

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

**Guía de Referencia  
Rápida**

**SEDENA**

**SEMAR**

Abordaje Diagnóstico,  
Tratamiento y Seguimiento del  
Síndrome de  
Sjögren primario

# GPC

## Guía de Práctica Clínica

Número de Registro: **IMSS-422-11**

CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



**DIF**  
SISTEMA NACIONAL  
PARA EL DESARROLLO  
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

## GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

M350 Síndrome seco [Sjögren] M 314 Síndrome del Cayado de la aorta (Takayasu)

GPC

Abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Síndrome de Sjögren Primario

ISBN en trámite

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- El Síndrome de Sjögren (SS) afecta principalmente a mujeres post-menopáusicas. La relación mujer:hombre es de 13:1 y la edad promedio al momento del diagnóstico es de 53 años
- La xeroftalmia y xerostomía son las principales manifestaciones clínicas que se observan en más del 95% de los pacientes con Síndrome de Sjögren
- Ante la sospecha de SS, los síntomas de sequedad oral que se deben investigar son: sensación de boca seca, dificultad para hablar, dificultad para comer, halitosis, alteración del sabor de los alimentos, disestesia, sensación de ardor o quemazón bucal y labial, “boqueras”, intolerancia para alimentos ácidos y picantes, múltiples caries, enfermedad periodontal grave y candidiasis oral
- Los síntomas de sequedad ocular que se deben investigar son: sensación de tener arenilla, falta de lagrimeo, sensación de fatiga visual, parpadeo excesivo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, disminución leve de la agudeza visual, hipersensibilidad a la luz, prurito, inyección conjuntival, sobreinfecciones de repetición y úlceras corneales dolorosas
- El diagnóstico de esta enfermedad suele ser tardío (promedio 8 a 10 años) debido a una presentación insidiosa, a un curso variable, a la falta de información y el desconocimiento general de la enfermedad (cuadro II, III, IV, V)
- Una historia clínica y exploración física completa y dirigida son fundamentales ante la sospecha clínica de síndrome de Sjögren
- El proceso diagnóstico a realizar ante un paciente con sospecha clínica de SS requiere confirmar que los síntomas son sugestivos de un síndrome seco. Se sugiere que los síntomas deben estar presentes por un período mínimo de al menos 3 meses, se deben excluir otras causas no autoinmunes de sequedad ocular/oral y los síntomas deben ser referidos por el paciente de la forma más espontánea posible, sin forzar excesivamente la anamnesis
- Aunque la afección glandular constituye la principal manifestación clínica del paciente con SS primario, cerca del 30% presenta manifestaciones extraglandulares en el momento del diagnóstico de la enfermedad (cuadro III)
- La edad al momento del diagnóstico del SS tiene un papel significativo en la expresión clínica e inmunológica de la enfermedad. En los pacientes jóvenes se ha identificado un menor grado de síntomas sicca, un mayor involucro sistémico y presencia de anticuerpos, mientras que en los pacientes adultos existe una menor prevalencia de manifestaciones sistémicas e inmunológicas
- En el paciente con SS primario y edad <35 años versus paciente >35 años, al momento del diagnóstico, predominan las siguientes manifestaciones clínicas e inmunológicas: xerostomía, alteración de pruebas oculares, anticuerpos anti-Ro y nivel bajo de C3 y C4

