 8,6 años (1-20 años) y encontraron que la púrpura (HR: 8,04, IC 95%: 2,33-27,67), parotidomegalia (HR: 6,75, IC 95%: 1,89-23,99), anemia (HR: 3,43, IC 95%: 1,04-11,35), leucopenia (HR: 8,70, IC 95%: 2,38-31,82), linfocitopenia (HR: 16,47, IC 95%: 3,45-78,67), hipergammaglobulinemia (HR: 4,06, IC 95%: 1,06-15,58), disminución de C3 (HR: 36,65, IC 95%: 10,65-126,18) y descenso de C4 (HR: 39,70, IC 95%: 8,85-126,18) fueron predictores de desarrollo de LNH, pero solo la hipocomplementemia y la linfocitopenia fueron factores de riesgo independientes en el análisis multivariado ajustado por edad<sup>(10)</sup>. NE: 2

Kassan y colaboradores reportaron, en el año 1978, en 142 pacientes con síndrome sicca, con un seguimiento promedio de ocho años, que la presencia de linfopenia, espleno y parotidomegalia se asociaban a un mayor riesgo de desarrollo de linfoma<sup>(2)</sup>. NE: 3

A su vez, Risselada y colaboradores publicaron, en el año 2013, un estudio de cohorte retrospectiva que incluyó 195 pacientes con SSp según criterios 2002, con un promedio de seguimiento de 7,6 años, de los cuales 21 pacientes (11%) desarrollaron LNH. La parotidomegalia (OR: 2,84) y los bajos niveles de C4 (OR: 7,71) se encontraron asociados con el desarrollo de LNH<sup>(13)</sup>. NE: 2

Quartuccio y colaboradores, en el año 2013, publicaron un estudio de corte transversal que incluyó 661 pacientes con SSp, según criterios clasificatorios 2002, observándose asociación independiente tanto de las crioglobulinas (RRR: 6,8; IC 95%: 2,1-22,1), los bajos niveles de C4 (RRR: 8,3, IC 95%: 3,6-19,2), como de la leucopenia (RRR: 3,3; IC 95%: 1,5-7,05) con el desarrollo de linfoma<sup>(14)</sup>. NE: 4

Theander y colaboradores publicaron, en el año 2006, un estudio de cohorte prospectiva que incluyó 506 pacientes con SSp, que cumplían criterios de Copenhague, o 1993, o 2002, con una mediana de seguimiento de ocho

años (rango: 1-19 años). En este estudio no se consideraron las crioglobulinas. Dentro de los factores evaluados, se encontraron como fuerte predictores de malignidad a la púrpura palpable (HR: 4,64; IC 95%: 1,13-16,45), descenso de C3 (HR: 6,18; IC 95%: 1,57-24,22), descenso de C4 (HR: 9,49; IC 95%: 1,94-46,54), linfocitopenia T CD4+ (HR: 8,14; IC 95%: 2,10-31,53)<sup>(18)</sup>. NE: 3

Brito-Zeron publicaron, en 2007, un estudio de cohorte prospectiva que incluyó 247 pacientes, con diagnóstico de SSp según criterios 1993 (167 de ellos cumplían criterios 2002) llegaron a la conclusión de que tanto las crioglobulinas (HR: 4,58, p=0,01) y los bajos niveles séricos de C4 (HR: 5,47, p=0,03), se correlacionaron sustancialmente con progresión a linfoma, ya sea de forma independiente o combinados<sup>(19)</sup>. NE: 2

Aunque la púrpura palpable se encuentra relacionada con el desarrollo de desórdenes linfoproliferativos, pocos estudios mostraron una asociación independiente<sup>(4,8,11)</sup>. En el estudio de cohorte publicado por Ioannidis y colaboradores en 2002 (723 pacientes), la presencia de púrpura al diagnóstico se asoció en forma independiente al desarrollo de linfoma<sup>(4)</sup>. NE: 2

Seis estudios evaluaron anti-Ro/anti-La,<sup>(4,14,17-19,21)</sup> pero sólo un estudio mostró una asociación significativa con el desarrollo de enfermedad linfoproliferativa en el análisis univariado, la cual no se mantuvo en el análisis multivariado<sup>(4)</sup>. NE: 2

La linfopenia se mostró como un factor de riesgo independiente en la mitad de los trabajos que evaluaban este resultado<sup>(11)</sup>. Es así que Theander y colaboradores destacaron como fuerte predictor de malignidad a la linfocitopenia T CD4+ (HR: 8,14, IC 95%: 2,10-31,53)<sup>(18)</sup>. En particular, hubo una asociación estadísticamente significativa entre la linfopenia T CD4+ y LNH (p<0,01)<sup>(9)</sup>. La neutropenia también se identificó como un factor predictor importante en un estudio<sup>(9)</sup>, pero no alcanzó asociación estadísticamente significativa en otros tres<sup>(2,15,22)</sup>. Por último, la anemia, la presencia de ANA o factor reumatoideo e hipergammaglobulinemia no se asociaron con linfoma o ELP en los análisis ajustados<sup>(2,4,9,12,15,17,18-22)</sup>. NE: 2

