

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES EN SÍNDROME DE
SJÖGREN PRIMARIO COMO ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA**

MONOGRAFÍA

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

Álvaro Arturo De León Sosa

David Alexander Gallo Chuy

Médico y Cirujano

GUATEMALA, SEPTIEMBRE 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. DAVID ALEXANDER GALLO CHUY 201500425 2993398900101
2. ALVARO ARTURO DE LEÓN SOSA 201600150 2994698590101

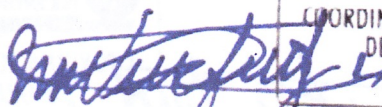
Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES EN SÍNDROME
DE SJÖGREN PRIMARIO COMO ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA**

Trabajo asesorado por la Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado y, revisado por la Inga. Vivian Paola Wallewska Pérez Mazariegos, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. DAVID ALEXANDER GALLO CHUY 201500425 2993398900101
2. ALVARO ARTURO DE LEÓN SOSA 201600150 2994698590101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES EN SÍNDROME
DE SJÖGREN PRIMARIO COMO ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA**

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diez de octubre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



USAC
TRICENTENARIA
COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 10 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. DAVID ALEXANDER GALLO CHUY
2. ALVARO ARTURO DE LEÓN SOSA



Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES EN SÍNDROME
DE SJÖGREN PRIMARIO COMO ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA**

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

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado



DRA. MAYRA E. CIFUENTES
MEDICO Y CIRUJANO
COL. 5914

Revisor:

Inga. Vivian Paola Wallewska Pérez Mazariegos
Registro de personal: 20130378



Vivian Paola W. Pérez Mazariegos
INGENIERA INDUSTRIAL
Colegiado No. 12184



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

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

DEDICATORIA

David Alexander Gallo Chuy.

A mí madre y a mí hermana, Evelyn y Fátima Gallo. Su apoyo, amor y cariño han sido incondicionales en este largo camino. Gracias porque siempre fueron y serán mi inspiración para caminar hacia adelante en cada uno de mis sueños.

A mis padrinos, Edgar Vélez y Cesibel Alejos; a Fernando y Fátima Vélez. Han sido una segunda familia para mí. Gracias por acogerme como a un hijo y hermano más; aconsejarme, alentarme y guiarme en cada uno de mis pasos.

Al Licenciado Fredy Muñiz, por ser mí maestro y sobre todo un gran amigo y compañero durante todo mi camino. Gracias por enseñarme a ver más allá de lo escrito.

A la Doctora Flor de María Romero. Colega, guía, amiga y novia. Tu apoyo y cariño han sido incondicionales durante estos años. Gracias por escoger caminar hombro a hombro conmigo.

Alvaro Arturo De León Sosa.

A Dios y a la virgen María por permitirme llegar a este día y por permite culminar la carrera de Médico y Cirujano, además de haberme brindado sabiduría y muchas bendiciones a lo largo de mi vida.

A mí hermana, Melany De León, por ser siempre la luz que me iluminaba mi día a día, por ser ese motor que me permite salir adelante y por siempre dejarme las mejores lecciones de vida, siempre será lo mejor que me ha pasado, para mí ha sido un verdadero privilegio ser su hermano.

A mí madre, Sandra Sosa, por siempre apoyarme, exigirme y permitirme salir adelante, ser esa persona que siempre me escucho, además de ser ese apoyo en las circunstancias donde siempre necesite un consejo.

A mí padre, Alvaro De León por siempre apoyarme, buscar que saliera adelante en todo momento, por siempre ofrecer sus consejos y estar al pendiente de las necesidades y adversidades.

A mí Pexoxa, Canchopoli, Coconuts, Benji Lu, Gomu, Chopper, Mapi, Dalí, Bakyman, Chiquilin, Patuleka, Chio, Yuna, Dogui, Domdom, las palabras no alcanzan para expresar todo el amor que les tengo.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora Mayra Cifuentes por el valioso apoyo y acompañamiento como asesora durante la elaboración de la presente monografía. Gracias por el tiempo, paciencia y sabiduría que brindados para la realización de este trabajo de investigación. Le agradecemos por hacer tiempo en todo momento para recibirnos y darnos las correcciones, siempre habernos atendido con una sonrisa y con una increíble actitud.

A la doctora Karin Slowing, profesora de COTRAG por su asesoría, por responder siempre nuestros mensajes, por su dedicación y ser de esos profesores que hacen la diferencia en la Facultad. Agradecemos su excelencia y pasión por la docencia en la Facultad de Ciencias Médicas.

A la Ingeniera Vivían Walleswka Pérez Mazariegos, por su apoyo como revisora durante la elaboración de la monografía. Agradecemos por su buena disposición, tiempo y dedicación a este trabajo de graduación.

A la Técnica Ligia Estrada. Agradecemos por su apoyo con la revisión lingüística, el correcto uso del lenguaje español, por sus sugerencias y correcciones para hacer de este un trabajo de graduación de calidad.

Al hospital General San Juan de Dios, por ser la entidad con la cual nos logramos identificar durante nuestras prácticas hospitalarias, por permitirnos aprender con cada paciente sobre el arte de la medicina.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC) y al Centro Universitario Metropolitano (CUM) por brindarnos el conocimiento que hoy poseemos.

A nuestro querido país Guatemala.

ÍNDICE

PRÓLOGO.

INTRODUCCIÓN i

OBJETIVOS iii

MÉTODO Y TÉCNICAS iv

CONTENIDO TEMÁTICO.

CAPÍTULO 1. SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO 1

CAPÍTULO 2. MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES 15

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO 32

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS 38

CONCLUSIONES 45

RECOMENDACIONES 46

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 47

ANEXOS 56

PRÓLOGO

Miles de personas se ven afectadas por el síndrome de Sjögren primario, mayormente por sus afecciones a nivel glandular que repercuten en diario vivir de los pacientes. Sin embargo, no solo se debe de dar un enfoque glandular ya que estos pacientes pueden presentar manifestaciones multisistémicas las cuales conllevan el compromiso de otros órganos.

El síndrome de Sjögren cómo toda patología autoinmune, presenta una mayor prevalencia en pacientes de sexo femenino, con una relación 9:1; con respecto a los varones y que alcanza su pico de prevalencia entre los 40 y 60 años edad, aunque puede observarse en todas las edades. El síndrome de Sjögren primario se presenta en la mayor parte de casos con manifestaciones a nivel ocular y bucal debido a que su fisiopatología involucra el compromiso de las glándulas partidas y lagrimales, lo que hace una patología de constante sospecha en aquellos pacientes que presenta xerostomía y xeroftalmia.

El comportamiento de esta patología es variable, en el caso del sexo masculino, hay un predominio por las manifestaciones glandulares, mientras que las manifestaciones multisistémicas, se presentan con mayor frecuencia en pacientes de género femenino. Sin embargo, actualmente el diagnóstico del síndrome de Sjögren se enfoca únicamente en la patología glandular, dejando atrás las manifestaciones multisistémicas y el compromiso multiorgánico que está presenta lo que ignora por completo las complicaciones que el paciente puede desarrollar.

Determinar que paciente desarrolle manifestaciones a nivel de otros sistemas no es posible, ya que el comportamiento de la enfermedad es diferente en cada paciente y se debe de tomar en consideración factores de riesgo y la evaluación multidisciplinaria de cada caso. Es importante conocer las manifestaciones multiorgánicas que se pueden presentar y tener un constante monitoreo de los pacientes, para identificar cuando presentan alguna alteración o el desarrollo de una complicación.

A continuación, se presenta una investigación documental que analiza, el comportamiento del síndrome de Sjögren primario, las manifestaciones multisistémicas que este conlleva en su desarrollo y del diagnóstico del mismo el cual se divide en: primer capítulo, descripción del síndrome de Sjögren primario, aspectos históricos, epidemiología, fisiopatología, manifestaciones glandulares exocrinas, genética del síndrome de Sjögren primario; un segundo capítulo donde se abordan las manifestaciones multisistémicas, encontrando las afecciones a nivel renal, hematológico, pulmonar,

endocrino, dermatológico, gastrointestinal, neurológico y cardiovascular; un tercer capítulo donde se aborda el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario, las pruebas a realizar como la biomicroscopia, prueba de Schirmer, tinción de rosa de bengala, sialografía, gammagrafía de las glándulas salivales, serología, criterios diagnósticos.

La realización de esta investigación, ha sido provechosa, porque se expone una recopilación del síndrome de Sjögren primario y las manifestaciones extraglandulares que este presenta, logrando recalcar la importancia del estudio integral del paciente con síndrome de Sjögren, tomando en consideración que no es solo una patología glandular exocrina, sino que presenta múltiples consideraciones a nivel sistémico, que se deben de tomar en cuenta para la evaluación, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome de Sjögren. Al evidenciar la importancia de todas las implicaciones que este conlleva, se puede ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes y un abordaje integral de su patología.

Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado.

Reumatóloga.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad crónica, de origen autoinmune, esta se caracteriza por una afección glandular de etiología desconocida. Se considera que es de origen multifactorial, donde los factores genéticos hormonales e inmunológicos del paciente, juegan un papel importante.

Como muchas de las enfermedades autoinmunes, el síndrome de Sjögren primario presenta mayor prevalencia en mujeres, con una proporción de 9:1 respecto a los varones; y alcanza su pico de prevalencia entre los 40 y 60 años edad, aunque puede observarse en todas las edades (1). Además, Este síndrome se caracteriza por presentar una prevalencia incrementada en países europeos, pero en los últimos años se ha dado un incremento de los casos a nivel latinoamericano, con el predominio de estas manifestaciones como se mencionó anteriormente en el sexo femenino.

Este síndrome se identifica como una afección poliglandular mayormente en glándulas exocrinas, la cual es secundaria a un proceso inflamatorio crónico, dicho proceso inflamatorio se ve mediado por células B y T, al promover la liberación de citosinas y la identificación de antígenos endógenos a nivel glandular. Lo cual permite la liberación de anticuerpos contra estos antígenos, lo que conlleva a infiltrados leucocitarios a nivel glandular, con un posterior desarrollo de apoptosis y lisis tisular manifestándose como hiposecreción glandular exocrinas (Xerostomía y Xeroftalmia).

El comportamiento y manifestaciones de esta patología varían dependiendo del sexo, siendo en los hombres los síntomas oculares más severos, mientras que el compromiso a nivel sistémico y con afectación a otros órganos es mayor en mujeres (2). Se han descrito múltiples afecciones a nivel de otros órganos como la tiroides, pulmones, nervios periféricos, entre otros, que desarrollan otra sintomatología y que presentan un compromiso multisistémico, tomando en consideración que por la patología de base estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones y trastornos linfoproliferativos.

Pese a que se han identificado múltiples afecciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren y sus repercusiones multisistémicas, esta enfermedad sigue siendo relegada a ser un “síndrome de ojo seco”. Esto resta mérito e importancia a las afecciones sistémicas y al daño que puede producirse a distintos órganos, que, en ciertas ocasiones puede llegar no solo a reducir drásticamente la calidad de vida del paciente, sino también llegar a ser mortales de no ser tratadas.

Todo esto lleva a realizar el siguiente cuestionamiento: ¿Cuáles son las afecciones extraglandulares que presentan los pacientes con síndrome de Sjögren primario a nivel multisistémico?

Esta investigación busca responder de manera concisa los cuestionamientos realizados, por lo cual el primer capítulo de la monografía comprende los aspectos históricos, epidemiología y la fisiopatología del síndrome de Sjögren primario. En el segundo capítulo se mencionan los principales órganos y sistemas que se ven afectados y concluyendo con el tercer capítulo donde se describe el diagnóstico del síndrome.

OBJETIVOS

Describir las afecciones extraglandulares que presentan los pacientes con síndrome de Sjögren primario a nivel multisistémico. Con el fin de lograr:

1. Describir los mecanismos fisiopatológicos y el papel del sistema inmune en el desarrollo del síndrome de Sjögren primario.
2. Identificar los principales órganos y sistemas que se ven afectados en los pacientes con síndrome de Sjögren primario.
3. Describir los métodos y pruebas más utilizados para el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Para responder a la pregunta general de este estudio y poder cumplir con los objetivos planteados en el mismo; se llevó a cabo una investigación documental de tipo descriptiva con el propósito de recopilar para el lector información sobre el síndrome de Sjögren primario y los mecanismos por los cuales, éste presenta afecciones multisistémicas; tomando como base la información de libros, artículos de revista, estudios descriptivos, literatura gris (tesis de pregrado y postgrado), reportes de casos, al igual que se tomará en cuenta las fuentes que traten la epidemiología, mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas y métodos diagnósticos, para lograr obtener un análisis conciso y descriptivo de la enfermedad.