- En pacientes con SS primario y edad >70 años versus pacientes <70 años, predominan las siguientes manifestaciones clínicas e inmunológicas: involucro pulmonar, artralgia, anemia y anticuerpos anti-Ro
- En el paciente con SS primario, entre mayor es el tiempo de evolución de la enfermedad, mayor es la frecuencia de manifestaciones extraglandulares
- En pacientes con SS primario y tiempo de evolución de la enfermedad > 10 años, predominan las siguientes manifestaciones clínicas e inmunológicas: paratidomegalia, involucro pulmonar, vasculitis, neuropatía periférica, leucopenia, anticuerpos anti-Ro y C4 bajo
- En las mujeres predominan las siguientes manifestaciones: poliartritis, fenómeno de Raynaud, vasculitis, polineuropatía, tiroiditis autoinmune y anticuerpos antinucleares; mientras que en el grupo de hombres predomina poliartritis, vasculitis, linfadenopatía y anticuerpos anti-CCP
- En el abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de Síndrome de Sjögren se debe considerar: edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad
- Existen manifestaciones no asociadas a la sintomatología de sequedad que pueden ser la primera manifestación de SS, entre las que destacan: fiebre de origen desconocido, paratidomegalia, púrpura cutánea, Fenómeno de Raynaud, artralgias o artritis no erosiva, neuropatía periférica y fibrosis pulmonar
- El fenómeno de Raynaud es probablemente el hallazgo vascular más común en el SS primario, con una prevalencia del 13%
- Ante el paciente con SS primario y fenómeno de Raynaud se debe realizar capilaroscopia y determinación de anticuerpos anticentromero, especialmente en los casos de mayor gravedad, sospecha de síndrome de sobreposición o con un perfil inmunológico consistente en ANA a títulos altos con anticuerpos anti-Ro/La negativos
- Mialgia, artralgia y fatiga son síntomas clínicos frecuentes en el paciente con Síndrome de Sjögren
- Respecto a la afección articular, la poliartritis simétrica no erosiva es la forma de presentación más frecuente en el SS primario. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son: interfalángicas (IF) proximales, IF distales y las metacarpofalángicas. Es infrecuente la afección de grandes articulaciones y excepcional la artropatía de Jaccoud
- En el paciente con sospecha de SS primario y evidencia clínica de artritis, se recomienda solicitar radiografía simple de manos, pies y de las articulaciones afectadas. Las dos enfermedades que deben ser investigadas en el paciente con SS y artritis, son lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide
- Los hallazgos cutáneos representan una de las principales manifestaciones extraglandulares en el SS primario. Predomina la vasculitis cutánea de vasos pequeños frente a la de mediano calibre, así como la vasculitis leucocitoclástica sobre la linfocítica. Se ha identificado púrpura palpable, generalmente en las extremidades pélvicas, en asociación con crioglobulinemia e hiperglobulinemia. Otras manifestaciones cutáneas incluyen: livedo reticular, liquen plano, vitíligo, eritema nodoso, amiloidosis cutánea, alopecia y linfomas cutáneos
- El involucro pulmonar ocurre predominantemente en pacientes con anticuerpos anti-Ro positivo y se presenta tempranamente en el curso de la enfermedad. Los dos tipos de afección pulmonar más frecuentes son: neumopatía intersticial (neumonitis intersticial linfocítica) y neumopatía obstructiva. De forma infrecuente se presenta hipertensión pulmonar y derrame pleural
- Ante la sospecha clínica de afección pulmonar se recomienda realizar radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar, particularmente en el paciente con SS primario que presenta: púrpura palpable, C4 bajo, hipergamaglobulinemia, anticuerpos anti-Ro positivo y otras manifestaciones extraglandulares
- La nefritis intersticial y la acidosis tubular renal son las manifestaciones renales más comunes en el Síndrome de Sjögren. Algunos pacientes con lesión glomerular y proteinuria pueden progresar a síndrome nefrótico

- La disfagia es una de las principales manifestaciones gastrointestinales en SS primario, suele estar relacionada a xerostomía y disfunción esofágica. La gastritis crónica es un hallazgo habitual en la endoscopia digestiva, lo más frecuente es detectar una gastritis superficial y atrofia leve en antro
- Las tres principales causas de afección hepática en SS primario son: infección crónica por virus de hepatitis C, cirrosis biliar primaria y esteatosis hepática
- Ante la existencia de alteración bioquímica hepática se realizará: serología para VHC, anticuerpos antimitocondriales y ecografía abdominal. Es importante investigar causas farmacológicas y en casos no concluyentes considerar biopsia hepática
- A nivel cardiovascular, la afección valvular más frecuente es la regurgitación mitral. Se recomienda considerar la realización de estudio ecocardiográfico en pacientes con SS que presentan púrpura palpable, C4 bajo y anticuerpos anti-Ro/La positivos
- Las principales manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas incluyen: polineuropatía sensitivo-motora, mononeuritis múltiple, neuropatía craneal, mielopatía, meningitis, lesiones cerebrales, ansiedad y depresión
- La depresión y ansiedad son los desórdenes psiquiátricos más frecuentes en Síndrome de Sjögren y habitualmente preceden el diagnóstico de la enfermedad autoinmune
- En el paciente con SSp, los principales síntomas neurológicos incluyen: involucro cerebral focal o multifocal, involucro del cordón espinal, neuropatía e involucro de nervios craneales
- Respecto a la afección de pares craneales, la neuropatía trigeminal es la más frecuente. Los síntomas consisten en hipoestesia o parestesias unilaterales o bilaterales en la rama maxilar y/o mandibular del nervio trigémino con función motora normal. El dolor puede estar presente pero no suele ser grave y es frecuente la afectación del reflejo corneal
- La manifestación del sistema nervioso periférico más prevalente en el paciente con SS primario es la polineuropatía sensorial (50–60%), específicamente neuropatía sensitiva-motora y neuropatía de fibra pequeña. La presentación puede ser subaguda o crónica con un curso indolente
- Ante todo paciente con SS primario y datos clínicos sugestivos de afectación del sistema nervioso periférico deberá realizarse estudio electromiográfico
- Un 30-40% de los pacientes con SS primario pueden presentar enfermedad tiroidea autoinmune, mayoritariamente en forma de hipotiroidismo subclínico (T4 normal, TSH elevada) y asociada a anticuerpos antitiroideos (tiroiditis de Hashimoto)
- El SS primario es diez veces más frecuente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y la tiroiditis autoinmune es nueve veces más frecuente en SS primario
- En todo paciente con SS primario, particularmente en las mujeres, se sugiere realizar en forma periódica la determinación de TSH y T4 libre