Partiendo de otros artículos no incluidos en la revisión previamente mencionada y con respecto a la gammapatía monoclonal, en la década de 1980, Moutsopoulos y colaboradores informaron la presencia de inmunoglobulinas monoclonales en pacientes con SSp y su asociación con manifestaciones extraglandulares y trastornos linfoproliferativos; estudios posteriores han informado que hasta el 20% de los pacientes con SSp pueden tener gammapatía monoclonal de significado indeterminado<sup>(23-27)</sup>. NE: 4

Brito-Zeron y colaboradores presentaron, en el año

2012, un estudio de cohorte que incluyó a 221 pacientes con SSp de los cuales 48 (22%) presentaron esta manifestación. Los pacientes con gammapatía tuvieron una mayor prevalencia de parotidomegalia (38% vs. 20%, p=0,021), vasculitis (21% vs. 6%, p=0,003), compromiso neurológico (42% vs. 23%, p=0,016), bajos niveles de C3 (24% vs. 11%, p=0,028), descenso de C4 (24% vs. 7%, p=0,003) y crioglobulinas (23% vs. 8%, p=0,012) comparados con aquellos pacientes sin gammapatía. De 48 pacientes con SSp y gammapatía, ocho desarrollaron neoplasias hematológicas después de una media de seguimiento de diez años (17% vs. 5%, p=0,009). La tasa de supervivencia acorde a la presencia o ausencia de gammapatía fue de 83% y 97%, respectivamente (log rank 0,004)<sup>(28)</sup>. NE: 3

El valor pronóstico del análisis de la histología de la glándula salival ha sido recientemente destacado debido a que la organización de focos de linfocitos dentro de los centros germinales se mostró asociado a mayor riesgo de LNH y enfermedad sistémica. Theander y colaboradores publicaron, en el 2011, un estudio de cohorte retrospectiva en el cual la presencia de centros germinales (CG) se asoció con el desarrollo de linfoma; dada las características del estudio, el análisis no pudo ajustarse por el resto de los factores predictores<sup>(29)</sup>. N: 3

El número de focos en las glándulas salivales ha demostrado estar asociado positivamente con la formación de centros germinales<sup>(30)</sup>. Estas observaciones subrayan la importancia de la biopsia de glándula salival menor, cuyo análisis histológico incluye la evaluación del número de focos linfocitarios. NE: 2

Risselada y colaboradores publicaron un estudio de cohorte retrospectiva, en el año 2014, que incluyó 174 pacientes con SSp. La media de focus score (FS) fue significativamente mayor en pacientes que desarrollan LNH (3,0±0,89 vs. 2,25±1,09; p=0,02). El umbral de mayor o igual a tres focos mostró un valor predictivo positivo del 16% para linfoma, y un valor predictivo negativo de 98%. Un FS mayor o igual a tres contribuyó de forma significativa e independiente con el desarrollo de la LNH en un modelo de regresión múltiple<sup>(31)</sup>. NE: 2

Asimismo, Carubbi y colaboradores en un estudio multicéntrico, de corte transversal, realizado en Italia y publicado en el año 2014, también demostraron el valor pronóstico de la biopsia de glándula salival<sup>(32)</sup>. NE: 4

Risselada y colaboradores, en una revisión sistemática de la literatura, estudiaron el rol de los CG ectópicos en la inmunopatología de pacientes con SSp. Seleccionaron 16 estudios, heterogéneos entre ellos, en donde encontraron presencia de CG en 25,1+/-5,0% de los pacientes con SSp. La media de FS era 1,25 puntos mayor en pacientes con CG en comparación con aquellos sin CG. La producción de saliva fue menor en pacientes con CG, aunque esto

no alcanzó significancia estadística. Los porcentajes de pacientes positivos para el factor reumatoideo, anti-Ro y anti-La, fueron significativamente mayores en pacientes con CG (aumento, 15%, 18% y 18%, respectivamente). Además, los pacientes con CG se caracterizaron por niveles aumentados de mediadores proinflamatorios locales y sistémicos. Es importante destacar que estos pacientes tuvieron un mayor riesgo de desarrollo de linfoma (14% frente a 1%)<sup>(30)</sup>. NE: 2

Los pacientes con SSp con afectación renal presentan una reducción de la supervivencia y este hecho estaría estrechamente relacionado con el tipo de enfermedad renal y la propensión a desarrollar linfoma. Si bien los pacientes con nefritis intersticial tienen un mejor pronóstico, la glomerulonefritis (GN) se asocia con el desarrollo de linfoma, como parte de las manifestaciones extraepiteliales mediada por complejos inmunes crioprecipitables, posiblemente debido a crioglobulinemia, que se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad y morbilidad en SSp. Goules y colaboradores publicaron, en 2013, un estudio de cohorte en el cual, en 715 pacientes con SSp, encontraron 35 pacientes (4,9%) con afectación renal clínicamente significativa. Trece (37,1%) tenían solo nefritis intersticial, 17 pacientes (48,6%) tuvieron solo GN y cinco pacientes (14,3%) tenían ambas entidades. Nueve pacientes fallecieron (25,7%), 11 desarrollaron insuficiencia renal crónica (31,4%), y nueve linfoma (25,7%). En general, la tasa de supervivencia a los cinco años fue del 85%. El análisis de sobrevida mostró reducción estadísticamente significativa de la supervivencia de pacientes con SSp con afectación renal en comparación a los que no tenían afectación renal ( $p < 0,01$ ). Ocho de nueve muertes (89%) y ocho de nueve linfomas (89%) se observaron entre los pacientes con GN<sup>(33)</sup>. NE: 2