Para la búsqueda y recopilación de información se consultó a la herramienta de descriptores en ciencias de salud (DECS) para la obtención de términos estandarizados, como lo son “Primary Sjögren Syndrome / Síndrome de Sjögren primario”, “Rheumatic Diseases / Enfermedades Reumatológicas”. Así como también se utilizaron operadores lógicos como lo es “AND” dando el resultado a términos de búsqueda como “Primary Sjögren Syndrome AND Renal disease”, “Xerostomia AND Primary Sjögren Syndrome / Xerostomía y síndrome de Sjögren primario”.

Teniendo diseñada una estrategia de búsqueda y términos adecuados, se consultó en bases bibliográficas como lo son Pubmed, en la cual posterior a la búsqueda preliminar de “Sjögren’s Syndrome AND extraglandular”, se obtuvo un total de 156 resultados con un tiempo no mayor a 5 años. También se consultó la base bibliográfica Scielo donde se identificaron preliminarmente alrededor de 15 artículos, siendo 11 de revisión, 4 reportes de casos relacionados a manifestaciones extraglandulares, todos con un tiempo de publicación no mayor a 5 años. Además, en el Portal Regional de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), se encontraron 39 artículos con un tiempo de evolución no mayor a 5 años.

Durante la elaboración de esta investigación se respetaron los derechos de autor, al citar los documentos analizados, mediante la elaboración de referencias con base en las normas Vancouver, tanto en idioma español como en inglés, ya que gran parte de las referencias bibliográficas disponibles se encuentran en idioma inglés. También se reconoció el apoyo de personas que, con su aporte e indicaciones durante la preparación de la monografía, permitieron llegar a un mejor resultado.

CAPÍTULO 1. SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

SUMARIO

- Aspectos Históricos
- Epidemiología
- Fisiopatología
- Genética del Síndrome de Sjögren Primario
- Manifestaciones Glandulares exocrinas

El síndrome de Sjögren primario es una patología de origen autoinmune, la cual presenta mayor prevalencia en mujeres con una relación de 9:1 con respecto a los varones. Esta patología se describió desde la segunda mitad del siglo XIX, durante el auge del diagnóstico de las enfermedades autoinmunes. Sus manifestaciones cardinales se desarrollan en la afectación glandular exocrina, específicamente en la xeroftalmia y xerostomía, en muchos casos son la forma de presentación de los pacientes. El síndrome de Sjögren presenta un origen multifactorial, con base en un proceso inflamatorio crónico principalmente de células B y T.

1.1. Aspectos históricos

El síndrome de Sjögren es una enfermedad reumatológica, caracterizada por un desarrollo crónico, a nivel de las glándulas exocrinas que son las más afectadas, las glándulas salivales y parótidas, teniendo prevalencia a nivel mundial, siendo el sexo femenino el más afectado. A partir de la segunda mitad del siglo XIX, las enfermedades autoinmunes, tuvieron un auge, el cual se desarrolló debido a la apertura de múltiples hospitales a nivel europeo (Paris, Viena, Londres y Breslau, entre otros), con base en patología y tomando en consideración que el verdadero desarrollo de la medicina estaba en el laboratorio (1). Todo esto permitió el desarrollo de avances en la reumatología como la descripción de las primeras manifestaciones clínicas del Lupus, por Kaposi en 1882.

Con respecto al síndrome de Sjögren, alrededor de 1882, muchos clínicos y cirujanos iniciaron con la descripción de xeroftalmia y xerostomía encontrando así las primeras observaciones relacionadas con el compromiso ocular, las cuales fueron desarrolladas por Leber, en 1882, quien describió la queratitis filamentosa en 3 pacientes (1). Fisher en 1889, encontró la asociación de artritis reumatoide en un paciente que presentaba queratitis filamentosa, siendo así la primera descripción de afectación articular en pacientes con Síndrome de Sjögren (1).

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1892, por Johan Mickulicz, Cirujano germano-polaco-austriaco, quien en su momento describiría una patología similar, conocida como “Síndrome de Mickulicz”, que se caracteriza por la afección de las glándulas salivares y lagrimales, en las cuales el tejido glandular era reemplazado por tejido linfoide, a diferencia del síndrome de Sjögren que presenta infiltrados linfocitarios a nivel de las glándulas (2). Mickulicz realizó el reporte de caso de un granjero, quien a sus 42 años presentaba un aumento difuso de las glándulas parótidas y lagrimales, sin adenomegalias ni organomegalias, este paciente tuvo una escisión de glándulas lagrimales y submaxilares, presentando recurrencia, a nivel microscópico donde se encontró un infiltrado de células redondas y pequeñas a nivel glandular.

En 1888, Hadden informo el caso de una mujer de 65 años, quien presentaba xerostomía y xeroftalmia con evolución de meses, llamándole la atención que el aspecto de la lengua, el cual era roja, agrietada y la describió como “piel de cocodrilo”, además encontró la mucosa nasal, faringe y paladar muy reseca (1). Funch, en el año 1919, planteo la asociación del crecimiento de la glándula parótida, con la disminución de la secreción de glándula salival (1).

El periodo en que se desarrollaron los avances diagnósticos, los reportes de casos y las asociaciones de síntomas hacia el síndrome de Sjögren, fue entre 1950 – 1980, teniendo así un auge de dos periodos, el periodo inmunológico y molecular; conllevando así avances científicos con respecto al síndrome de Sjögren y concluyendo con la publicación del primer libro exclusivo del síndrome de Sjögren, el cual fue desarrollado por Martin A (1). Shearn en el año de 1971, siendo profesor de la Universidad de California en San Francisco.

Fue Gougerot quien a través del informe de 3 casos de pacientes femeninas que presentaban atrofia de las glándulas de mucosas salivales, conjuntiva, nariz, faringe y vulva, que llegara a la agrupación de las manifestaciones como un síndrome. Con el paso del tiempo Houwer describiría la presencia de artritis reumatoide asociada a queratitis filamentosa, al evaluar 6 casos que consultaban por estas molestias. Con el paso del tiempo se realizaron múltiples reportes de casos de pacientes que consultaban por xerostomía, xeroftalmia, teniendo las constantes dudas y cuestionamientos sobre el agrupamiento de estos síntomas, la pertenencia de estos a un síndrome y de cómo estos afectaban la calidad de vida del paciente, encontrando incluso reportes de alteraciones neurológicas tanto periféricas como centrales. Fue hasta el año de 1965 donde ya se definen 11 criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren, y fue hasta el año 2012

que a través de la alianza del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea de Lucha contra Reumatismo (ACR/EULAR), lograron definir criterios para síndrome de Sjögren, con mayor estandarización, con un enfoque multidisciplinario, con el apoyo de recursos patológicos y de laboratorios pero sin tomar en cuenta las afecciones multisistémicas que pueden presentar los pacientes (3).

1.1.1. Henrik Sjögren

Nacido en 1899 en la ciudad de Estocolmo, quien en 1927 obtendría su licenciatura como médico y cirujano, para posteriormente especializarse como oftalmólogo. Henrik, se volvió un pionero con respecto al síndrome de Sjögren, ya que al evaluar a una paciente que presentaba queratitis filamentosa, mostró mayor interés en esta patología, describiendo así los aspectos clínicos e histológicos, con base a 19 pacientes mujeres, postmenopáusicas, de las cuales 13 presentaban en conjunto artritis reumatoide. Sjögren, incursiono el uso de la tinción de rosa de bengala para colorear la córnea de los pacientes, así logrando introducir el concepto de la queratoconjuntivitis seca, el cual en la actualidad continúa en uso (1).

Sjögren en el año de 1933, en forma de tesis doctoral con título: “El conocimiento de la queratoconjuntivitis”, con la cual realizo el primer reporte del síndrome de Sjögren en casos de población adulta, sin embargo, en población pediátrica se realizó hasta el año de 1963, con el reporte de un caso (2). Entre los más grandes aportes por parte de Henrik, se encuentra una asociación de la queratoconjuntivitis con la xerostomía, agrupándolo como una enfermedad de enfoque sistémico, esto gracias a los cambios histológicos que observo en la mucosa y en la conjuntiva, llegando al término: dacrio-sialoadenopatía-atrónica (1). Otro de sus avances fue el acuño del término “Síndrome seco” refiriéndose así a las patologías que se presentan con xerostomía y xeroftalmia no asociadas a trastornos del tejido conjuntivo.

Henrik quien continuaría desempeñándose en el campo de la oftalmología, publico 12 artículos sobre la asociación entre xerostomía, xeroftalmia y artritis, posteriormente ejerciendo la oftalmología en una clínica en Suecia, donde también incursiono con técnicas de trasplante de córnea. Henrik quien falleciera el 17 de septiembre del año 1986 en la ciudad de Lund Suecia (1).

1.2. Epidemiología

El síndrome de Sjögren primario se caracteriza por ser una enfermedad crónica de progresión lenta, de origen multifactorial; con respecto a la epidemiología del síndrome de Sjögren, presenta un comportamiento similar al de las demás enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico, Artritis Reumatoide, entre otras) ya que afecta mayormente a las mujeres, con una proporción de 9:1 respecto a los varones; y alcanza su pico de prevalencia entre los 40 y 60 años edad, aunque puede observarse en todas las edades (6). El síndrome de Sjögren primario se caracteriza por la afección poli glandular, donde las manifestaciones clínicas características y con mayor frecuencia son la Xeroftalmia y la Xerostomía, sin embargo, los pacientes también pueden presentar manifestaciones extraglandulares.

El comportamiento y manifestaciones de esta patología varían dependiendo del sexo, siendo en los hombres los síntomas oculares más severos, mientras que el compromiso a nivel sistémico con afectación a otros órganos es mayor en las mujeres (7). El síndrome de Sjögren primario a nivel mundial se considera como la segunda enfermedad autoinmune más prevalente y con mayor presencia en la población europea.

La prevalencia del síndrome de Sjögren primario varía entre el 0.5% y el 4% de la población adulta y la incidencia es de 4 casos/ 100,000 habitantes. Además del 5-20% de los pacientes que presentan una enfermedad de origen autoinmune, presentan un síndrome de Sjögren secundario, desarrollando en conjunto manifestaciones como xerostomía y xeroftalmia (6). Respecto a la región de Latinoamérica y Colombia se estima que la prevalencia ronda entre 0,08%-0,28% de la población mayor de 18 años.

Es una enfermedad de mayor incidencia en población femenina, con una edad de presentación más temprana en comparación con la descrita en cohortes europeas y una mayor incidencia de manifestaciones extraglandulares, las más frecuentes son la acidosis tubular renal, el compromiso articular y en el sistema nervioso central -SNC- (8).

1.3. Fisiopatología

La fisiopatología del síndrome de Sjögren es de origen multifactorial, y se desarrolla por la interacción de diversos factores ya sean genéticos, hormonales e inmunológicos. Sin embargo, el mecanismo por el cual se desarrolla el síndrome de Sjögren es desconocido. Anteriormente se consideraba que las células que desarrollaban un mayor papel en el desarrollo del síndrome de Sjögren eran las células T, actualmente se cuenta con evidencia que demuestra que las células B también juegan un papel importante en su

desarrollo (9). Este síndrome se ve caracterizado por infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas y una reacción descontrolada por parte de los linfocitos B, que estimulan de forma consecuyente los linfocitos T y manejando una mayor concentración de estos en las glándulas.

Se ha encontrado la asociación de ciertos virus con el desarrollo del síndrome de Sjögren, como el virus Epstein-Barr y ciertos retrovirus endógenos, se han planteado como posibles agentes causantes tomando en cuenta que, por la infección de estos agentes, se desarrolla la aparición de una respuesta inmune desregulada y el desarrollo de los síntomas; sin embargo, aún no se cuenta con evidencia clara de esta asociación (9).