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

- Los Criterios de Clasificación Americano-Europeo para el Síndrome de Sjögren, (dos subjetivos y cuatro objetivos) tienen una sensibilidad y especificidad aproximada del 95%
- Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios para clasificar a un paciente con SS, uno de los cuales debe ser la presencia de una biopsia de glándula salivar menor positiva o la presencia de los anticuerpos anti-Ro/La o la presencia de tres de los cuatro criterios objetivos (ítems 3,4,5 y 6)
- Ante un paciente con sospecha de SS, se debe investigar sintomatología de sequedad oral y ocular, así como también se le debe practicar una prueba de Schirmer y/o Rosa de Bengala. La positividad de estos tres criterios conduce obligatoriamente a solicitar los anticuerpos anti-Ro/La; los cuales en caso de ser negativos, hacen obligatorio realizar la biopsia labial para establecer el diagnóstico de SS. En caso de obtener sólo tres criterios, se considera SS probable

- El aspecto más controvertido en la práctica clínica de los criterios de 2002 es que hacen obligatoria la realización de la biopsia salivar en aquellos pacientes sin anticuerpos anti-Ro/La. Sin embargo, es importante señalar que la indicación de la biopsia salivar, debe ser evaluada en forma individual de acuerdo al contexto clínico del paciente y el juicio clínico del médico
- La aplicación de estos criterios permite reducir la heterogeneidad en la clasificación de pacientes que forman parte de estudios clínicos, facilita el análisis de los resultados y la comparación de los pacientes entre diferentes instituciones

### DIAGNÓSTICO OFTALMOLÓGICO DE LA QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA PRUEBA DE SCHIRMER Y ROSA DE BENGALA

- Se aconseja realizar la prueba de Schirmer sin anestésico, colocando una tira de papel filtro (tipo Whatman # 41) en el fondo de saco conjuntival inferior cercano a la comisura palpebral lateral, manteniendo los ojos abiertos durante 5 minutos. Se considera normal una humidificación del papel > 10 mm. y anormal si es < 5 mm.
- La tinción con Rosa de Bengala es más específica y menos sensible que la prueba de Schirmer para el diagnóstico de xeroftalmia
- La tinción con Rosa de Bengala se efectúa instilando unas gotas de Rosa de Bengala al 1%, aunque existen diversas escalas para cuantificar el grado de queratitis, los criterios actuales definen como tinción patológica una puntuación 4 de la escala de Bijsterveld

### ESTUDIOS DE LABORATORIO Y PRUEBAS DE AUTOINMUNIDAD IMPORTANCIA Y TRASCENDENCIA

- Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan un amplio espectro de manifestaciones serológicas: citopenias, hipergammaglobulinemia, elevación de reactantes de fase aguda, hipocomplementemia y presencia de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antinucleares y anti-Ro/La
- Los anticuerpos antinucleares (ANA) se identifican hasta en el 85% de los pacientes con SS primario, particularmente el patrón moteado fino, seguido del homogéneo. La presencia de títulos altos de ANA se asocia con el desarrollo de manifestaciones sistémicas
- Las principales características inmunológicas observadas en los pacientes con SSp son: ANA (85%), anti-Ro/SS-A (52%), factor reumatoide (48%), anti-LA/SS-B (34%) y en menor frecuencia C3 bajo (9%), C4 bajo (9%) y crioglobulinemia (10%)
- Existe una estrecha relación entre la afección extraglandular y la presencia de autoanticuerpos (Ro/La, factor reumatoide). La hiperactividad inmunológica se ha perfilado como el principal factor asociado a la afección extraglandular del paciente con SS primario
- En comparación con los pacientes ANA negativo, los pacientes con SS primario ANA positivos son frecuentemente mujeres, con edad menor al inicio de la enfermedad y tienen una alta frecuencia de manifestaciones extraglandulares, leucopenia, factor reumatoide y anticuerpos anti-Ro/La positivo
- La presencia de crioglobulinas e hipocomplementemia se han asociado con la existencia de manifestaciones sistémicas en el SS primario
- Existe evidencia de que los pacientes con SS primario que tienen C4 bajo se asocian con vasculitis, linfoma y crioglobulinemia
- Los anticuerpos anti-La son predictores de riesgo (OR 6, IC 95% 3-12, p < 0.0001) para afección a órganos internos, mientras que anti-Ro 52 y Ro60 no se asocian con afección renal, pulmonar y hepático
- La determinación de ANA y factor reumatoide tiene un papel significativo que permite diferenciar SS de

otras causas no autoinmunes de síndrome sicca

- En el estudio integral del paciente con Síndrome de Sjögren se recomienda solicitar los siguientes estudios serológicos: ANA, anticuerpos anti-Ro/La, factor reumatoide, complemento fracciones C3 y C4, crioglobulinas y cuantificación de inmunoglobulinas, debido a: 1) asociación con el desarrollo de manifestaciones sistémicas y 2) relación con el desenlace de la enfermedad (pobre pronóstico, muerte y desarrollo de linfoma)