La frecuencia de compromiso pulmonar en pacientes con SSp varía de un 8 a un 75% en diferentes series, dependiendo del método de diagnóstico empleado<sup>(34)</sup>. Nannini y colaboradores, en un estudio de cohorte prospectiva publicado en 2013, encontraron que el desarrollo de enfermedad pulmonar en SSp se asociaba con pobre supervivencia (HR: 2,16; IC 95%: 0,99-4,74)<sup>(35)</sup>. NE: 2

Similares hallazgos encontraron Palm y colaboradores en un estudio retrospectivo donde estudiaron a 216 pacientes con SSp, de los cuales 59 presentaron compromiso pulmonar. Detectaron un aumento del riesgo cuatro veces mayor de morir a los diez años de la enfermedad entre los pacientes con afectación pulmonar ( $n = \text{diez}$ , 17%) en comparación con los que no tenían afectación pulmonar ( $n = \text{siete}$ , 4,5%)<sup>(36)</sup>. NE: 4

En estudios previos la  $\beta 2$ -microglobulina fue encontrada en el suero, saliva y líquido sinovial de pacientes con SSp<sup>(37-40)</sup>. Gottenberg y colaboradores publicaron, en 2005, un

estudio de corte transversal en el que estudiaron la asociación existente entre  $\beta 2$ -microglobulina con la producción de autoanticuerpos y el compromiso extraglandular en el momento basal, en 177 pacientes con SSp. Encontraron que la secreción de anticuerpos (anti-Ro y anti-La) se relacionó con un aumento de la  $\beta 2$ -microglobulina en suero. Así mismo, su concentración se asoció con compromiso extraglandular en el análisis univariado. Entre los 25 pacientes que tuvieron determinaciones seriadas de  $\beta 2$ -microglobulina, la concentración se incrementó en todos aquellos con exacerbación de la enfermedad<sup>(41)</sup>. NE: 4

## Bibliografía

1. Jordan RC, Speight PM. Lymphoma in Sjogren's syndrome. From histopathology to molecular pathology. *Oral Surg Oral Med O* 1996;81(3):308-320.
2. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89(6):888-892.
3. Pariente D, Anaya JM, Combe B, Jorgensen C, Emberger JM, Rossi JF et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Med* 1992;1:337-342.
4. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-747.
5. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2069-2077.
6. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:51-60.
7. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjogren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:284-293.
8. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
9. Smedby KE, Vajdic CM, Falster M et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008;111:4029-4038.

10. Solans-Laque R, Lopez-Hernandez A, Angel Bosch-Gil J, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:415-423.
11. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R (2013) Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1151-6.
12. Johnsen SBJG, Goransson LG, Smastuen MC, Johannesen TB, Haldorsen K et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a population-based study. *Arthritis Care Res* 2013;65:816-821.
13. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's syndrome—a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):171-7.
14. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni Bocci E, Carubbi F et al (2013) Biomarkers of Lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun* 2014 Jun;51:75-80.
15. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-2344.
16. Nishishinya M, Pereda C, Muñoz-Fernandez S et al (2014) Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's Syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015 Jan;35(1):17-26.
17. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-87.
18. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803.
19. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjogren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology* 2007;46:1359-1362.
20. Lazarus M, Robinson D, Mak V et al. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2006;45:1012-1015.
21. Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjogren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011;31:1-8.
22. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467-472.
23. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N, Cervera R, Yagüe J, Ingelmo M, et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:90e7.
24. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS, Lane HC, Papadopoulos NM. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1983;130:2663e5.
25. Moutsopoulos HM, Costello R, Drosos AA, Mavridis AK, Papadopoulos NM. Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:109e12.
26. Tzioufas AG, Costello R, Manoussakis MN, Papadopoulos NM, Moutsopoulos HM. Cryoglobulinemia in primary Sjögren's syndrome: a monoclonal process. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:111e3.
27. Tzioufas AG, Manoussakis MN, Costello R, Silis M, Papadopoulos NM, Moutsopoulos HM. Cryoglobulinemia in autoimmune rheumatic diseases. Evidence of circulating monoclonal cryoglobulins in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1098e104.
28. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, Akasbi M, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Pérez-Alvarez R, Soto-Cárdenas MJ, Sisó A, Ramos-Casals Monoclonal gammopathy related to Sjogren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes. *M.J Autoimmun*. 2012 Aug;39(1-2):43-8.
29. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363-8.
30. Risselada AP, Looije MF, Kruize AA, et al. The role of ectopic germinal centers in the immunopathology of Primary Sjögren's syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:368-76.
31. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon. The prognostic value of routinely minor salivary gland assessments in primary Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1537-40.
32. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bartoloni E, Baldini C, Quartuccio L, Priori R, Valesini G, De Vita S, Bombardieri S, Gerli R, Giacomelli. A retrospective,



- multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren syndrome. *R.Lupus*. Mar;24(3):315-20.
33. Goules AV, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical presentation and outcome *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2945-53.
  34. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006;130:1489-95.
  35. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjogre's syndrome and asociated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013 Nov 25;3(11):e003569.
  36. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund MB, Aaløkken TM, Gran JT. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality- a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):173-9.
  37. Michalski JP, Daniels TE, Talal N, Grey HM. Beta2-microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjogren's syndrome. *N Engl J Med* 1975;293:1228-31
  38. Talal N, Grey HM, Zvaifler N, Michalski JP, Daniels TE. Elevated salivary and synovial fluid beta2-microglobulin in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Science* 1975;187:1196-8.
  39. Maddali Bongi S, Campana G, D'Agata A, Palermo C, Bianucci G. The diagnosis value of beta2-microglobulin and immunoglobulins in primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1995;14:151-6
  40. Castro J, Jimenez-Alonso J, Sabio JM, Rivera-Civico F, Martin-Armada M, Rodriguez MA, et al. Salivary and serum beta<sub>2</sub>-microglobulin and gammaglutamyl-transferase in patients with primary Sjogren syndrome and Sjogren syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta* 2003;334(1-2):225-231.
  41. J-E Gottenberg, M Busson, J Cohen-Solal, F Lavie, K Abbed, R P Kimberly, J Sibia, X Mariette. Correlation of serum B lymphocyte stimulator and b<sub>2</sub>-microglobulin with autoantibody secretion and systemic involvement in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1050-1055.

# Síndrome de Sjögren primario y embarazo

**María Victoria Martire, Marta Mamani**

Servicio de Reumatología, Hospital B. Rivadavia

## **Pregunta 1- Complicaciones en el embarazo:**

**1a. ¿Las pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp), requieren controles más estrictos durante su embarazo para evitar abortos?**

**1b. ¿Las pacientes con SSp, requieren controles más estrictos durante su embarazo para evitar partos pretérmino?**

**1c. ¿Las pacientes con SSp, requieren controles más estrictos durante su embarazo para evitar el bajo peso al nacer?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren's Syndrome OR Sjogren OR Sjögren's Syndrome OR sjogren syndrome) AND (pregnancy complication OR abortion OR Pre-Eclampsia OR Fetal growth restriction OR intra-uterine growth restriction OR pre term delivery OR Low Birth Weight))

(tw:(“Sjogren's Syndrome” OR Sjogren OR “Sjögren's Syndrome” OR “sjogren syndrome” OR “síndrome de sjogren”)) AND (tw:(“pregnancy complication” OR abortion OR “Pre-Eclampsia” OR “Fetal growth restriction” OR “intra-uterine growth restriction” OR “pre term delivery” OR “Low Birth Weight” OR “bajo peso al nacer” OR abortos OR “retraso crecimiento intrauterino”))

Se hallaron 240 artículos de los cuales 228 fueron eliminados por título, 5 por abstracts y 1 por el contenido del texto completo; quedando seleccionados 6 artículos.

De Carolis y colaboradores publicaron, en 2014, un estudio retrospectivo que tuvo como objetivo evaluar los resultados del embarazo en mujeres con SSp. Se compararon 34 mujeres con SSp con 136 controles. Se observó un aumento estadísticamente significativo de la tasa de abortos espontáneos, partos prematuros y cesáreas en los embarazos en las pacientes con SSp. La media de peso al nacer y el percentil de peso medio al nacer fueron significativamente menores en los hijos de mujeres con SSp en comparación con los controles. El resultado del embarazo fue similar en las mujeres con diagnóstico previo y postembarazo analizado. Es importante resaltar que las mujeres con SSp experimentaron embarazos complicados con más frecuencia que los controles aún antes de la aparición de los síntomas<sup>(1)</sup>. NE: 4

Hussein y colaboradores publicaron, en 2011, un estudio de casos y controles anidado que tuvo como objetivo analizar los resultados del embarazo y del feto en pacientes con SSp en comparación con la población general. Se encontró que el peso al nacer fue significativamente diferente entre los casos y los controles ( $p=0,03$ ). Los recién nacidos de las mujeres con SSp se caracterizaron por presentar menor peso al nacer ( $p<0,01$ ). El 25% de estos bebés eran pequeños para la edad gestacional en comparación con sólo el 7,5% de los controles ( $p<0,04$ ). Las cesáreas fueron más frecuentes en las mujeres con SSp ( $p: 0,02$ ). En este estudio todos los bebés nacidos prematuramente y con bajo peso al nacer entre los casos se encontraron en el grupo de pacientes con SSp diagnosticado antes del embarazo<sup>(2)</sup>. NE: 4

Siamopoulou-Mavridou y colaboradores publicaron, en 1988, un estudio retrospectivo que tuvo como objetivo evaluar los resultados de los embarazos en mujeres que posteriormente desarrollaron manifestaciones clínicas de enfermedades autoinmunes. Se evaluaron 419 embarazos en 154 mujeres con enfermedades autoinmunes, observándose que los embarazos en mujeres que posteriormente desarrollaron SSp (N: 21), tuvieron una mayor incidencia de abortos espontáneos que los controles sanos ( $p<0,05$ )<sup>(3)</sup>. NE: 4

En otros tres estudios no se encontraron diferencias estadísticamente significativas<sup>(4-6)</sup>. NE: 4

En conclusión, si bien no se encontró evidencia en cuanto a la frecuencia en la que deben realizarse los controles del embarazo en estas pacientes, se observó mayor prevalencia de abortos espontáneos, partos prematuros y cesáreas en pacientes con SSp. El peso al nacer fue significativamente menor en los hijos de mujeres con SSp en comparación con los controles.