Los pacientes que desarrollan este síndrome presentan cantidades elevadas de citoquinas y quimiocinas por parte de los linfocitos T y B, hacia múltiples autoantígenos contra ciertas proteínas, tal es el caso de los anticuerpos anti-Ro y anti-La, los cuales van dirigidos contra proteínas a nivel del epitelio de las glándulas exocrinas (glándulas lagrimales y glándulas salivales). Toda esta respuesta inmune y la presencia de los anticuerpos, repercute en daño a nivel del tejido glandular, asociado a un proceso inflamatorio crónico que termina con la disfunción glandular y pérdida de funciones fisiológicas (10).

Los dos procesos básicos que conllevan al desarrollo del síndrome de Sjögren son: la infiltración de los tejidos afectados por linfocitos peri-epiteliales y la hiperactividad de los linfocitos B, lo que muchos autores han denominado como una "epitelitis autoinmune". En esta enfermedad las células del sistema inmune juegan un papel importante en el desarrollo del proceso inflamatorio crónico, que actúan como células presentadoras de antígenos de forma atípica y se ven afectadas por el infiltrado celular. Sin embargo, la teoría de epitelitis autoinmune tiene mayor respaldo, pero no cuenta con evidencia contundente del mismo (11). Logrando simplificar el desarrollo del SS en 3 fases: 1) La autoinmunidad desencadenada por factores ambientales; 2) Activación del sistema inmune con el desarrollo de un proceso inflamatorio crónico; 3) Daño Tisular.

1.3.1. Factores ambientales desencadenantes

1.3.1.1. Infecciones virales

Como muchas de las enfermedades autoinmunes, pueden ser precedidas por un factor ambiental o una infección que desencadena la respuesta inflamatoria descontrolada, sin embargo, no hay ningún estudio confirmatorio que demuestre la asociación directa de una infección viral con el desarrollo del síndrome de Sjögren. Sin

embargo, se ha descrito relación con el desarrollo de esta patología y ciertas infecciones virales principalmente aquellas que presentan una alta afinidad por el tejido glandular, como el virus de hepatitis C (asociado con crioglobulinemia tipo II), citomegalovirus, retrovirus y el virus de Epstein-Barr (11). Respecto al virus de Epstein-Barr, fue aislado en biopsias tanto de glándulas salivales y lagrimales además de su hallazgo en muestras de saliva (12).

A nivel mundial se manejan múltiples teorías respecto al desarrollo del síndrome de Sjögren posterior a una infección viral, asociado a que los virus con mayor tendencia a infecciones a nivel glandular estimulan de forma crónica la respuesta inflamatoria; entre estas teorías se encuentran:

1.3.1.2. Antígenos crípticos

Se propone que los antígenos virales, no son visualizados e identificados por el sistema inmune durante la selección clonal, permaneciendo así la capacidad de inducir la producción de clonas autorreactivas, las cuales tendrán una producción descontrolada (13).

1.3.1.3. Mimetismo molecular

Existe una relación entre el péptido relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad, el cual se localiza en la superficie y la especificidad del receptor celular T (TCR) que es importante para el desarrollo de la respuesta inmune tanto adaptativa como de eliminación del patógeno. La flexibilidad de los TCR es importante para realizar los procesos homeostáticos como la selección a nivel del timo y la generación de un gran número de TCR capaces de reconocer péptidos virales.

La teoría del mimetismo molecular se concentra en la capacidad del sistema inmune, de reconocer epítomos microbianos, que estimulen una respuesta inmune cruzada contra antígenos endógenos a nivel glandular. Esta teoría toma fuerzas debido a que hay proteínas patógenas que pueden imitar proteínas celulares endógenas, siendo así atacados por el sistema inmune (13).

1.3.1.4. Persistencia viral

Existen ciertos virus que logran infectar a las células del sistema inmune de una forma crónica, encontrando el virus de Epstein-Barr y el Virus de la Hepatitis C –VHC- los cuales infectan de forma crónica a las células B, alterando directamente las funciones de dicha célula, causando una producción desregulada de autoanticuerpos y de crioglobulinas (13).

Una de las familias virales que principalmente afecta el sistema inmune es la herpesviridae; se requieren diversos elementos del sistema inmune innato y adaptativo para poder limitar la infección, como: Incrementar la expresión de los receptores TLR-4, Interferones, Complejos inmunes, la regulación de complejos inmunes al mismo tiempo que se disminuye el recuento de las células T reguladoras (Treg.) (14).

1.3.1.5. Efecto adyuvante

La infección viral estimula la respuesta inmune por la activación de los receptores en las células del sistema inmune innato, así como la producción de citosinas pro-inflamatorias que permanecen estimuladas por las células B y T, que pueden conducir a la enfermedad autoinmune. El Virus de Epstein-Barr que se almacena en las células del sistema inmune por tiempo prolongado, conlleva a la estimulación inmunitaria y al tener el virus una mayor predisposición por el tejido glandular conlleva a la inflamación crónica glandular (13).

1.3.1.6. Factores Hormonales

El síndrome de Sjögren presenta una mayor prevalencia por el sexo femenino y principalmente en aquellas mujeres que se encuentran en edad fértil, esto asociado a que las hormonas femeninas son proinflamatorias. Asociado a que los niveles elevados de estrógenos conllevan al desarrollo de enfermedades autoinmunes (14).

1.3.2. Papel del Sistema Inmune

En el síndrome de Sjögren el sistema inmunitario, juega un papel importante y fundamental, para el desarrollo de los síntomas y manifestaciones extraglandulares.

1.3.2.1. Células T en el Síndrome de Sjögren

Las células T juegan un papel importante en el desarrollo de la fisiopatología del síndrome del Sjögren, todo esto queda demostrado y evidenciado ya que a nivel histopatológico se han encontrado infiltrados de células T en las glándulas lagrimales y salivales. La presentación de autoantígenos juega un papel importante en el desarrollo del síndrome de Sjögren, donde se describe una asociación de esta patología con niveles elevados del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2.

Con respecto a las células T, aquellos que presentan una mayor relación con el desarrollo del síndrome son los linfocitos Th1, estos son los que presentan el complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2, siendo así los iniciadores de la respuesta

inmune. Se ha encontrado a nivel de las glándulas salivales niveles elevados de citosinas exclusivas de linfocitos Th1 (IL-1, IL6, Factor de necrosis tumoral- α e Interferon- γ) (14).

En los últimos años se ha demostrado la presencia de Th17 en niveles elevados en tejido glandular y en saliva; demostrando además su presencia a través de niveles elevados de IL-17 tanto en suero como en saliva (12). Siendo la IL-17 interleucina un marcador asociado con la severidad del síndrome de Sjögren.

Otras de las células T que juegan un papel importante en el desarrollo del síndrome de Sjögren, son las células T reguladoras (T reg), las cuales están asociada con un alto grado de inflamación a nivel de las lesiones tisulares. Los linfocitos T reguladores, son conocidos por tener efectos supresores en la proliferación y función de los linfocitos T, sin embargo, no se ha demostrado que jueguen un papel importante en la patogénesis del síndrome (13).

1.3.2.2. Células B en el Síndrome de Sjögren

El concepto clásico que se atribuye al desarrollo del síndrome de Sjögren es el papel clave que desempeña la inmunidad adaptativa comparada con los linfocitos T; esto debido a la predominancia que se manejan a nivel de las glándulas exocrinas.

Las células de tipo B, pertenecen al sistema inmune adaptativo, y son las responsables de la formación de anticuerpos y la presentación de antígenos a nivel del sistema inmune, para posteriormente el desarrollo de una respuesta inmune. Estos son originados a nivel de la médula ósea. Con respecto a las células B y su desarrollo, dependen de la estimulación del factor activador de células B (BAFF), el cual es una citosina que promueve la proliferación, supervivencia y maduración de los linfocitos B. Además, el BAFF es producido por células dendríticas, a través de la estimulación de receptores de tipo Toll, los cuales se ven estimulados por factores ambientales o infecciones virales (13).

Está demostrado que los niveles elevados de BAFF tanto en sangre como a nivel glandular, se asociaron con un desarrollo avanzado de la enfermedad y con el desarrollo de linfoma de células B (15). Cabe destacar que el BAFF es un paso importante para pasar de la inmunidad innata hacia la inmunidad adaptativa, logrando ser este un blanco para el tratamiento, estando descrito así el uso de belimumab que logra reducir la expresión de la respuesta inmune, luego de 12 meses de tratamiento con belimumab, está demostrado un descenso en la actividad de la enfermedad (13).

Para las células B, la formación de centros germinales es importante, ya que, a través ellos, las células B pueden proliferar y diferenciarse, hacia células B más específicas hacia los antígenos reconocidos, en el síndrome de Sjögren hay formación de centros germinales en otros epitelios no linfoides en este caso a nivel glandular. Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan hiperglobulinemia, donde los niveles séricos de IgA/IgG se encuentran elevados secundario a una sobreestimulación de las células B, causando así un alto riesgo de la formación de inmunocomplejos, los cuales pueden precipitar a nivel orgánico (14).

Otro factor importante en el desarrollo del síndrome de Sjögren es la aparición de autoanticuerpos, que es parte de un criterio diagnóstico, la presencia de los autoanticuerpos está relacionada con el desarrollo temprano de parotidomegalia, manifestaciones extraglandulares e infiltrados glandulares linfocitarios.

1.3.2.3. Células dendríticas

A diferencia de los linfocitos B y T, la información con respecto a las células dendríticas es escasa, ya que no se han realizado investigaciones directas o hallazgos a nivel glandular. Sin embargo, se reconoce que juegan un papel importante como activadores de las células B y T. Sin embargo, las células dendríticas juegan un papel importante en la activación del sistema inmune.

Se puede encontrar infiltrados de células dendríticas los cuales son observados mayormente en estadios tempranos de la enfermedad. Sin embargo, con el paso de la enfermedad desaparecen, entendiéndose así que presentan un papel importante en el inicio de la enfermedad y no en la continuidad y desarrollo de esta (13).

1.3.3. Daño tisular

El daño tisular en el síndrome de Sjögren se ve asociado a la apoptosis que desarrollan las células epiteliales, proceso que se ve ligado a la inflamación producida por los linfocitos B y T. Esta apoptosis es la causante de la reducción de la función glandular y de las funciones exocrinas de producción salival. Siendo el causante de las manifestaciones glandulares. La activación de la vía Fas-FasL explica el aumento de la apoptosis (13).

Previamente se demostró que las células epiteliales acinares, en el síndrome de Sjögren, expresan Fas y FasL, y mueren por apoptosis; en contraste los linfocitos que infiltran el tejido glandular en el síndrome de Sjögren son Fas+ y bcl-2+, pero con la

presencia de FasL negativo, mostrando niveles menores de apoptosis a nivel de los focos periductales (13).

Otro mecanismo que contribuye a la apoptosis es el estrés a nivel del retículo endoplasmático, que regula el desarrollo de la autofagia y apoptosis, el cual ha sido descrito a nivel de las glándulas salivales como inductor de apoptosis que conlleva a la expresión de la superficie celular y en los cuerpos apoptóticos de autoantígenos Ro y La.

1.4. Genética del Síndrome de Sjögren Primario

Al ser una enfermedad autoinmune y de la cual no se cuenta con una causa o etiopatogenia establecida, se deben tomar en consideración los factores genéticos para el desarrollo de esta patología; los pacientes con Sjögren primario o secundario tienen mayor tendencia a presentar nexos familiares, lo que parece incrementar la susceptibilidad a desarrollar otras enfermedades de la colágena.

Existe siete veces mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Sjögren en pacientes con familiares que padecen enfermedades autoinmunes, en comparación con aquellos individuos que no tienen este antecedente; teniendo además la característica que Sjögren presenta poliautoinmunidad, debido a lo cual se desarrolla asociado a otras patologías reumatológicas (19).

No existen estudios de concordancia y relación directa sobre la genética del síndrome de Sjögren, sin embargo, se ha encontrado un alto riesgo de desarrollo, en los gemelos, cuando uno de ellos presenta esta patología. A través de estudios de genoma, se encontró la asociación directa con el antígeno HLA en específico con los alelos (DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQB1*02:01), y con ciertos antígenos específicos, en la mayoría de los casos con DR3, aunque también con DR2, DRw53 y DR5 (14).

También se ha encontrado asociaciones con los anticuerpos anti-Ro y anti-La, incluso la presencia de antígenos HLA-DR en células epiteliales salivales (14). Otros hallazgos reportados han sido en relación con la regulación del Interferón 5, en específico con la presencia de polimorfismos (12).