### **DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES GAMAGRAFÍA, SIALOGRAFÍA, FLUJO SALIVAL Y ULTRASONIDO SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y EXACTITUD DIAGNÓSTICA**

- La sialografía contrastada es considerada un método útil para evaluar el componente oral en SS. Sin embargo es un método invasivo, no siempre disponible y que requiere de canulación ductal (cuadro VII)
- La sensibilidad y especificidad de la sialografía como herramienta diagnóstica en SS es de 83.3% y 94.4%, respectivamente. Su exactitud diagnóstica es de 89%
- Aunado a las dificultades técnicas de la sialografía contrastada, se han documentado las siguientes complicaciones: dolor, perforación ductal, formación de fístula e infección glandular
- La gamagrafía de glándula salival ha sido propuesta como una alternativa no invasiva, para evaluar la función de la glándula salivar en pacientes con xerostomía. Su principal ventaja respecto a otros métodos, es que proporciona información tanto de la función glandular como del parénquima
- La sensibilidad y especificidad de la gamagrafía de glándula salival, varía ampliamente. Se ha reportado una sensibilidad promedio de 75 % (36 a 95%) y una especificidad promedio de cerca de 77% (60 a 96%). La exactitud diagnóstica es de 76%. Es importante considerar que la gamagrafía de glándula salival, es un procedimiento no estandarizado y que no constituye un estándar de oro en el SS
- La sensibilidad y especificidad de la sonografía como herramienta diagnóstica en SS es de 77.8% y 78.8, respectivamente. Su exactitud diagnóstica es de 78.1%
- El ultrasonido de glándula salival es un método útil para visualizar los cambios estructurales de la glándula salivar en pacientes con sospecha de SS primario. Puede ser una buena opción como herramienta de imagen de primera línea en el diagnóstico de la enfermedad
- La sialometría es un método no invasivo que mide el flujo salival no estimulado en un tubo calibrado durante 15 minutos
- Se recomienda determinar el flujo salival como una alternativa en el diagnóstico de la disfunción de glándulas salivales. Un resultado positivo requiere un flujo salival no estimulado de 1.5 ml o menos en 15 minutos

### **BIOPSIA DE GLÁNDULA SALIVAL MENOR SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD**

- La biopsia de glándula salivar es un procedimiento seguro, simple y ampliamente utilizado para evaluar el componente oral en el SS. La presencia de complicaciones menores es del 13% presenta
- La sensibilidad y especificidad de la histopatología como herramienta diagnóstica en SS es de 63.9% y 91.4, respectivamente. Su exactitud diagnóstica es de 78.1%
- La sensibilidad y especificidad de la biopsia de glándula parótida y de la biopsia de labio son comparables (sensibilidad 78% y especificidad 86%). Sin embargo, la biopsia parotídea tiene una menor morbilidad (inflamación local, dolor, parestesias, hematoma local)

- Es más probable encontrar una biopsia positiva en mujeres y pacientes ancianos. Una biopsia positiva se define como la presencia de al menos un foco (grado 3-4 de la Clasificación de Chisholm y Mason) de infiltrado inflamatorio que contenga al menos 50 linfocitos por 4 mm<sup>2</sup>
- Las biopsias con puntuaciones por focos (50 o más linfocitos por 4 mm<sup>2</sup>) de glándula salival menor según la escala de Chisholm y Mason son altamente específicas para apoyar el diagnóstico de síndrome de Sjögren (cuadro VI)
- Se debe considerar que el sitio de la biopsia (a través de mucosa oral normal) y el tamaño de la biopsia (al menos 5 lóbulos de glándula salivar evaluable) son importantes para que los resultados histológicos sean interpretables
- Se recomienda realizar la biopsia de glándula salival menor en pacientes con sospecha clínica pero con autoanticuerpos negativos, en situaciones en las que el resultado de la biopsia sea necesaria para apoyar el diagnóstico de SS primario, ante la necesidad de aplicar terapias sistémicas de alta complejidad y ante la sospecha de enfermedades o procesos capaces de simular un SS (diagnóstico diferencial)

No existe consenso sobre la obligatoriedad de realizar biopsia de glándula salival a todo paciente con sospecha diagnóstica de SS. Se sugiere considerar en la toma de decisión factores locales (tipo de centro, personal capacitado, juicio clínico, equipamiento, experiencia personal)