## **Pregunta 2- Control de complicaciones cardiológicas: ¿En pacientes con SSp con anticuerpo anti-Ro y/o LA positivo, es de utilidad el doppler fetal para el diagnóstico de bloqueo cardíaco congénito?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren's Syndrome OR Sjogren OR Sjögren's Syndrome OR sjogren syndrome OR RO ANTIBODIES OR LA ANTIBODIES) AND (atrioventricular block

OR congenital heart block) AND (diagnosis) AND (DOPPLER COLOR OR ULTRASOUND OR cardiac monitoring))

(tw:(“Sjogren’s Syndrome” OR Sjogren OR “Sjögren’s Syndrome” OR “sjogren syndrome” OR “sindrome de sjogren” )) AND (tw:(“lupus neonatal” OR “neonatal lupus”)) AND (tw:(“doppler color” OR ultrasound OR “echocardiographic screening” OR “cardiac monitoring” OR “echocardiography” OR “doppler color echocardiography” OR ecocardiograma))

Se hallaron 155 artículos de los cuales 153 fueron eliminados por título, 1 por abstract, quedando seleccionado 1 artículo.

Friedman y colaboradores publicaron, en 2010, una serie de casos (estudio PRIDE) en la que evaluaron 127 mujeres embarazadas con anti-SSA/Ro, de las cuales se analizaron 98 embarazos. El protocolo incluyó ecocardiogramas fetales semanales entre las 16 y 26 semanas de gestación y estudios quincenales en las semanas 26 a 34. Los intervalos PR de 150 ms o mayores eran considerados prolongados (bloqueo de primer grado). La prolongación del intervalo PR fue poco común (tres casos) y no precedió al bloqueo más avanzado. El BCC de tercer grado ocurrió en tres pacientes. En este estudio se observó que el bloqueo avanzado y la miocardiopatía pueden ocurrir dentro de la primera semana posterior a un ecocardiograma normal <sup>(7)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 3- Utilidad de la Hidroxicloroquina (HCQ): ¿En pacientes con SSp, es de utilidad el tratamiento profiláctico con HCQ para prevenir el lupus neonatal/ bloqueo cardíaco congénito (BCC)?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren’s Syndrome OR Sjogren OR Sjögren’s Syndrome OR sjogren syndrome SS-A antibodies OR ro antibodies OR la antibodies OR SS-B antibodies) AND (hydroxychloroquine OR antimalarial drug) AND (Neonatal Systemic lupus erythematosus OR neonatal lupus OR Congenital heart block OR congenital heart defect OR congenital complete heart block))

(tw:(“Sjogren’s Syndrome” OR Sjogren OR “Sjögren’s Syndrome” OR “sjogren syndrome” OR “SINDROME DE SJOGREN”)) AND (tw:(hydroxychloroquine OR “antimalarial drug” OR “antimaláricos” OR hidroxicloroquina)) AND (tw:(“Neonatal Systemic lupus erythematosus” OR “neonatal lupus” OR “Congenital heart block” OR “congenital heart defect” OR “congenital complete heart block”))

Se hallaron 80 artículos de los cuales se eliminaron 75 por título, 1 por abstract y 3 por texto completo, 1 artículo fue seleccionado.

Izmirly y colaboradores publicaron, en 2012, un

estudio de cohorte histórica en el que se incluyeron 257 embarazos de madres con anticuerpos anti-SSA/Ro positivos posteriores al nacimiento de un niño con lupus neonatal (LN). De las madres evaluadas, 40 habían recibido HCQ y 217 no habían sido expuestos a la misma. La tasa de recurrencia de LN con compromiso cardíaco en los fetos expuestos a HCQ fue 7,5% (3/40) en comparación con 21,2% (46/217) en el grupo no expuesto (p=0,050). En el análisis multivariado, el uso de HCQ resultó significativamente asociado a un menor riesgo de LN cardíaco (OR: 0,2; IC 95%: 0,06-0,92; p=0,04) <sup>(8)</sup>. NE: 4

### **Pregunta 4- Utilidad de las inmunoglobulinas en el LN: ¿En pacientes con SSp embarazadas, la utilización de inmunoglobulinas cambia el pronóstico del LN?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren’s Syndrome OR Sjogren OR Sjögren’s Syndrome OR sjogren syndrome SS-A antibodies OR ro antibodies OR la antibodies OR SS-B antibodies) AND (Neonatal Systemic lupus erythematosus OR neonatal lupus OR Congenital heart block OR congenital heart defect OR congenital complete heart block) AND (intravenous immunoglobulin OR inmunoglobulin OR IVIG))

(tw:(“Sjogren’s Syndrome” OR Sjogren OR “Sjögren’s Syndrome” OR “sjogren syndrome” OR “SS-A antibodies” OR “ro antibodies” OR “la antibodies” OR “SS-B antibodies” OR “Síndrome de Sjogren”)) AND (tw:(“Neonatal Systemic lupus erythematosus” OR “neonatal lupus” OR “Congenital heart block” OR “congenital heart defect” OR “congenital complete heart block” OR “bloqueo cardíaco congénito” OR “bloqueo cardíaco”)) AND (tw:(“intravenous immunoglobulin” OR inmunoglobulin OR IVIG OR inmunoglobulinas))

Se encontraron 455 artículos. De los mismos, 439 fueron eliminados por título, 14 por abstract, quedando 2 seleccionados.