1.5. Manifestaciones Glandulares exócrinas

Los síntomas y manifestaciones glandulares más comunes en el síndrome de Sjögren son la Xerostomía y la Xeroftalmia, de las cuales yacen por una hiposecreción glandular a nivel de las glándulas lagrimales y salivales. Los síntomas a nivel de glándulas exócrinas son los más comunes y la forma de presentación de la enfermedad con mayor frecuencia, siendo estos criterios diagnósticos de la patología.

Al menos un 98% de los pacientes presentan síntomas a nivel bucal o a nivel ocular, y un 89% presentan ambos síntomas en el transcurso de la enfermedad. Estos síntomas se ven acompañados de disfagia, disgeusia, dolor y sensación de quemazón, relacionados a la hiposecreción salival y ocular. El agrandamiento de las glándulas salivales es frecuente y común en al menos un tercio de los pacientes (14).

1.5.1. Enfermedad ocular

La xeroftalmia o queratoconjuntivitis seca es la manifestación ocular más frecuente del síndrome de Sjögren, encontrando una hiposecreción a nivel de las glándulas lagrimales. Esta hipersecreción conlleva a un estado de sequedad ocular que puede ocasionar rotura precoz de la capa lagrimal y lesiones en el epitelio ocular.

Entre las manifestaciones o síntomas más comunes que refiere el paciente se encuentran: sequedad y disminución del lagrimeo, prurito, sensación de cuerpo extraño, hiperemia de la conjuntiva y fotofobia. El estado de sequedad y falta de lubricación que presentan los pacientes puede complicarse predisponiendo al desarrollo de úlceras corneales, uveítis y epiescleritis (13). La prevalencia de xeroftalmia alcanza al 15% de la población general y menos del 30% tiene Sjögren (16).

La xeroftalmia (Ojo seco) se puede clasificar en dos grandes clases tomando en consideración el mecanismo por el cual se desarrolla; se describe la Xeroftalmia por déficit acuoso y Xeroftalmia evaporativa. En la xeroftalmia por déficit acuosa se debe a una producción insuficiente de lágrimas; mientras que en la evaporativa su causa es multifactorial, ya sea intrínseca o extrínseca.

Existen múltiples factores de riesgo para presentar ojo seco, entre ellos la hiperosmolaridad, procesos inflamatorios, usuarios de lentes de contacto, personas entre la cuarta y quinta década de la vida y mujeres postmenopáusicas, incluso en países desarrollados y con alto índice de contaminación ambiental, la producción de gases contaminantes, son factores para el desarrollo de xeroftalmia. En el caso de los pacientes con síndrome de Sjögren la xeroftalmia está vinculada al déficit de las glándulas lagrimales en la producción de lágrimas, lo que conlleva al desarrollo de la sintomatología clásica del síndrome de Sjögren (17).

En la fisiopatología de la xeroftalmia por déficit acuoso, la cual presenta mayor asociación con el síndrome de Sjögren, se encuentra una combinación de factores genéticos y ambientales que se ven implicados llevando a una desordenada activación de células epiteliales con respuesta autoinmune y una inflamación aberrante, esta misma

inflamación y los cambios inducidos por citosinas y células inflamatorias (linfocitos B y T) llevan al daño tisular y al descenso en la producción lagrimal (17).

En estudios recientes se ha estado evaluando la presencia de micro ARN's, moléculas encargadas de la regulación de procesos biológicos, con base a su expresión genética. Los micro ARN's son moléculas de ARN no codificante compuestas por 18-23 pares de bases (18). En el caso de los pacientes que padecen de Sjögren, se ha descrito que los micro ARN's, son derivados de células epiteliales y de monocitos que se localizan en tejidos periféricos, como las glándulas lagrimales, salivales, siendo así los causantes del desarrollo de los síntomas y de la respuesta inflamatoria (18).

El impacto del ojo seco en la calidad de vida de los pacientes yace en la irritación ocular que les causa sensación de dolor y sensación de cuerpo extraño, impacto en la función visual y también en el bienestar del paciente (3).

1.5.2. Enfermedad bucal

En los pacientes con síndrome de Sjögren otro de los padecimientos que presentan muy comúnmente es el desarrollo de Xerostomía, esto causado por el mismo mecanismo fisiopatológico que lleva al desarrollo de Xeroftalmia. La saliva es una secreción compuesta que se encuentra formada por múltiples sustancias que cumplen una función específica; 93 % de su volumen proviene de las glándulas salivales mayores (parótida, sublinguales y submandibulares) y un 7% de su producción en las glándulas menores o secundarias las cuales se encuentran distribuidas en la cavidad bucal. Respecto a la xerostomía se encuentran reportes de pacientes que desarrollan hipertrofia o aumento del tamaño de las glándulas salivares, que puede iniciar de forma episódica o que puede volverse crónico; todo esto secundario a la baja producción de saliva.

La saliva es una sustancia que contiene enzimas y que se encarga de proteger la boca de la colonización de microorganismos oportunistas o de bacterias que conlleven al desarrollo de una infección en la boca o del desarrollo de caries; en el caso de los pacientes con Sjögren se encontró una mayor predisposición para desarrollar infecciones de la boca, ya que no se cuenta con esa barrera protectora. El desarrollo de la Xerostomía es similar al de la Xeroftalmia, es un proceso inflamatorio específico a nivel glandular, el cual promueve la lisis del tejido glandular, secundario a la producción de autoanticuerpos específicos contra el tejido glandular, asociado a la liberación constante de citosinas y la cronicidad del proceso, lo que conlleva al daño glandular que causa la producción reducida de saliva y que causa las múltiples manifestaciones clínicas.

Entre las manifestaciones clínicas que desarrollan los pacientes con Sjögren se pueden encontrar: Halitosis, disgeusia, dificultad para hablar, dificultad para la deglución, para la aplicación de prótesis dentales, desarrollo de caries recurrentes, trastornos alimentarios secundarios, además de las constantes caries e infecciones por microorganismos oportunistas.

Las complicaciones que desarrollan los pacientes con síndrome de Sjögren son entre otras, sobrecrecimiento de especies de *Cándida* a nivel bucal, debido a la deficiencia en la producción salival y de inmunoglobulina A (IgA), manifestándose clínicamente como candidiasis eritematosa, candidiasis pseudomembranosa, queilitis angular o una combinación de estas (19). Estos pacientes pueden presentar candidiasis crónica eritematosa, la cual llega a afectar a un 70-80% de los pacientes, con afección a nivel de la lengua, el paladar y las comisuras labiales. La presencia de hipertrofia de parótidas se desarrolla en el 30% de los pacientes y en la mayoría de las ocasiones es unilateral e intermitente. Esta puede presentarse bilateralmente hasta en el 10% de los casos, dando la característica "Fascie de Ardilla"; encontrando a la palpación glándulas agrandadas, que no fluctúan y no presentan hipersensibilidad (19).

Las manifestaciones clínicas no solo se limitan a glándulas bucales y oculares, sino que se afectan glándulas a otros niveles del organismo. Se ha descrito sequedad nasal en un 30% de los pacientes con síndrome de Sjögren, manifestada por epistaxis recurrentes, que provocan el desarrollo de costras nasales, las cuales tienden a desprenderse de forma recurrente; desarrollando alteraciones del olfato y de la mecánica respiratoria, lo que aumenta la xerostomía ya que los pacientes se ven forzados a respirar con la boca abierta mientras duermen (15).

Los pacientes presentan Xerodermia, por la baja producción de las glándulas sudoríparas, esta ocurre en 31-72% de los pacientes con síndrome de Sjögren, presentándose como piel seca, escamosa con mayor afección en extremidades inferiores y región axilar. La resequedad en la piel es causa constante de rascados lo que puede asociarse a irritación y procesos descamativos. En mujeres es común la presencia de sequedad vaginal, que se asocia a dispareunia, síndrome de flujo vaginal y desarrollo de infecciones vaginales a repetición (13).

Además de la sequedad nasal, orofaríngea, ocular, se encuentra sequedad a nivel traqueal y bronquial, lo que se manifiesta como disfonía, tos crónica. Esto asociado a la resequedad que presentan los pacientes en la vía aérea (19).

CAPÍTULO 2. MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES

Sumario

- **Manifestaciones renales**
- **Manifestaciones Hematológicas**
- **Manifestaciones Pulmonares**
- **Manifestaciones Endocrinas**
- **Manifestaciones Dermatológicas**
- **Manifestaciones Gastrointestinales**
- **Manifestaciones Neurológicas**
- **Manifestaciones Cardiacas**

El síndrome de Sjögren es una patología que anteriormente se creía que se desarrollaba únicamente a nivel glandular, sin embargo, estos pacientes también presentan síntomas y manifestaciones clínicas a nivel de otros órganos y sistemas. Aproximadamente 71% de los pacientes con síndrome de Sjögren desarrollan manifestaciones extraglandulares y sistémicas (10). La presencia de anticuerpos elevados (anti-Ro y anti-La) está asociado con mayor frecuencia a afectaciones extraglandulares.

2.1. Manifestaciones renales

El compromiso renal en el síndrome de Sjögren se describió por primera vez en 1960 cuando se informó la presencia de Nefritis tubulointersticial (NTI) y acidosis tubular renal. La prevalencia de afección renal en pacientes con síndrome de Sjögren es del 5%, presentándose desde un infiltrado leucocitario a nivel renal hasta acumulación de inmunocomplejos (21).

Las dos patologías más frecuentes a nivel renal son la nefritis tubulointersticial y la acidosis tubular renal; estas alteraciones tienden a progresar y desarrollarse de forma silenciosa y asintomática, que se logran detectar en la mayoría de los casos en controles de rutina; se han descrito además casos de glomerulonefritis, acidosis tubular renal con hipocalcemia, síndrome de Fanconi y diabetes insípida (21). El riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) es bajo en estos pacientes, sin embargo, se recomienda monitoreo de la función renal de forma constante (22).

2.1.1 Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal es un proceso intrínseco, a nivel de las nefronas, desarrollando incapacidad para la secreción de iones H⁺ hacia los túbulos renales para su futura excreción en la orina; esto en los estados de acidosis metabólica, asociado a un defecto en la acidificación de las células intercaladas del túbulo colector cortical (21).

La acidosis tubular renal presenta disminución de la eliminación urinaria neta de ácido, con la secreción inapropiada de amonio y brecha aniónica urinaria positiva. Este trastorno puede predisponer al desarrollo de nefrocalcinosis y litiasis renal.

El origen de la acidosis tubular renal en pacientes con Sjögren es un tema poco explorado, sin embargo, se cuentan con algunas teorías, la que mayor apoyo presenta: la formación de autoanticuerpos que afectan a la anhidrasa carbónica a nivel renal, reduciendo así el metabolismo y la regulación del equilibrio ácido-base (22). Otra de las teorías es la presencia de un infiltrado linfocítico difuso característico del síndrome, asociado a la inflamación crónica conlleva a la disfunción general de los túbulos renales. En una serie de casos se evidenció una prevalencia de 9% de acidosis tubular renal en pacientes con Sjögren (21).

La acidosis tubular renal está caracterizada por acidosis metabólica con anión gap normal, pH Urinario por debajo de 5.5, e hipocalcemia. El mecanismo por el cual los pacientes con síndrome de Sjögren desarrollan acidosis tubular renal, aún no ha quedado claro. Los síndromes de Gitelman y Batters, no ocurren con frecuencia en los pacientes con síndrome de Sjögren.

2.1.1. Nefritis tubulointersticial

La nefritis tubulointersticial, se presenta de forma crónica o aguda, debiéndose a un infiltrado linfocítico, que conlleva a un proceso inflamatorio, similar al que ocurre en las glándulas salivales (23).

Histológicamente se presenta un infiltrado linfocítico intersticial (nefritis intersticial), el cual se localiza en el intersticio renal, alrededor de los túbulos contorneados, principalmente a nivel distal, que conlleva a alteraciones tubulares (24).

Se ha descrito un compromiso de tipo intersticial provocado por la participación de infiltrados linfocíticos además de atrofia tubular y fibrosis. Las consecuencias clínicas de ese daño consisten en la incapacidad de concentrar orina, acidosis tubular renal distal (ATR Tipo I), puede causar ocasionalmente una nefropatía perdedora de potasio y menos

comúnmente acidosis tubular renal proximal (ATR Tipo II) que se ve acompañada del desarrollo de hipocalemia (24).