## TRATAMIENTO DE XEROFTALMIA: PRIMERA, SEGUNDA LÍNEA Y TERCERA LÍNEA

- La Carboximetilcelulosa (carmelosa, CMC) disminuye de forma significativa los síntomas subjetivos de xeroftalmia, mejora la tinción corneal con fluoresceína, es superior a la hipromelosa y no produce efectos secundarios. Requiere instilaciones muy frecuentes y el efecto es más duradero en preparados al 1%
- La Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC) tiene una probable menor eficacia que CMC, requiere instilaciones muy frecuentes y el efecto es duradero a mayor concentración
- Las medidas generales para el tratamiento de xeroftalmia leve incluyen: educación, modificar factores ambientales (evitar ambientes saturados de humo, humidificar el ambiente de casa, moderar el uso del aire acondicionado), evitar el tabaquismo y el consumo de alcohol, evitar el uso de fármacos con efecto anticolinérgico (antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos) o diuréticos, procurar un descanso ocular nocturno suficiente, utilizar anteojos oscuros (de protección solar), en la medida de lo posible evitar el uso de lentes de contacto, así como evitar la lectura prolongada
- Se recomienda la utilización de lágrimas artificiales durante el día (en cantidad variable según las molestias oculares) y pomadas oculares (al acostarse y al levantarse) como tratamiento de primera línea para la xeroftalmia. Existen indicaciones específicas para cada producto y necesidades del paciente, es importante considerar tipo de presentación [colirio, gel, pomada], frecuencia de administración y costo
- Los preparados oftálmicos que se recomiendan como intervenciones de primera línea en el tratamiento de la xeroftalmia, incluyen: la carboximetilcelulosa, los carbomeros (polímeros del ácido poliacrílico), así como la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)
- Los antiinflamatorios tópicos son intervenciones de segunda línea que pueden ser de utilidad para resolver síntomas de malestar ocular en pacientes con SS
- Los antiinflamatorios no esteroideos deben ser utilizados con precaución y estricta vigilancia. El tratamiento debe ser suspendido de forma inmediata cuando existan defectos en el epitelio corneal que se desarrollan o empeoran con el tratamiento. Esta intervención mejora la sensibilidad, sin embargo tienen el riesgo de reducir el tiempo de cicatrización e inducir queratopatía
- Los esteroides tópicos pueden ser benéficos en los pacientes con queratoconjuntivitis sicca que tienen un componente inflamatorio moderado. Es recomendable el uso y vigilancia de estos fármacos por el

#### oftalmólogo

- Las formulaciones oftálmicas de ciclosporina (0.05% y 0.1%) son seguras y efectivas en el tratamiento de la xeroftalmía moderada a grave. Es importante considerar dentro de sus efectos secundarios la sensación de quemazón ocular transitoria, enrojecimiento ocular, dolor, sensación de cuerpo extraño, picor o visión borrosa. No utilizar ante infecciones oculares
- La oclusión del punto lagrimal (tratamiento mecánico) (ej. tapones de silicona o colágeno) es considerada un tratamiento de tercera línea que puede proporcionar alivio sintomático en el manejo de ojo seco grave. Sus principales complicaciones incluyen: epífora, la ruptura del anillo del conducto lagrimal, la abrasión corneal/conjuntival y la canaliculitis supurada

### MEDIDAS GENERALES

- Las medidas generales en el tratamiento de la xerostomía, incluyen: mantener una adecuada hidratación, evitar bebidas azucaradas, evitar (o reducir) uso de fármacos xerogénico (antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, antihistamínicos, anticolinérgicos, morfina, fentanilo, tramadol), evitar café, alcohol, tabaco, ambientes cerrados, humidificar el ambiente en domicilio o lugar de trabajo, estimular la secreción salival con chicles o caramelos sin azúcares
- Las medidas generales en el tratamiento de la xerodermia, incluyen: evitar el uso de agua como hidratante de forma local debido a su rápida evaporación, aplicar los cosméticos al menos 5 o 10 minutos después del producto hidratante, evitar el uso de jabón tradicional debido a que el detergente arrastra y disuelve la grasa protectora superficial, evitar el uso de jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol por aumentar la sequedad cutánea, evitar la exposición solar prolongada y usar protectores solares
- Las medidas generales en el tratamiento de la sequedad nasal, incluyen: evitar la obstrucción nasal, mantener limpias la vía nasal mediante el uso de lavados con solución fisiológica o preparados de agua de mar, tratar de forma oportuna infección nasal o sinusal. Puede ser de utilidad, el empleo de los humidificadores en el trabajo y en el domicilio, así como el uso de frecuente de hidratantes y lubricantes nasales en forma de aerosol
- En el tratamiento de la sequedad vaginal, se recomienda emplear lubricantes solubles en agua, ya que los lubricantes a base de aceites o grasas alteran el mecanismo fisiológico de limpieza vaginal. Para evitar la dispareunia se puede utilizar lubricantes tipo mucus, aplicándolo también a la pareja

### SECRETAGOGOS (PARASIMPATICOMIMÉTICOS) PILOCARPINA Y CEVIMELINA

- La pilocarpina es un fármaco simpaticomimético (agonista colinérgico muscarínico) que estimula los receptores M2 y M3 de las glándulas de secreción exocrina, en dosis de 20 mg/día, produce un alivio significativo de la xerostomía y xeroftalmía. El efecto suele aparecer durante la primera hora y se mantiene alrededor de 3 horas
- Los efectos secundarios más comunes (30 a 64%) relacionados con pilocarpina son sudoración, incremento en la frecuencia urinaria, enrojecimiento, calofríos, molestias gastrointestinales y cefalea. El antídoto en casos graves es la atropina (subcutánea o intravenosa)
- El tratamiento con pilocarpina 5 mg. cada 6 horas es efectivo, seguro y bien tolerado para el alivio sintomático de la xerostomía (aumenta el flujo salival) en pacientes con SS