Pisoni y colaboradores publicaron, en 2010, un estudio multicéntrico, prospectivo. Se evaluaron 24 embarazos en 22 mujeres en las que en un embarazo anterior los fetos habían desarrollado BCC. Quince pacientes recibieron infusiones de inmunoglobulinas endovenosas (IVIG). Los nueve embarazos en las siete pacientes restantes se utilizaron como controles. Las IVIG se administraron a una dosis de 400 mg/kg en las semanas 12, 15, 18, 21, y 24 de embarazo. Tres fetos de madres con diagnóstico de SSp desarrollaron BCC entre los 15 embarazos en el grupo de tratamiento (20%) y en los nueve embarazos del grupo control (11%). La utilización de IVIG a la dosis y la frecuencia utilizada en este estudio no fue eficaz como terapia profiláctica para evitar el BCC en madres de alto riesgo <sup>(9)</sup>. NE: 4

Friedman y colaboradores publicaron, en 2010, una

serie de casos multicéntrica. Se evaluaron 20 madres, las cuales recibieron IVIG en las mismas dosis que en el estudio previo, cada tres semanas, desde la semana 12 hasta la semana 24 de gestación. Tres fetos desarrollaron bloqueo cardíaco a pesar de las infusiones de IVIG <sup>(10)</sup>. NE: 4

**Pregunta 5- Utilidad de los corticoides en el LN:  
¿En pacientes con SSp, es útil el uso de corticoides para evitar o tratar el lupus neonatal?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren's Syndrome OR Sjogren OR Sjögren's Syndrome OR sjogren syndrome SS-A antibodies OR ro antibodies OR la antibodies OR SS-B antibodies) AND (Neonatal Systemic lupus erythematosus OR neonatal lupus OR Congenital heart block OR congenital heart defect OR congenital complete heart block) AND (dexamethasone OR betamethasone OR glucocorticoid OR corticosteroids)) (tw:(“Sjogren's Syndrome” OR Sjogren OR “Sjögren's Syndrome” OR “sjogren syndrome” OR “síndrome de sjogren” OR “SS-A antibodies” OR “ro antibodies” OR “la antibodies” OR “SS-B antibodies”) AND (tw:(“Neonatal Systemic lupus erythematosus” OR “neonatal lupus” OR “lupus neonatal” OR “Congenital heart block” OR “congenital heart defect” OR “congenital complete heart block” OR “bloqueo cardíaco congénito” OR “lupus neonatal”) AND (tw:(dexamethasone OR glucocorticoid OR corticosteroids OR corticoides OR dexametasona OR betametasona))

Se hallaron 92 artículos, 73 fueron eliminados por título, y 15 por abstract. Quedaron seleccionados 4 artículos que se presentan a continuación.

Costedoat-Chalumeau y colaboradores publicaron, en 2003, una serie de casos retrospectiva en la que se evaluaron siete madres consideradas “pacientes de alto riesgo” con historia pasada de BCC y anti-Ro positivo. Se produjeron 13 embarazos posteriores en los cuales no se observó BCC. De los cuatro embarazos en mujeres tratadas con 10 mg/día de prednisona, en ninguno se produjeron complicaciones. En los tres embarazos en mujeres que no recibieron esteroides, se reportaron dos abortos espontáneos tempranos y un hijo nacido vivo. Al evaluar los seis embarazos en mujeres tratadas con dexametasona (4-5 mg/día), se encontró: un aborto temprano espontáneo y otro tardío, dos mortinatos, y dos nacidos vivos con restricción del crecimiento intrauterino e insuficiencia suprarrenal leve <sup>(11)</sup>. NE: 4

Shinohara y colaboradores publicaron, en 1999, un estudio retrospectivo en el que se evaluaron 87 hijos de 40 madres con anticuerpos anti-Ro/SSA positivo. Ninguno de los 26 recién nacidos, cuyas madres recibieron la terapia de mantenimiento con corticoesteroides antes de la semana 16 de gestación, mostró BCC. En 15 de los 61 recién

nacidos, cuyas madres no recibieron corticoesteroides durante el embarazo o comenzaron a recibirlos después de las 16 semanas de gestación, se desarrolló BCC. El BCC completo, una vez desarrollado, no respondió al tratamiento con corticoesteroides <sup>(12)</sup>. NE: 4

En el estudio PRIDE, comentado previamente (estudio prospectivo, observacional, multicéntrico, serie de casos), se evaluaron 98 embarazos. El LN se desarrolló en diez casos (cuatro sólo se manifestaron como compromiso cutáneo). Tres fetos presentaron bloqueo de tercer grado, los cuales no revirtieron con el uso de dexametasona. Dos fetos presentaron prolongación del intervalo PR mayor a 150 ms y ambos revirtieron con la utilización de 4 mg de dexametasona <sup>(7)</sup>. NE: 4

Saleeb y colaboradores publicaron, en 1999, un estudio retrospectivo en el que se evaluaron 47 madres con anticuerpos anti-SSA/Ro o anticuerpos anti-SSB/La positivos e hijos con BCC. En 28 embarazos, las madres recibieron dexametasona 4-9 mg/día durante tres a 19 semanas o betametasona 12-24 mg/semana (grupo A). En 22 embarazos, no se utilizaron esteroides (grupo B). Se desarrolló bloqueo de tercer grado en 21 fetos en el grupo A y 18 fetos del grupo B y ninguno fue reversible a pesar del tratamiento con esteroides. La terapia con esteroides fue más eficaz en la resolución de los derrames pleurales, ascitis y la hidropesía fetal. Aunque los fetos del grupo A tenían más complicaciones en la presentación que los del grupo B, no hubo diferencias significativas en la duración del embarazo, el número de muertes, el grado final del bloqueo cardíaco, o la necesidad de implantación de marcapasos <sup>(13)</sup>. NE: 4