De los pacientes con Sjögren un 75% presentara nefritis Tubulointerstitial demostrada por biopsia. El infiltrado que se presenta es principalmente secundario a LTCD4+, únicamente 10% de los pacientes presentaran un predominio en el infiltrado por células B; los granulomas a nivel renal son observados poco frecuentes. Esta patología, puede manifestarse como una lesión renal aguda, o un leve deterioro de la función renal (23).

La afectación tubulointerstitial que se desarrolla es una epitelitis, la cual es subclínica y tiene buen pronóstico, mientras que la afectación glomerular puede surgir tardíamente, es de peor pronóstico y se presenta en conjunto con crioglobulinemia o con hipocomplementemia, por lo que se debe de sospechar de LES (22). La NTI se puede presentar hasta en un 54-80% de los pacientes.

2.1.2. Glomerulonefritis en Síndrome de Sjögren

La glomerulonefritis, en pacientes con síndrome de Sjögren es menos común que la nefritis tubulointerstitial; en estos pacientes se puede desarrollar una lesión aguda secundaria a un síndrome nefrótico, la cual progresa rápidamente a enfermedad renal crónica. También pueden desarrollar un síndrome nefrótico, el cual se presenta con proteinuria, hematuria e hipertensión.

De estas la glomerulonefritis membranoproliferativa es el tipo más común reportado en pacientes con Sjögren, sin embargo, otros tipos de lesiones también han sido reportadas (23). En este caso la glomerulonefritis se ve asociada al depósito de inmunocomplejos, crioglobulinemia o el consumo de complemento. En este caso la glomerulonefritis membranoproliferativa se caracteriza por la proliferación difusa de células mesangiales, infiltración glomerular asociado a macrófagos, aumento de la matriz mesangial y engrosamiento de la membrana basal glomerular (24). La patogénesis de la glomerulonefritis en el Síndrome de Sjögren presenta una relación estrecha con la crioglobulinemia mixta de tipo II, la cual se presenta por una activación de células B en forma oligo o monoclonal. La presencia de depósitos de C3 e IgM demostrado en biopsias renales, sugiere un proceso mediado por inmunocomplejos, propio del desarrollo de glomerulonefritis y Sjögren (24).

Entre otras patologías renales encontradas, está la diabetes insípida, el síndrome de Fanconi y síndrome de Gitelman. A nivel vesical puede presentarse sintomatología como disuria, polaquiuria, urgencia miccional, nicturia, en aquellos pacientes que presenten

estas manifestaciones, se debe de investigar infección urinaria, en caso sea descartado se debe de considerar una cistitis intersticial.

2.2. Manifestaciones hematológicas

De las manifestaciones hematológicas que desarrollan los pacientes con síndrome de Sjögren, un 30-60% de los casos presentan anemia. La cual es secundaria al mismo proceso inflamatorio, sin embargo, se han encontrado también casos de anemia hemolítica, anemia perniciosa y anemia aplásica (14). Otra de las líneas que se ven afectadas es la línea blanca, se describe el desarrollo de episodios de linfopenia, leucopenia y eosinofilia.

Las manifestaciones hematológicas se pueden presentar como primera manifestación de síndrome de Sjögren oculto, por lo tanto, debe tenerse en cuenta esta enfermedad como diagnóstico diferencial ante cuadros de citopenias inexplicables, donde el paciente debuta con un déficit de una línea hematológica, para la que no se encuentra una causa hematológica aparente, y que presentan cuadros inflamatorios, sin embargo, aún no han manifestado los síntomas típicos del síndrome de Sjögren (25).

Las alteraciones hematológicas son un hallazgo frecuente en las diferentes enfermedades autoinmunes, encontrándose hasta en el 25-50% de los pacientes, en la mayoría de los casos no son las manifestaciones principales, el síndrome de Sjögren es el ejemplo, donde se ven principalmente afectadas las glándulas, pero los pacientes pueden debutar con alteraciones hematológicas (25).

Entre otras manifestaciones hematológicas, se encuentran la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal y crioglobulinas en suero, en el caso de la crioglobulinemia mixta esencial se debe de descartar la infección concomitante por el virus de la hepatitis C presentando una asociación directa. Una de las manifestaciones extraglandulares que presentan con frecuencia los pacientes con síndrome de Sjögren, es el desarrollo de linfoma, ya que presentan un alto riesgo para la progresión a desarrollar leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom y el mieloma múltiple.

El síndrome de Sjögren se puede asociar con la aparición de crioglobulinemia mixta tipo II, donde se encuentran IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad del factor reumatoide el cual se encuentra muy elevado, que conlleva al desarrollo de neuropatía periférica, fenómeno de Raynaud, púrpura palpable, daño renal y artralgias (25).

2.2.1. Desarrollo de linfoma

Los pacientes con Sjögren presentan 53% mayor riesgo para el desarrollo de trastornos linfoproliferativos. Los linfomas asociados son predominantemente no Hodgkin de células B, de bajo grado, linfoma de tipo MALT y derivados de la zona marginal (15). La prevalencia del linfoma no Hodgkin es aproximadamente de 5-10% con Sjögren, en estos pacientes el riesgo va aumentando con el paso de cada año al menos en un 2.2%.

Los linfomas se desarrollan normalmente donde la enfermedad se encuentra activa, siendo así los lugares más comunes, las glándulas parótidas y lagrimales, sin embargo, hay otros sitios como las orbitas, la nasofaringe, el estómago, la tiroides y el pulmón. Estos linfomas tienden a cursar con un desarrollo menos agresivo e indolente, sin la aparición de síntomas B (fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso) solo un 10% de los casos progresan en variantes menos diferenciadas y más agresivas (12).

Los linfomas junto con las enfermedades cardiovasculares y las infecciones son las principales causas de muerte en los pacientes con síndrome de Sjögren primario.

Los síntomas por los que consultan estos pacientes son agrandamiento unilateral parotídeo, el cual es persistente, fijo y duro. Normalmente el curso de la enfermedad es indolente, con una baja carga tumoral, niveles bajos de lactato deshidrogenasa y b2-microglobulina, además de que el paciente presenta un estado funcional sin alteraciones (26, 44).

En estos casos de sospecha de linfoma, el principal diagnóstico diferencial es la hiperplasia policlonal benigna; se usa como Gold standard, la resonancia magnética de glándula salival, además de que se deben de evaluar de forma constante los pulmones, ya que, al encontrar lesiones focales pulmonares, estas se pueden asociar con el desarrollo de linfoma.

2.2.1.1. Fisiopatología

En pacientes con síndrome de Sjögren, se encuentra que es el resultado de la expansión clonal y transformación de células B dentro de la lesión inflamatoria localizada a nivel glandular, toda esta reacción inflamatoria es secundaria por un estímulo antigénico crónico. En estos casos las células B localizadas a nivel del tejido glandular, presentan una evolución a células malignas por un proceso antigénico que favorece la positividad de factor reumatoide, así como a la acumulación de mutaciones en el crecimiento y proliferación celular (15). Al lograr alcanzar una acumulación de mutaciones a nivel de los

linfocitos B, se activan múltiples oncogenes, e inactivan genes supresores de tumores, logrando así una transformación maligna monoclonal, la cual posteriormente da paso a linfomas maduros (26). Todo este proceso tumorigénico se ve asociado por una estimulación antigénica crónica específica de las células B, lo que conlleva a un desarrollo monoclonal de las mismas y la transformación a células malignas.

2.2.1.2. Histología

Uno de los factores predictivos para el desarrollo de linfoma en el síndrome de Sjögren está la parotidomegalia, asociado a el desarrollo de purpura palpable (26). En los hallazgos histológicos del linfoma en el síndrome de Sjögren, la mayoría es de linaje de células tipo B, de bajo, intermedio y alto grado de malignidad, esto dependiendo del tiempo de desarrollo del linfoma y las mutaciones que esté presente. El 65% de los pacientes sufren de linfoma marginal extranodal de células B tipo MALT, siendo los pacientes que padecen de Sjögren los que presentan mayor susceptibilidad de desarrollar linfoma, comparados con la población general (15).

El linfoma MALT, tiene características clásicas, como los son: fenotipo B (CD19, CD20, CD22, CD79a y CD79B) y monotipo de inmunoglobulina con predominancia de cadena ligera k. Las dos histologías más frecuentes son el linfoma difuso de células B grandes, que representa un 15% y los linfomas de células B nodales de zona marginal, afectando un 10% de los pacientes (26).

Las alteraciones hematológicas son un hallazgo frecuente en las diferentes enfermedades autoinmunes; sin embargo, en el síndrome de Sjögren no son una manifestación patognomónica, por lo que en los pacientes con pocos o nulos síntomas secos, nos puede conllevar a una baja detección de estas, dejando así que estas progresen y puedan presentar complicaciones como en el caso de desarrollar un linfoma y que este pueda progresar a un mayor grado de malignidad.

2.3. Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar en pacientes con Sjögren se detecta en el 11% de los pacientes, sin embargo, alteraciones de la vía aérea, anormalidades de las pruebas de función pulmonar, lavado broncoalveolar y hallazgos patológicos en Tomografía, se encuentran en un 75% de los pacientes (12).

Los síntomas más comunes de los pacientes con Sjögren son: tos y disnea que se presentan hasta en el 50% de los pacientes (27). Es importante el papel de la saliva como

buffer del reflujo gástrico y al estar esta deficiente, puede ocasionar los síntomas a nivel de las vías aéreas. La enfermedad pulmonar intersticial en Sjögren tiene varias formas de presentación como: neumonitis intersticial inespecífica, neumonitis intersticial linfocítica y neumonía criptogénica (15). Las afecciones de vías respiratorias se clasifican como de la vía aérea superior o las pequeñas vías, tomando en consideración que el daño glandular se presenta en ambos casos (15).

2.3.1. Fisiopatología

En la fisiopatología de las afecciones pulmonares, se ha encontrado el infiltrado leucocitario que se presenta a nivel glandular, esto asociado al estado de inflamación crónica, lo que conlleva a daño de la mucosa respiratoria, por el proceso de hiposecreción glandular (27).

Esta afección puede presentarse desde la mucosa nasal hasta la mucosa de las vías respiratorias bajas y de pequeño calibre. Se ha encontrado en biopsias transbronquiales, la presencia de polimorfonucleares, mastocitos, LTCD 4+ entendiéndose que es posible estén implicados los linfocitos Th1, Th2 y Th17, los cuales juegan un papel fundamental en el desarrollo de Sjögren (29). En la mucosa respiratoria también se ha observado una infiltración linfocítica con liberación de citosinas inflamatorias que conllevan a la sustitución del tejido conectivo a través de fibrosis de las vías aéreas que conduce al desarrollo de una neumopatía de carácter crónico.

2.3.2. Afección pulmonar de vías aéreas superiores

En su mayoría secundarias a la hiposecreción glandular secundario a un infiltrado linfocitario, que lleva al desarrollo de una vía aérea reseca y se manifiesta con tos crónica en la mayoría de los casos. La condición característica de la afección de vías aéreas superiores son xerotraquea y xerobronquitis.

La xerotraquea y xerobronquitis, son las manifestaciones más frecuentes, correspondiente a las afecciones de vía aérea superior, por la destrucción de las glándulas exocrinas y por infiltración de linfocitos T CD4+ en la submucosa bronquial o bronquiolar. Esta se presenta como sequedad de la mucosa, manifestándose con tos seca, que puede llevar al desarrollo de una patología funcional obstructiva crónica (28). Se encuentra una disminución en la depuración mucociliar, lo que conlleva a una acumulación directa de las secreciones, ocasionando atelectasias, bronquiectasias, episodios recurrentes de bronquitis y neumonías; secundario a la acumulación de secreción y los problemas de expectoración (27).

2.3.3. Enfermedad de vía aérea pequeña

Además de las afecciones que se presentan a nivel de las vías aéreas superiores, los trastornos de las vías áreas de menor calibre, es la alteración más frecuente de los pacientes con Sjögren y causa de consulta recurrente para estos pacientes. Los pacientes con Sjögren presentan mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma; que se manifiestan comúnmente como: tos crónica, hiperreactividad bronquial y bronquitis crónica.

2.3.3.1. Bronquiolitis

Respecto a la afección pulmonar los pacientes con síndrome de Sjögren, ciertos estudios han reportado anormalidades a nivel bronquiolar. En un estudio realizado en 14 pacientes se encontró: Bronquiolitis folicular en el 27%, bronquiolitis crónica en el 21% y bronquiolitis obliterante en el 7% (27). La bronquiolitis a nivel radiológico se presenta como nódulos centrilobulillares con densidad en forma de vidrio esmerilado, mal definidos y árbol en gemación. La principal causa de estas alteraciones se ha relacionado a origen infeccioso.