- La administración de cevimeлина (una cápsula de 30 mg cada 8 horas), produce mejoría significativa del flujo salival y lagrimal, así como mejoría subjetiva de los síntomas de ojo y boca seca. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen: cefalea, dolor abdominal, sudoración, náuseas, diarrea y trastornos visuales. Está contraindicada en el asma, el glaucoma de ángulo cerrado o la iritis
- La administración de cevimeлина (30 mg cada 8 horas) es segura, efectiva y bien tolerada en el manejo sistémico de xerostomía. No está comercializado en México, por lo que la alternativa es clorhidrato de pilocarpina

## CORTICOESTEROIDES EN EL MANEJO DE MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD

No existe suficiente evidencia que permita recomendar el uso de los corticoesteroides para el manejo de las manifestaciones glandulares de sequedad

## INMUNOMODULADORES E INMUNOSUPRESORES EN EL TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD

- En el momento actual no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el empleo de antimaláricos para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad. El diseño de los estudios disponibles y el pobre tamaño de muestra no permiten obtener conclusiones respecto a su eficacia
- Los inmunodepresores (azatioprina, leflunomida, micofenolato de mofetilo y metotrexato) no están indicados para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad en pacientes con SS
- No se recomienda el empleo de talidomida para el tratamiento de SS primario, debido a la alta incidencia de importantes efectos adversos

## TERAPIA BIOLÓGICA: INTEREFRON ALFA, ETANERCEPT, INFLIXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD

- No se recomienda el uso de infliximab y etanercept, para el tratamiento de manifestaciones de sequedad de mucosas en el SS
- Estudios descriptivos analíticos no han documentado que la administración de rituximab en pacientes con SS, se asocie a mejoría significativa en las pruebas objetivas de sequedad
- No se recomienda el uso de rituximab como tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad en el SS
- La administración de rituximab en pacientes con SS primario, es una intervención efectiva y segura que permite depleción de células B, reducción significativa de la fatiga, mejoría de parámetros objetivos y subjetivos de actividad, así como una reducción de manifestaciones extraglandulares
- Estudios descriptivos analíticos, con pobre tamaño de muestra, han sugerido la eficacia de rituximab en manifestaciones sistémicas del SS., particularmente en el tratamiento del linfoma B asociado a SS, así como permitir una reducción significativa en el uso de corticoesteroides
- Es necesario desarrollar estudios clínicos controlados correctamente bien diseñados para documentar la eficacia de rituximab en SS primario, así como conocer las contraindicaciones de uso y precauciones

## PREDICTORES CLÍNICOS, HISTOPATOLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS DE POBRE DESENLACE Y MUERTE

- La presencia de manifestaciones extraglandulares en el paciente con SS primario, es posiblemente el factor clínico que se asocia de forma más significativa al desarrollo de enfermedad linfoproliferativa (cuadro VIII)
- Los pacientes con Síndrome de Sjögren primario tienen un riesgo 16 veces mayor de desarrollar linfoma no Hodgkin's
- Los predictores de riesgo para desarrollar enfermedad linfoproliferativa en Síndrome de Sjögren son: púrpura/vasculitis cutánea (HR 4.64, IC 95% 1.13 – 16.455), C3 bajo ((HR 6.18 IC 95%1.57 a 24.22), C4 bajo (HR 9.49 IC 85% 1.94 a 46.54) y linfocitopenia (HR 8.14 IC 95% 8.14 IC 95% 2.10 a 31.53)
- Anemia crónica, neutropenia e hipergamaglobulinemia son las manifestaciones hematológicas más prevalentes al momento del diagnóstico y durante el seguimiento del paciente con SS primario
- La disminución de los linfocitos TCD4+, es un predictor inmunológico para el desarrollo de linfoproliferación
- Los pacientes con SS primario que tienen neutropenia en comparación a aquellos sin neutropenia, tienen una mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/La (53% versus 22%,  $p < 0.001$ , factor reumatoide (49% versus 32%,  $p = 0.009$ ) y C4 bajo (17% versus 8%,  $p = 0.044$ ). Este grupo de pacientes también tiene una mayor frecuencia de otras citopenias ( $p < 0.001$ ), tales como : leucopenia, linfopenia y trombocitopenia
- Se recomienda investigar en forma intencionada la presencia de citopenias (linfopenia, neutropenia y trombocitopenia) en el paciente con SS, debido a que son predictores clínicos útiles para el desarrollo de linfoma
- La edad ( $p = 0.000$ ) al momento del diagnóstico y niveles bajos de C3 y C4 ( $p = 0.003$ ) al momento del diagnóstico de la enfermedad, son predictores de mal pronóstico y curso desfavorable en SS
- Los pacientes con SS primario y niveles bajos de C4 versus pacientes con nivel C4 normal, muestran una elevada prevalencia de neuropatía periférica, vasculitis cutánea, factor reumatoide, crioglobulinas y linfoma
- Se recomienda la determinación de complemento (C3, C4 y CH50) al momento del diagnóstico y durante el seguimiento clínico del paciente con SS primario, debido a que es un importante predictor del desenlace a mediano y largo plazo
- Los factores clínicos e inmunológicos que se asocian a una pobre evolución en el paciente con SS son: afección grave de las glándulas exocrinas, vasculitis, hipocomplementemia y crioglobulinemia
- La presencia de involucro sistémico (HR 4.51,  $p = 0.022$ ), vasculitis (HR 4.58,  $p = 0.042$ ), C4 bajo (HR 5.47,  $p = 0.027$ ) y crioglobulinemia (HR 4.58,  $p = 0.013$ ) son factores de riesgo independiente de muerte en el paciente con SS primario