**Pregunta 6- Utilidad de la plasmaféresis en el LN:  
¿En pacientes con SSp, es de utilidad el uso de plasmaféresis para el tratamiento del BCC?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren's Syndrome OR Sjogren OR Sjögren's Syndrome OR sjogren syndrome SS-A antibodies OR ro antibodies OR la antibodies OR SS-B antibodies) AND (Neonatal Systemic lupus erythematosus OR neonatal lupus OR Congenital heart block OR congenital heart defect OR congenital complete heart block) AND (Plasmapheresis OR plasma exchange OR plasma exchanges)) (tw:(“Sjogren's Syndrome” OR Sjogren OR “Sjögren's Syndrome” OR “sjogren syndrome” OR “síndrome de sjogren” OR “síndrome de Sjögren”) AND (tw:(“Neonatal Systemic lupus erythematosus” OR “neonatal lupus” OR “Congenital heart block” OR “congenital heart defect” OR “congenital complete heart block”) AND (tw:(Plasmapheresis OR “plasma exchange” OR plasmaféresis))

Se hallaron 27 artículos de los cuales 13 fueron eliminados por el título, 12 por el contenido del abstract, 1 por el texto,

quedando seleccionado 1 artículo.

Martínez-Sánchez y colaboradores publicaron, en 2015, una serie de tres casos que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de esteroides, plasmaféresis y la administración de IVIG sobre los niveles de Ro/SS-A maternos en casos de afectación cardíaca fetal. Los tres casos fueron fetos con afectación cardíaca leve, los cuales fueron tratados con la triple terapia. La disminución más significativa de anticuerpos se produjo después del primer ciclo. La evolución natural de la enfermedad fue detenida y ninguno de los recién nacidos necesitó marcapasos <sup>(14)</sup>. NE: 4

**Pregunta 7- Utilidad de los niveles de Vitamina D:  
¿Es de utilidad lograr niveles adecuados de vitamina D para evitar el desarrollo de LN en pacientes con SSp?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren's Syndrome OR Sjogren OR Sjögren's Syndrome OR sjogren syndrome SS-A antibodies OR ro antibodies OR la antibodies OR SS-B antibodies) AND (Neonatal Systemic lupus erythematosus OR neonatal lupus OR Congenital heart block OR congenital heart defect OR congenital complete heart block) AND (VITAMIN D 2 OR VITAMIN D 3 OR vitamin d))

(tw:("Sjogren's Syndrome" OR Sjogren OR "Sjögren's Syndrome" OR "sjogren syndrome" OR "síndrome de sjogren" OR "SS-A antibodies" OR "ro antibodies" OR "la antibodies" OR "SS-B antibodies") AND (tw:("Neonatal Systemic lupus erythematosus" OR "neonatal lupus" OR "lupus neonatal" OR "Congenital heart block" OR "congenital heart defect" OR "congenital complete heart block" OR "bloqueo cardíaco congénito" OR "lupus neonatal") AND (tw:("VITAMIN D" 2 OR "VITAMIN D 3" OR "vitamin d" OR "vitamina D"))))

Se hallaron 3 artículos, todos fueron eliminados por título.

**Pregunta 8- Síndrome Antifosfolipídico en pacientes con SSp:**

**En pacientes embarazadas con SSp, ¿es necesaria la búsqueda de anticuerpos antifosfolipídicos (aFL)?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren's Syndrome OR Sjogren OR Sjögren's Syndrome OR sjogren syndrome) AND (antiphospholipid antibody syndromes OR antiphospholipid syndrome OR Antibodies, Antiphospholipid))

(tw:("Sjogren's Syndrome" OR Sjogren OR "Sjögren's Syndrome" OR "sjogren syndrome" OR "síndrome de sjogren" OR "síndrome de Sjögren") AND (tw:("antiphospholipid antibody syndromes" OR "antiphospholipid syndrome" OR "Antibodies, Antiphospholipid" OR "síndrome antifosfolipídico" OR

SAF))

Se hallaron 382 artículos, de los cuales 377 fueron eliminados por el título, 4 por abstracts, 1 artículo fue seleccionado.

Cervera y colaboradores publicaron, en 1997, un estudio de corte transversal que tuvo como objetivo determinar la prevalencia y la importancia clínica de los aFL en una cohorte de pacientes con SSp. Se evaluaron 87 pacientes con recolección prospectiva de los datos. Se compararon con los siguientes grupos de pacientes: 50 pacientes con SS asociado con lupus eritematoso sistémico (LES), 100 pacientes con LES sin SS, y 100 donantes de sangre sanos. Sólo 11 (14%) de los pacientes con SSp presentaron anticuerpos anticardiolipinas o anticoagulante lúpico, o ambos en el suero, pero ninguno contra la beta-2-glicoproteína I. En los pacientes con SSp, los aFL estuvieron presentes en un porcentaje menor que en los pacientes con SS secundario a LES o en pacientes con LES sin SS. La presencia de aFL en estos pacientes con SSp no se asoció con eventos clínicos de SAF <sup>(15)</sup>. NE: 4