2.3.3.2. Bronquiolitis folicular pulmonar

Es la forma más frecuente de bronquiolitis en Sjögren, su manifestación principal es disnea sibilante, con una presentación variable, en un estudio de 12 pacientes, a quienes se les realizo biopsia pulmonar y tomografía de alta resolución pulmonar (TACAR), se reportaron opacidades reticulares, nódulos pequeños y opacidades en vidrio esmerilado.

La clasificación de bronquiolitis folicular pulmonar se realiza de acuerdo con la extensión pulmonar, cuando el compromiso pulmonar es limitado se denomina una bronquiolitis folicular primaria, mientras que, si se ven comprometidos los septos alveolares, el espectro abarca la neumonía intersticial linfoide (27).

2.3.3.3. Bronquiectasias

Respecto a las bronquiectasias, es necesario para su diagnóstico el uso de TACAR, y lo que ha permitido determinar una prevalencia entre el 7-54% en pacientes con Sjögren (27). En los pacientes que desarrollan bronquiectasias, la mayoría presenta una localización a nivel de lóbulos inferiores y bajo nivel de anticuerpos anti-Ro, anti-La, de ellos 56% presentan neumonía, comparado con aquellos que no tienen bronquiectasias.

2.3.3.4. Enfermedad Pulmonar Intersticial

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI), se presenta en 8-27% de los pacientes con síndrome de Sjögren, en un 10% de los casos esta se desarrolla al año siguiente de diagnóstico, presentando mayor prevalencia entre las edades de 55 a 61 años con mayor prevalencia en mujeres y una incidencia de 20% en fumadores (27). Se manifiesta como disnea, xerotraquea e inclusive enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La fisiopatología de la neumonitis posee el mismo patrón del daño observado en las glándulas, consistente en infiltrado linfocitario que progresa a un patrón fibroso que conduce a consolidación y fibrosis del órgano, lo cual compromete la función respiratoria. Los hallazgos radiológicos característicos son imágenes en vidrio esmerilado en las áreas afectadas.

2.3.3.5. Neumonía Intersticial Linfoide

Es una de las enfermedades pulmonares intersticiales que se encuentra dentro de las alteraciones linfoproliferativas no neoplásicas, que presentan estrecha relación con enfermedades autoinmunes, en el 80% de los casos se presenta asociada a enfermedades reumatológicas, su forma idiopática es raro encontrarla de forma aislada (27). Al menos un 50% de los casos se presentan específicamente en pacientes con Sjögren, el resto se relacionan con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, inmunodeficiencia común variable y virus de la inmunodeficiencia humana. Su frecuencia es mayor en mujeres representando el 15% de los casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (27).

Su fisiopatología, se caracteriza por hiperplasia del tejido linfoide asociado con el bronquio que ocasiona infiltración difusa de los septos alveolares por linfocitos policlonales. Es importante tomar en consideración que, a nivel histopatológico, existe la formación de folículos linfoides, los cuales aparecen de forma numerosa, estos folículos distorsionan la arquitectura pulmonar, por lo que se deben de tomar en consideración la aparición de linfomas de bajo grado (27).

La sintomatología más frecuente es disnea, pérdida de peso y tos. A la evaluación es característico, encontrar estertores secos o “en velcro”, secundarios al proceso inflamatorio y su localización a nivel de los bronquios.

2.3.3.6. Amiloidosis pulmonar

Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, quienes presentan sintomatología de tos, disnea, debilidad, hemoptisis acompañadas de dolor pleural. Esta patología se desarrolla por acumulación de tejido amiloide a nivel pulmonar, secundario a la acumulación de cantidades elevadas de inmunoglobulinas, las cuales se depositan en forma de acúmulos extracelulares. Estos acúmulos se desarrollan en respuesta al proceso inflamatorio crónico, la producción prolongada de citosinas e inmunoglobulinas, donde las células B juegan un papel importante en su desarrollo.

La biopsia es necesaria para el diagnóstico ya que se debe de diferenciar del desarrollo de linfoma. El pronóstico para el paciente que presenta amiloidosis pulmonar, es desconocido y no se cuenta con una terapia farmacológica específica (28).

2.3.3.7. Tromboembolia pulmonar

Se ha demostrado que los pacientes con síndrome de Sjögren presentan mayor riesgo para el desarrollo de tromboembolia pulmonar; en al menos un tercio de los pacientes, esta complicación se ve asociada principalmente a otras patologías, como el síndrome antifosfolípido. La tromboembolia pulmonar se le ha asociado al proceso inflamatorio crónico que se desarrolla en los pacientes con Sjögren (29).

2.3.3.8. Afección pleural

Es raro encontrar pacientes con Sjögren que presenten trastornos pleurales, siendo menos del 1%, y entre estos trastornos se desarrolla: Derrame pleural, pleuritis y engrosamiento pleural. En los pacientes que desarrollan afección pleural, es importante investigar poliautoinmunidad y/o que este asociado a otras patologías como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y que el síndrome de Sjögren sea secundario (29). Los diagnósticos diferenciales por tomar en cuenta son la infección pleural y el linfoma.

En el caso de aquellos pacientes que presentan derrame pleural, con niveles elevados de anticuerpos anti-Ro, anti-La, además de un infiltrado linfocitario abundante debe sospecharse asociación con el síndrome de Sjögren (30). En pocos casos el derrame pleural ha logrado revertir con el uso de corticoesteroides. Las complicaciones que se han descrito en estos pacientes son el desarrollo de engrosamiento pleural, la aparición de neumonías a repetición y atelectasias (28).

2.4. Manifestaciones endocrinas

En casos de síndrome de Sjögren, los pacientes pueden desarrollar alteraciones a nivel endocrino, la mayoría relacionados a enfermedades autoinmunes que conllevan al desarrollo de alteraciones a nivel hormonal, todo esto secundario a la poliautoinmunidad, generando un riesgo elevado para el desarrollo de otra enfermedad autoinmune, en la mayoría de los casos se asocia con el desarrollo de tiroiditis de Hashimoto.

2.4.1. Compromiso tiroideo

En la mayoría de los casos de síndrome de Sjögren, los pacientes presentan alteraciones glandulares exocrinas, sin embargo, también se presentan alteraciones a nivel glandular endocrinas, las más documentadas a nivel tiroideo; siendo documentados así casos de tiroiditis autoinmune con anticuerpos, de ellas la tiroiditis autoinmune que se presenta en el 15% de los pacientes se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra tiroglobulina, antiperoxidasa y hormonas tiroideas (15).

Se han descrito además casos de hipertiroidismo e hipotiroidismo no autoinmunes, como de hiperplasia tiroidea. Esto se debe a que comparten la misma fisiopatología, describiendo la similitud de antígenos a nivel glandular y tiroideo, las 2 patologías tiroideas con mayor asociación con síndrome de Sjögren son: la tiroiditis de Hashimoto cuyo predominio de la respuesta inmune es mediado por Th1 que conlleva a una hipofunción de la glándula tiroidea y la enfermedad de Graves, donde predomina una respuesta de Th2 por una hiperfunción de hormona tiroidea (31).

Los mecanismos de la inmunidad humoral y celular contribuyen al daño y lesión tisular que conlleva al hipotiroidismo esto en la tiroiditis de Hashimoto, mientras que los anticuerpos para el receptor de la hormona estimulante de la tiroidea son los responsables de la enfermedad de Graves, manifestándose con hipertiroidismo, esto secundario a una sobre estimulación del receptor (32).

La fisiopatología del compromiso tiroideo es secundaria a un infiltrado linfocítico, que genera de anticuerpos específicos contra la glándula tiroidea, dando como resultado un proceso inflamatorio crónico. Se han reportado estudios de inmunogénica, que sugieren que ambas enfermedades (Hashimoto y Graves) tienen una predisposición genética común, la mayor afectación se presenta en mujeres que tienen anticuerpos antitiroglobulina positivos, anticélulas parietales y anticuerpos antiperoxidasa positivos; todo esto presenta una relación directa al padecimiento de poliautoinmunidad.

La mayor alteración que presentan los pacientes con síndrome de Sjögren es la enfermedad autoinmune tiroidea, siendo así un riesgo 10 veces mayor en comparación con la población en general (32).

2.4.2. Hiperprolactinemia en síndrome de Sjögren

La prolactina es un péptido hormonal el cual es secretado por la glándula hipófisis, en su parte anterior, bajo el efecto de los estímulos hipotalámicos y por otros órganos y células en particular por los linfocitos. Tiene un efecto inmunoestimulante y es capaz de promover enfermedades autoinmunes, esto debido a que regula las reacciones de regulación del sistema inmune; interfiriendo específicamente con la inducción de tolerancia de la célula B, mejorando así la respuesta proliferativa a antígenos y mitógenos e incrementando la producción de inmunoglobulinas, citosinas, anticuerpos y regulación positiva de moléculas de presentación de antígenos tales como CMH II, CD40, CD80 y CD86 (32). Todos estos efectos se ven relacionados con el desarrollo de las enfermedades autoinmunes, ya que promueven una respuesta inmune prolongada evitando el control y promoviendo el desarrollo descontrolado de anticuerpos.

Esta asociación carece de información confirmatoria, ya que únicamente se cuenta con un estudio que demostró una asociación directa sin embargo otros investigadores no han encontrado información válida o de relación directa que confirme que la producción de prolactina tenga efecto que repercuta en el desarrollo de la enfermedad.

2.5. Manifestaciones dermatológicas

Dentro de las manifestaciones mucocutáneas conocidas, se puede encontrar xerodermia asociada a hipohidrosis, blefaritis y queratitis angular como parte de las manifestaciones glandulares. Otras manifestaciones extraglandulares descritas son la púrpura hipergammaglobulinémica y la vasculitis urticarial. Existen algunos reportes de casos en Japón con manifestaciones dermatológicas en forma de eritema anular con infiltración linfocitaria perivascular (37).

2.5.1. Hipohidrosis

Este es uno de los síntomas más importantes y comúnmente descritos en pacientes con síndrome de Sjögren. Las glándulas salivales y lagrimales son destruidas por actividad de los linfocitos T CD4+ y CD8+, lo que se ha considerado el mecanismo que presuntamente provoca destrucción de las glándulas sudoríparas (37).

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la afección de la secreción salival y sudorípara, se ha propuesto una afección de los canales transportadores de agua acuaporinas (AQP). En pacientes con síndrome de Sjögren, se ha demostrado una distribución aberrante de estas proteínas de canal, con un aumento de estas en la membrana basal de las células epiteliales, y una escasa distribución en los espacios luminales; a diferencia de sujetos sanos con una distribución uniforme de estos canales (37, 38).

Otro mecanismo fisiopatológico propuesto para explicar la hipohidrosis es la presencia de anticuerpos antimuscarínicos dirigidos contra los receptores M3 en las glándulas sudoríparas, y destrucción mediada por linfocitos T CD8+, similar a lo que sucede en las glándulas salivales y lagrimales (37).

2.5.2. Eritema anular

Se ha descrito la presencia de eritema anular. Este es un rash fotosensible, con lesiones de forma anular o policíclica y de bordes elevados, asociados a hipopigmentación. En estudios de histopatología, se ha observado infiltración de linfocitos en la periferia vascular. Se localiza principalmente en el rostro, miembros superiores y cuello. Este se ha asociado a factores genéticos, y sobre todo étnicos, observándose más frecuentemente en pacientes de ascendencia asiática además de población española y europea (38).

2.5.3. Vasculitis

Las formas más comunes de vasculitis que se observan en pacientes con Síndrome de Sjögren son las vasculitis por hipergammaglobulinemia, caracterizada por proliferación anormal de células B, factor reumatoide positivo, leucopenia, un componente monoclonal sérico, anticuerpos anti-Ro positivos, las vasculitis asociadas a crioglobulinas, las cuales se relacionan con síntomas de neuropatía periférica, niveles bajos de C4, leucopenia, un componente monoclonal en sangre y anticuerpos anti-LA positivos y la posible aparición de linfomas (39, 40, 41). También se han descrito fenómenos vasculares como el fenómeno de Raynaud (40).