Desde el punto de vista clínico se debe prestar especial atención a los pacientes que presenten alguna de las siguientes manifestaciones al momento del diagnóstico del SS primario: 1. Afectación grave de las glándulas salivares (grado III-IV en la gamagrafía patotídea, sialodinitis demostrada histopatológicamente), 2. Manifestaciones extraglandulares previas o activas en el momento del diagnóstico (especialmente vasculitis) y 3. Manifestaciones clínicas asociadas a linfoproliferación (paratidomegalia persistente, adenoapatías, esplenomegalia)

## CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

**Cuadro 1. Criterios de Síndrome de Sjögren del grupo de Consenso Americano-Europeo**

Diagnóstico de síndrome de Sjogren con 4 o más de los siguientes criterios:

1. Síntomas oculares, al menos una respuesta positiva de estas preguntas: a) ¿Ha presentado ojo seco a diario durante más de tres meses?  
 b) ¿Tiene sensación de arenilla ocular de forma repetida?  
 c) ¿Utiliza lagrimas artificiales 3 o más veces al día?

2. Síntomas orales, al menos una respuesta positiva de estas preguntas: a) ¿Ha sentido la boca seca a diario durante más de 3 meses? b) ¿Se le han hinchado las parótidas siendo adulto? c) ¿Necesita beber agua para tragar los alimentos secos

3. Signos oculares positividad de al menos uno de los siguientes tests: a) Prueba de Schimer menos de 5 mm de humedad en 5 min.  
 b) Prueba Rosa de Bengala con cuatro o más puntos en la escala de Van Bijsterveld.

4. Hallazgos histopatológicos: en la biopsia de glándula salival menor la presencia de uno o más focos (más de 50 linfocitos) / 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular.

5. Afección objetiva de glándulas salivales con uno de los siguientes tests: a) Flujo salival sin estimulación menor a 1.5 ml en 15 min.  
 b) Sialografía parotídea con alteraciones difusas (puntuales, cavitarias o patrón destructivo) sin evidencia de destrucción de los ductos mayores.  
 c) Gammagrafía parotídea con retraso en la captación, concentración reducida o excreción del trazador

6. Auto anticuerpos: positividad de anti-Ro (SSA) o anti-La (SSB) o ambos.

Fuente: Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002;61:554-558.

**Cuadro II. Diagnóstico diferencial de ojo seco y boca seca**

**Causas de ojo seco**

Conjuntivitis alérgica y crónica  
 Hipovitaminosis A  
 Ausencia congénita o malformación glandular  
 Blefaritis crónica  
 Anestesia corneal,  
 Síndrome de Stevens-johnson y penfigoide  
 Medio ambiente  
 Estilo de vida  
 Medicamentos (diuréticos, anticolinérgicos, tratamiento para Parkinson y Alzheimer)  
 Rosácea

**Causas de boca seca**

Diabetes  
 Hiperlipidemia  
 Traumatismo, cirugía de cabeza o cuello  
 Ausencia o malformación glandular  
 Radiaciones de cabeza y cuello  
 Hepatitis c  
 VIH

Farmacos (diuréticos, anticolinérgicos, sedantes hipnóticos, narcóticos, fenotiacinas, antihistamínicos, efedrina, adrenalina, anfetamina, incluyendo tratamientos para Parkinson y Alzheimer, depresión, rinitis alérgica e incontinencia )  
 Obstrucción nasal  
 Enfermedades granulomatosas ( Sarcoidosis, tuberculosa y lepra)

Fuente: Fox RI. Sjögren's syndrome. Lancet. 2005;366:321-331

**Cuadro III. Manifestaciones extra glandulares de síndrome de Sjögren**

Signos y síntomas	frecuencia (%)
Artritis y artralgias (no erosiva)	37 a 75
Síntomas gastrointestinales: reflujo, dispepsia, diarrea, estreñimiento.	54
Enfermedad pulmonar (tos crónica, bronquitis recurrente por procesos infecciosos, alveolitis pulmonar o fibrosis en la tac.	29
Tiroiditis autoinmune	15 a 33
Fenómeno de Raynaud	16 a 28
Vasculitis cutanea	12
Neuropatía periférica	7
Adenopatías (cervicales, axilares, inguinales)	7
Afectación normal (proteinuria, acidosis tubular renal, nefritis intersticial, glomerulonefritis)	6
Fiebre no asociada a infección	6