**Pregunta 9- Suspensión de drogas en pacientes embarazadas con SSp:**

**¿En pacientes con SSp embarazadas, es necesario suspender el uso de pilocarpina para evitar efectos teratógenos?**

Se realizó la siguiente búsqueda:

((Sjogren's Syndrome OR Sjogren OR Sjögren's Syndrome OR sjogren syndrome) AND (pilocarpine) AND (Teratogenesis OR CONGENITAL ABNORMALITIES OR Abnormalities, Drug-Induced))

(tw:("Sjogren's Syndrome" OR Sjogren OR "Sjögren's Syndrome" OR "sjogren syndrome" OR "síndrome de sjogren" OR "síndrome de Sjögren")) AND (tw:(pilocarpine OR pilocarpina) AND (tw:(Teratogenesis OR "CONGENITAL ABNORMALITIES" OR "Abnormalities, Drug-Induced" OR teratogénesis OR "anormalidades congénitas")))

Se hallaron 2 artículos, ambos fueron eliminados por el título.

**Pregunta 10- ¿En pacientes con SSp embarazadas, es necesario suspender el uso de hidroxyclooroquina para evitar efectos teratógenos?**

((Sjogren's Syndrome OR Sjogren OR Sjögren's Syndrome OR sjogren syndrome) AND (hydroxychloroquine) AND (Teratogenesis OR CONGENITAL ABNORMALITIES OR Abnormalities, Drug-Induced))

(tw:("Sjogren's Syndrome" OR Sjogren OR "Sjögren's Syndrome" OR "sjogren syndrome" OR "síndrome de sjogren" OR "síndrome de Sjögren"))

AND (tw:(Teratogenesis OR "CONGENITAL ABNORMALITIES" OR "Abnormalities, Drug-Induced" OR teratogénesis OR "anormalidades congénitas")) AND (tw:(hydroxychloroquine OR HIDROXICLOROQUINA))

Se hallaron 5 artículos, todos eliminados por el título.

Se realizó una nueva búsqueda sin especificar la población de estudio (SSp): (hydroxychloroquine) AND (Teratogenesis OR CONGENITAL ABNORMALITIES OR Abnormalities, Drug-Induced) (tw:(hydroxychloroquine OR HIDROXICLOROQUINA)) AND (tw:(Teratogenesis OR "CONGENITAL ABNORMALITIES" OR "Abnormalities, Drug-Induced"))

Se hallaron 64 artículos de los cuales 60 fueron eliminados por el título, 2 por el contenido del abstract, quedando 2 artículos seleccionados.

En el primer estudio, publicado por Diav-Citrin y colaboradores en 2013, se evaluó la seguridad de la HCQ durante el embarazo en enfermedades reumatológicas. Consistió en un estudio observacional, prospectivo. Se evaluaron 114 embarazos de madres expuestas a HCQ que se compararon con 455 embarazos de mujeres no expuestas. La diferencia en la tasa de anomalías congénitas no fue estadísticamente significativa ( $p: 0,09$ ). El presente estudio sugiere que el tratamiento con HCQ en el embarazo no es un teratógeno <sup>(16)</sup>. NE: 3

Levy y colaboradores publicaron, en 2001, un estudio aleatorizado y controlado para evaluar la seguridad del uso de la HCQ durante el embarazo. Se incluyeron 20 pacientes embarazadas de manera consecutiva. El grupo que recibió HCQ incluyó ocho pacientes con LES y dos con lupus eritematoso discoide. El grupo de placebo incluyó a nueve pacientes con LES. No se encontraron anomalías congénitas, ni en la evaluación neuro-oftalmológica y auditiva que se realizó a los 1,5 y a los tres años de edad <sup>(17)</sup>. NE: 3

## Bibliografía

1. De Carolis S et al. The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):103-7.
2. Hussein SZ et al. Pregnancy and fetal outcome in women with primary Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Sep;50(9):1612-7.
3. Siamopoulou-Mavridou A et al. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis.* 1988 Dec;47(12):982-7.
4. Priori R, et al. Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjögren syndrome. *J Rheumatol.* 2013 Jul;40(7):1143-7.
5. Haga HJ, et al. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. a case-control study. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32(9):1734-6.
6. Skopouli FN, et al. Obstetric and gynaecological profile in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994 Sep;53(9):569-73.
7. Friedman DM, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. 2008 Jan 29;117(4):485-93.
8. Izmirly PM, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation.* 2012 Jul 3;126(1):76-82.
9. Pisoni CN, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1147-52.
10. Friedman DM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1138-46.
11. Costedoat-Chalumeau N, et al. Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann Rheum Dis.* 2003 Oct;62(10):1010-2.
12. Shinohara K, et al. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol.* 1999 Jun;93(6):952-7.
13. Saleeb S, et al. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum.* 1999 Nov;42(11):2335-45.
14. Martínez-Sánchez N, et al. The effect of a triple therapy on maternal anti-Ro/SS-A levels associated to fetal cardiac manifestations. *Autoimmun Rev.* 2015 May;14(5):423-8.
15. Cervera R, et al. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1997 Jul-Aug;15(4):361-5.
16. Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol.* 2013 Aug;39:58-62.
17. Levy RA, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001;10(6):401-4.





Sociedad Argentina  
de Reumatología