2.6. Manifestaciones gastrointestinales

Se ha encontrado que hasta 80% de los pacientes con síndrome de Sjögren refieren algún grado de disfagia que puede estar asociada a la combinación de la xerostomía y alteraciones del peristaltismo esofágico. Existen además alteraciones en la motilidad gastrointestinal y, sobre todo, en la secreción gástrica de ácido durante la digestión, sospechándose la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las células parietales secretoras de ácido clorhídrico en la mucosa estomacal (40).

Se ha reportado disfunción pancreática, caracterizada por una reducción en la producción exocrina del páncreas, con disminución en la secreción de amilasa y lipasa durante la digestión. Alrededor de la mitad de los pacientes muestran alteraciones en las pruebas de función hepática (transaminasas), pero solamente una pequeña porción desarrolla enfermedades hepatobiliares como colangitis, hepatitis autoinmune o hígado graso no alcohólico (40).

Finalmente, se ha demostrado la alteración de la flora bacteriana en el tracto gastrointestinal. En estudios de la microbiota indígena de pacientes con Síndrome de Sjögren, se encontró un aumento en las colonias de *Streptococcus* y *Veillonella* en la cavidad oral. Demostrándose además una reducción en la cantidad de aproximadamente 50% de las colonias del género *Faecalibacterium* en muestras de heces y un aumento en la cantidad de patógenos entéricos como *Escherichia*, *Shigella* y *Enterobacter* (42).

2.7. Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas en el Síndrome de Sjögren abarcan un amplio abanico, que va desde afecciones leves o periféricas, hasta alteraciones severas del sistema nervioso central. Estas pueden aparecer hasta en el 60% de los pacientes. Se han descrito cuadros de polineuropatía sensorial y motora puras o combinadas, neuronopatía por infiltración linfocitaria, disautonomías de origen neuropático, alteraciones en nervios craneales (principalmente vestibulococlear, facial y trigémino), mononeuritis múltiple, polirradiculoneuropatía, enfermedad de motoneurona o neuropatía de fibra pequeña (38, 49).

La polineuropatía sensoriomotora axonal simétrica es la polineuropatía más comúnmente manifestada en el síndrome de Sjögren. Esta se asocia a un componente monoclonal de células B en múltiples formas (hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia, gammapatía monoclonal, enfermedad de cadenas ligeras y linfomas de células B) (38, 45). En pacientes femeninas jóvenes, se manifiesta principalmente la neuropatía sensorial

pura. Esta tiene una progresión insidiosa, crónica, y con pobre respuesta al tratamiento con corticoesteroides o inmunomoduladores. La aparición de mononeuropatía múltiple se asocia fuertemente con vasculitis subyacentes. Esta última se asocia a afección de la glándula parótida, otras manifestaciones extraglandulares, leucopenia y marcadores inflamatorios elevados, lo cual refleja afección sistémica marcada (38).

La afectación del sistema nervioso central es menos común. Esta puede presentarse de manera muy variable, con alteraciones asociadas a vasculitis, convulsiones, parkinsonismo, corea, mielolisis pontina, ataxia cerebelar, encefalopatía, meningoencefalitis aséptica, mielitis transversa, mielitis crónica progresiva, neuritis óptica, neuromielitis óptica y síndrome similar a esclerosis múltiple remitente-recurrente (38).

2.7.1. Alteraciones cognitivas

Se han reportado alteraciones cognitivas asociadas a síndrome de Sjögren. Comúnmente, se han observado desórdenes de atención y memoria. El estudio de imagen por resonancia magnética ha demostrado lesiones en el 20% de los pacientes. Estas pueden mostrarse como hiperintensidades subcorticales en la región frontoparietal. La tomografía por emisión simple de fotones también ha demostrado hipoperfusión en el lóbulo frontal y temporal en estos pacientes (45, 46).

2.7.2. Manifestaciones de Esclerosis Múltiple

En aproximadamente 10-20% de los pacientes diagnosticados con Síndrome de Sjögren se observan lesiones en el sistema nervioso central similares a aquellas presentadas en casos de esclerosis múltiple. Estas aparecen en 60% de los casos en el cerebro, mientras que el otro 40% se han observado en la médula espinal. Los síntomas descritos en estos casos incluyen paresia de uno o varios miembros, afasia, ataxia y oftalmoplejía internuclear. El curso de estos cuadros similares a esclerosis múltiple es crónico, y se comporta similar a la presentación remitente-recurrente. También existe el hallazgo de bandas oligoclonales con aumento de IgG en líquido cefalorraquídeo (45).

2.7.3. Neuritis Óptica.

Esta manifestación se ha descrito ampliamente en el estudio de pacientes con síndrome de Sjögren. En algunos casos, el primer síntoma referido previo al diagnóstico es amaurosis secundaria a neuritis óptica retrobulbar bilateral. Se deduce que esta afección posee un componente desmielinizante e isquémico por vasculitis (45).

2.7.4. Disautonomías.

La prevalencia de manifestaciones disautonómicas en pacientes con síndrome de Sjögren ha sido reportada entre 2 a 50% de los casos, aunque no se cuenta con una prevalencia exacta. Se ha descrito que esta se debe a una combinación de ganglioneuropatía directa y lesiones por vasculitis asociada. Además, se ha descubierto la presencia de autoanticuerpos contra los receptores muscarínicos M3 y receptores de acetilcolina. Esto explica la aparición de síntomas asociados a la motilidad gastrointestinal, pupila de Adie, alteraciones vesicales, hipotensión ortostática, arritmias cardíacas súbitas, disfunción secretomotora y anhidrosis (47, 48, 50).

2.8. Manifestaciones cardíacas

Como se ha observado anteriormente, existen múltiples afecciones asociadas a vasculitis, con lo que se demuestra un componente cardiovascular marcado en el síndrome de Sjögren. Estudios ecocardiográficos en pacientes con este padecimiento revelaron enfermedad valvular leve asociada a regurgitación aórtica e hipertensión pulmonar. También se han reportado casos aislados de síndrome de Sjögren con efusión pericárdica asociada (38). En mujeres con síndrome de Sjögren con anticuerpos anti-Ro y anti-La presentes, se ha observado un aumento en la incidencia de hijos con bloqueo cardíaco congénito (38).

Debido a la alta actividad inflamatoria sistémica, se ha observado un aumento del riesgo de aparición y progresión de aterosclerosis en pacientes con síndrome de Sjögren. También se ha determinado una mayor prevalencia de hipertensión arterial y síndrome metabólico asociado en pacientes síndrome de Sjögren (38, 51, 52).

2.8.1. Aterosclerosis

Este es un desorden multifactorial el cuál inicia en las primeras décadas de la vida. La actividad linfocitaria y autoinmune juega un papel importante en su desarrollo y progresión. Se piensa que la presencia de autoanticuerpos en el síndrome de Sjögren (Anti-Ro / Anti-La) juega un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis subclínica y disfunción endotelial (51). Se ha observado un aumento en la concentración de moléculas de adhesión (VCAM-1 y ICAM-1) en estos pacientes con Sjögren. Estas moléculas se expresan al momento de reclutamiento leucocitario, con la consecuente infiltración leucocitaria de la pared vascular e inducción de daño al endotelio (51, 55).

El síndrome de Sjögren, al ser una enfermedad autoinmune, se presenta con elevación sistémica de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, IL-10 e IL-22. Todas estas citoquinas proinflamatorias han mostrado una fuerte asociación con el desarrollo y progresión de aterosclerosis (51, 53).

2.8.2. Riesgo cardiovascular

Los pacientes con síndrome de Sjögren representan una población de estudio de interés en materia de riesgo cardiovascular. Debido a que esta patología se manifiesta de múltiples formas, es importante tratar de abarcar la mayor cantidad de factores que puedan influir en el riesgo cardiovascular del paciente. Múltiples metaanálisis han establecido una asociación importante entre síndrome de Sjögren y un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores como evento cerebrovascular y eventos coronarios isquémicos (53, 54).

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO DE SINDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

SUMARIO

- **Biomicroscopia**
- **Prueba de Schirmer**
- **Tinción con rosa de bengala**
- **Sialografía**
- **Gammagrafía de las glándulas salivales**
- **Serología**
- **Criterios Diagnósticos (ACR/EULAR)**

Para el diagnóstico del síndrome de Sjögren, se cuentan con distintas pruebas de laboratorio y pruebas objetivas que yacen con la evaluación clínica y apoyo de múltiples especialidades, no solo médicas, sino que también odontológicas. Entre estas se pueden encontrar la biopsia de glándulas salivales, la medición de anticuerpos anti-Ro/anti-La, Test de Schirmer, cuantificación de la producción salival, entre otros.

3.1. Biomicroscopía

Técnica que se basa en la visualización de un segmento de tejido glandular, en específico de las glándulas salivales, las cuales permiten la identificación de infiltrados linfocitarios. Esta técnica fue desarrollada por Henderson en 1950, al describir los casos de 121 pacientes con queratoconjuntivitis seca (57).

3.2. Prueba de Schirmer

Esta prueba permite realizar la cuantificación de lágrimas producidas a nivel ocular, Koster en 1900 y 1902 fue el primero en incursionar esta prueba, a través del uso de papel filtro para el estudio de las lágrimas en los pacientes con parálisis facial. Otto Schirmer describió su prueba en 1903, la cual aún tiene uso y utilidad para el diagnóstico de esta patología (57, 58).

3.3. Tinción con rosa de bengala

Técnica descrita por Sjögren en 1933, al instilar una solución al 1% de un colorante (rosa de bengala) en el lado de la conjuntiva del ojo y analizarlo posteriormente con una lámpara de hendidura, para realizar diagnóstico de queratoconjuntivitis filamentosa. Actualmente no se utiliza para la realización del diagnóstico de síndrome de Sjögren y no es un criterio diagnóstico (57).

3.4. Sialografía

Esta técnica consiste en la evidencia de trastornos a nivel de las glándulas salivales a través de radiografías y fue desarrollada inicialmente por Payne en 1931, pero su aplicación al SS la realizó Parret en 1954, por primera vez. Rubin y Blatt modificaron la técnica al colocar un catéter en el canal de Stenon para así inyectar medio de contraste, esto en el año de 1955. Gracias a un artículo de Bloch et. Al. Se describen 5 patrones, los cuales son: Normal, Sialectasias punctatas, sialectasias punctatas con compromiso a nivel del conducto de Stenon, sialectasias globulares y sialectasias cavitarias y destructivas (59).

3.5. Gammagrafía de las glándulas salivales

En este estudio se utiliza una sustancia especial, la cual, a través de una cámara, nos permite la visualización adecuada de las glándulas salivales, las estructuras intraparenquimatosas y como estas se encuentran conformadas. Todo esto se retoma hasta el año de 1967, cuando Donato Alarcon-Segovia, Mario Trujeque y Marco Antonio Adame presentaron en la American Rheumatism Association, la descripción original de la gammagrafía de las glándulas con Tc99m, lo que posteriormente sería publicado en el libro del congreso panamericano de reumatología (57). Alarcon-Segovia fue uno de los que incursionó en el uso de la gammagrafía a nivel de glándulas salivales, comprobando en pacientes con SS, presentaban anomalías en las glándulas salivales, comparado con los sujetos normales.

3.6. Serología

Bloch et al. Observó en pacientes con síndrome de Sjögren la elevación de Factor Reumatoide, además de la evidencia de anticuerpos contra antígeno nuclear y citoplasmáticos. De las pruebas de serología que presentan una mayor evidencia en pacientes con síndrome de Sjögren, están los anticuerpos anti-Ro y anti-La.

Estos anticuerpos inicialmente fueron denominados como SSA y SSB ya que fueron descritos en pacientes con SS en 1958 por Jones (58). Posteriormente a la asociación de estos anticuerpos, y con el paso del tiempo, durante la época molecular en el periodo de 1950-1980, se describieron los diferentes isomorfos del antígeno Ro, encontrando así el Ro60, Ro52, Ro hy5 RNP y el desproteínizado hy5 RNA.

En los últimos años la presencia de anti-Ro o anti-La pueden asociarse con el síndrome de Sjögren, incluso siendo estos criterios diagnósticos para el SS, todo esto

asociado ya sean a criterios clínicos y de pruebas complementarias. Otros anticuerpos que se han descrito son la presencia del anticuerpo antimuscarínico del receptor-3 (60).