Fuente: Kruszka P, O'brian R. Diagnosis and management of Sjögren Syndrome. Am Fam Physicians 2009;79:465-470

#### Cuadro IV. Síndrome de Sjögren asociado a otras enfermedades

1. SS asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas
  - Lupus eritematoso sistémico\*
  - Artritis reumatoide\*
  - Esclerosis sistémica\*
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo.
  - Miopatías inflamatorias
  - Enfermedad de Still del adulto
  - Sarcoidosis
  
2. SS asociado a enfermedades autoinmunes organoespecíficas.
  - Tiroiditis autoinmune\*
  - Cirrosis biliar primaria\*
  - Hepatitis autoinmune
  - Diabetes mellitus
  - Pancreatitis autoinmune
  - Enfermedad celiaca
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Colangitis esclerosante
  - Miastenia grave.
  
3. SS asociado a infecciones víricas crónicas
  - Infección por el virus de la hepatitis C\*
  - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
  - Infección por el HTLV-I.

Nota: \*Asociaciones superiores al 10% de pacientes

#### Cuadro V. Enfermedades simuladoras de SS (otras causas de infiltración de las glándulas exocrinas)

- Sarcoidosis (infiltración por granulomas no caseificantes)
- Tuberculosis, lepra (infiltración por granulomas caseificantes)
- Amiloidosis (infiltración por amiloide)
- Hipertrigliceridemia (infiltración por lípidos)
- Linfoma (infiltración por células neoplásicas)
- Enfermedad del injerto contra el huésped

**Cuadro VI. Escalas de Clasificación Histopatológica para evaluar las glándulas salivales menores**

<b>Chisholm and Mason</b>	
<b>Clasificación</b>	<b>Característica</b>
<b>Grado</b>	<b>Linfocitos/4 mm<sup>2</sup></b>
<b>ninguno</b>	
<b>nfiltrado escaso</b>	
<b>infiltrado moderado</b>	
<b>1 foco</b>	
<b>≥ 2 focos</b>	
<b>Greenspan et a</b>	
<b>Pu tuación por focos</b>	<b>Linfocitos/4 mm</b>
<b>1 foco</b>	
<b>focos</b>	
<b>12</b>	<b>Infiltrado confluyente</b>
<b>Tarpley et al</b>	
<b>Clase</b>	<b>Criterio</b>
<b>Normal</b>	
<b>Infiltrado mínimo. Uno o dos agregados celulares</b>	
<b>Compuestos de linfocitos ,plasmocitos e histiocitos</b>	
	<b>(cada agregado es similar a un foco)</b>
<b>&gt; 2 agregados</b>	
<b>Infiltrado difuso y destrucción parcial de acinos.</b>	
<b>Infiltrado difuso con o sin fibrosis, y destrucción</b>	
<b>Acinar completa</b>	

**Nota: un foco corresponde a 50 células mononucleares ,principalmente linfocitos**

Fuentes: Chisholm D, Waterhouse J, Mason D. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: A correlations in post mortem subjects. J Clin Pathol 1970; 23:690-6

Greenspan J, Daniels T, Talal N, et al. The histopathology of Sjogren's Syndrome in labial biopsies. Oral Surg 1974;37:217-229 (review)

Tarpley T, Anderson L, White C. Minor salivary gland involvement in Sjogren's syndrome. Oral Surg 1974,37:64-74 (review)

**Cuadro VII. Clasificación Sialográfica de Rubin and Holt**

<b>Clasificación</b>	<b>Hallazgos sialográficos</b>
Estadio 0 (normal)	Sin colección del medio de contraste
Estadio 1	Colección del medio de contraste $\leq 1$ mm. de diámetro
Estadio 2 (globular)	Colección del medio de contraste 1-2 mm. de diámetro
Estadio 3 (cavitario)	Colección del medio de contraste $\geq 2$ mm. de diámetro
Estadio 4 (destrutivo)	Destrucción completa del parénquima de la glándula

Fuente: Rubin P, Holt FF. Secretary sialography in disease of major salivary glands. AJR Am J Roentgenol 1957;77:575-598

**Cuadro VIII. Signos de sospecha de aparición de síndrome linfoproliferativo en paciente con síndrome de Sjögren**

**Cambios clínicos**

Alteraciones del estado general

Aparición de fiebre

Aparición o aumento de adenopatías o esplenomegalias

Aumento de tumefacción parotídea

**Cambios analíticos**

Negativización de los anticuerpos o del factor reumatoide

Disminución de IgM o de inmunoglobulinas

Aparición de bandas monoclonar

Aumento de la microglobulina  $b_2$

crioglobulinas

Fuente: Sorli J Doménech I, Zurián V, et al. Síndrome de Sjögren. Aten Primaria 2009;41:417-419

ALGORITMOS

Algoritmo 1. Abordaje diagnóstico y tratamiento del paciente con Síndrome de Sjögren