Otros anticuerpos que se están estudiando son los anticuerpos IgA anti-alfafodrina, el antirreceptor del glutamato y la subunidad NR2, con los cuales se ha evidenciado la asociación directa con las manifestaciones psiquiátricas en el síndrome de Sjögren (57, 63, 64).

3.7. Criterios Diagnósticos (ACR/EULAR):

La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) definieron los criterios para la sospecha y diagnóstico de síndrome de Sjögren. En la actualización del año 2016 se establecen los siguientes criterios diagnósticos (57, 58):

3.7.1. Criterios de Inclusión

Pacientes que refieran por al menos 3 meses síntomas compatibles con sequedad oral y ocular. Esta se define por las siguientes preguntas:

- ¿Ha tenido resequeidad en los ojos que sea problemática y a diario por los últimos 3 meses?
- ¿Ha tenido sensación recurrente de polvo o arena en los ojos?
- ¿Tiene la necesidad de utilizar gotas oftálmicas más de 3 veces al día?
- ¿Mantiene una sensación de resequeidad bucal a diario por los últimos 3 meses?
- ¿Tiene la necesidad constante de beber líquidos para ayudarse a deglutir alimentos secos?

3.7.2. Criterios de Exclusión

- Antecedente de tratamiento con radiación en cabeza o cuello.
- Infección por virus de la hepatitis C activa y confirmada por estudios de PCR.
- SIDA
- Sarcoidosis
- Amiloidosis
- Enfermedades relacionadas a IgG4
- Enfermedad de Graft-Versus-Host (Injerto contra huésped)

Una vez el paciente haya cumplido con alguno de los criterios de inclusión, se deben evaluar los criterios definidos para diagnosticar el síndrome de Sjögren:

- Muestra de glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica y un FOCUS SCORE mayor o igual a 1 punto **(3 PUNTOS)**.
- El FOCUS SCORE consiste en una prueba semicuantitativa, en la que se evalúa una muestra de tejido glandular salival. Este se toma como positivo al encontrarse un clúster o conglomerado de 50 células mononucleares o más en una muestra de 4 mm cuadrados.
- Presencia de anticuerpos Anti-Ro / Anti-La **(3 PUNTOS)**.
- Puntuación de tinción ocular igual o mayor a 5 puntos, o una prueba de Bijsterveld igual o mayor a 4 puntos en al menos un ojo **(1 PUNTO)**.
- Tinción Ocular: Prueba realizada por un oftalmólogo. Se coloca tinción de verde lisamina en la conjuntiva ocular interna y externa; y tinción de fluoresceína en la córnea, para hacer un total de tres regiones a evaluarse (conjuntiva interna, conjuntiva externa y córnea). Se tiñen las lesiones en estas áreas. A mayor cantidad de lesiones resaltadas por las tinciones, mayor será el puntaje otorgado (3 puntos para cada región, 9 puntos en total).
- Test de Bijsterveld: Similar a la prueba de tinción ocular. Se diferencia en que se coloca verde lisamina o rosa de bengala en los trígonos conjuntivales en vez de las conjuntivas. Al igual que en la tinción ocular, se observa la confluencia de lesiones, y se otorga un máximo de 3 puntos para cada región observada, con un total de 9 puntos.
- Test de Schirmer igual o menor a 5 mm en 5 minutos **(1 PUNTO)**.
- Test de Schirmer: Medición de la producción de lágrimas mediante la inserción de una tira de papel de filtro en la conjuntiva del párpado inferior. Se evalúa la cantidad de papel humidificado en 5 minutos.
- Flujo salival no estimulado total menor a 0.1 ml por minuto **(1 PUNTO)**.

El diagnóstico de Síndrome de Sjögren se realiza con una puntuación total de 4 o más puntos en los criterios de ACR/EULAR (57, 58, 59, 60).

3.7.3. Criterios Diagnósticos (American-European Consensus Group criterio for Sjögren's syndrome)

Estos criterios, además de tomar en cuenta criterios objetivos y medibles, también incluyen criterios subjetivos o sintomáticos (60, 61, 65).

3.7.3.1. Criterios Objetivos

- **Criterio I:** Signos oculares: Test de Schirmer menor o igual a 5 mm en 5 minutos o test de Bijsterveld igual o mayor a 4 puntos.
- **Criterio II:** Alteración de las glándulas salivales: Flujo salival no estimulado menor a 1.5 ml en 15 minutos o sialografía de la glándula parótida que muestre sialectasis difusa (patrones destructivos) sin la evidencia de obstrucción de los ductos salivales.
- **Criterio III:** Presencia de anticuerpos Anti-Ro / Anti-La.
- **Criterio IV:** FOCUS SCORE mayor o igual a 1.

3.7.3.2. Criterios Subjetivos

- **Criterio V:** Síntomas Orales.
- **Criterio VI:** Síntomas Oculares.

El diagnóstico de Síndrome de Sjögren se realiza con la presencia de 3 de 4 criterios objetivos. Alternativamente, se puede realizar el diagnóstico en presencia de 4 criterios (objetivos y subjetivos), siendo OBLIGATORIO el criterio número III o IV (61, 62, 64).

3.7.4. Pruebas autoinmunes

Anti-Ro y Anti-La: También conocido como Anti-SSA y Anti-SSB respectivamente. Estos son un tipo de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares. Se asocia a múltiples enfermedades autoinmunes como LES, cirrosis biliar primaria, esclerosis sistémica, dermatomiositis, AR, enfermedad mixta de tejido conectivo, y especialmente, en síndrome de Sjögren. (65, 66).

Típicamente, estos anticuerpos son de tipo IgA, IgM e IgG. Se deduce que la producción de estos se estimula por infecciones virales, apoptosis celular y radiación UV. También se ha encontrado relación con los alelos HLA-DR3 y DR2 del antígeno leucocitario humano (66).

Se cuentan con múltiples pruebas diagnósticas con respecto al síndrome de Sjögren y uno de los mejores marcadores para la realización del diagnóstico es el parámetro clínico a nivel glandular, destacando la xeroftalmia y la xerostomía. Todo esto asociado a parámetros de laboratorio y pruebas objetivas que se ven relacionadas a la fisiopatología de la enfermedad, como la medición de la producción de saliva, la prueba de Schirmer, sin embargo, en el caso de estos pacientes y como se explicó en el presente documento no se toman en consideración las manifestaciones extraglandulares que los pacientes presentan, enfocándose así únicamente en los problemas glandulares.

Esto puede complicar el diagnóstico de la patología y el manejo de los pacientes, ya que se brinda únicamente un enfoque glandular, cuando se le debería de dar un enfoque multisistémico, esto debido a que se pierde la oportunidad de diagnosticar casos que presentan como primera manifestación, síntomas extraglandulares; además de que se reducen las oportunidades de tratar síntomas extraglandulares lo que repercute en el estado y calidad de vida de los pacientes.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

El síndrome de Sjögren es una enfermedad reumatológica descrita a nivel mundial, registrado aproximadamente desde la segunda mitad del siglo XIX. Se encuentran reportes de caso de xerostomía y xeroftalmia hechos por Leber desde 1882. Sin embargo, no fue hasta 1889 cuando Fisher observa la asociación de afecciones glandulares oftálmicas y bucales con cuadros de artritis reumatoide. A partir de este momento, se comienza a sospechar de un componente autoinmune como causante de estas alteraciones glandulares.

En 1892, Johan Mickulicz demostró el componente autoinmune en esta patología al observar muestras de glándulas salivales y lagrimales, y observar como el tejido glandular se encontraba infiltrado y reemplazado por tejido linfocítico y células redondas y pequeñas. Finalmente, en 1933, cuando el oftalmólogo Henrik Sjögren, por medio de la tinción rosa de bengala, demostró los cambios histopatológicos en la córnea y esclera de pacientes con historia de xerostomía y xeroftalmia, y acuñó el término de “Síndrome Seco”. Se puede observar que desde su descubrimiento y hasta la época actual, el síndrome de Sjögren ha sido relegado y encasillado como un síndrome exclusivamente glandular exocrino. Incluso con los nuevos avances en el entendimiento de esta enfermedad y el reporte de múltiples manifestaciones extraglandulares, el abordaje diagnóstico y terapéutico muchas veces se limita a las afecciones oculares y bucales. Esto deja de lado la identificación temprana y tratamiento de las demás afecciones multisistémicas y extraglandulares, de las cuales muchas son potencialmente mortales a corto o largo plazo, o cuando menos reducen gravemente la calidad de vida del paciente.

A nivel mundial, esta es la segunda enfermedad autoinmune más común de todas. Múltiples estudios han determinado que la población europea es la más afectada. Son pocos los estudios acerca de la incidencia y prevalencia en grupos poblacionales latinos, y son prácticamente inexistentes los estudios en la población guatemalteca. El síndrome de Sjögren primario tiene un comportamiento epidemiológico similar a otras enfermedades autoinmunes y reumatológicas, como el Lupus eritematoso sistémico o Artritis Reumatoide. Afecta principalmente a la población femenina al alcanzar proporciones de 9:1 respecto al sexo masculino en algunos estudios. Su prevalencia llega a un pico máximo entre la cuarta y sexta década de vida. También se observa que, aunque los hombres presentan manifestaciones oculares más severas, el sexo femenino muestra una tendencia mayor a presentar manifestaciones extraglandulares, orgánicas o sistémicas.

Como en muchas otras enfermedades autoinmunes, la fisiopatología del síndrome de Sjögren es multifactorial, y se desarrolla por la interacción de múltiples factores internos y externos al paciente. Anteriormente se creía que las células linfocitarias T eran las principales causantes de esta enfermedad. Hoy en día se cuenta con evidencia que atribuye a los linfocitos B un papel mucho más importante como actores en la fisiopatología. Esto se debe a que se ha comprobado la presencia de infiltrados linfocitarios en muestras de tejido glandular provenientes de pacientes enfermos.

También los avances en estudios moleculares y autoinmunes han aportado herramientas para entender de mejor manera este síndrome, ya que se ha encontrado la presencia de anticuerpos altamente sensibles y específicos, los anticuerpos anti-Ro y anti-La. Estos anticuerpos van dirigidos contra los núcleos celulares en los epitelios glandulares. En consecuencia, se dirige la actividad inmunitaria celular y humoral contra las células epiteliales en glándulas salivales, lagrimales y de múltiples tejidos más. De esta forma, se produce un aumento en los niveles de citoquinas proinflamatorias a nivel sistémico, y específicamente dirigido contra los epitelios glandulares, por lo que este proceso fisiopatológico puede denominarse como una “epitelitis autoinmune”. Gracias al entendimiento de los mecanismos subyacentes en dicha enfermedad se observa que, así como en otras patologías autoinmunes, el paciente se encuentra en un estado inflamatorio sistémico o generalizado. Esto da lugar a que se afecten múltiples tejidos y órganos más allá de únicamente las glándulas salivales o lagrimales

Se ha determinado cierta asociación de infecciones por el virus Epstein-Barr y algunos retrovirus y el desarrollo de síndrome de Sjögren. No se ha dilucidado el mecanismo exacto, pero se sospecha que estos microorganismos causan una respuesta inmune desregulada, o que puede deberse a una reacción inmune cruzada con ciertos antígenos de superficie. Al ser una enfermedad autoinmune, también se atribuyen componentes genéticos como posibles causantes, o al menos como predisponentes para el desarrollo de esta enfermedad. Estas suposiciones se deben a que se ha observado que existe un riesgo aumentado hasta siete veces de desarrollar este padecimiento en personas con nexos familiares. Además, muchos de estos pacientes presentan poliautoinmunidad, lo que se traduce en un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades reumatológicas en algún momento de la vida. Por ente, también pueden manifestarse afecciones en otros órganos o sistemas más allá de síntomas oftálmicos o bucales. Y aunque no se han podido atribuir genes o mutaciones específicas para la aparición de este síndrome, si se han encontrado ciertos antígenos leucocitarios humanos

que aumentan su riesgo de incidencia. Lo anterior abre las puertas a nuevas hipótesis no solo acerca de las posibles manifestaciones extraglandulares en este síndrome, sino también acerca del riesgo de padecer esta patología y sus complicaciones en base al sitio de origen, grupos raciales, étnicos u otros grupos poblacionales en específico.

Los síntomas característicos de esta enfermedad son la hiposecreción glandular a nivel de las glándulas lagrimales y salivales, por lo que también se le denominó “Síndrome seco” cuando recién se estudiaba este. Aproximadamente 98% de los pacientes presentan síntomas oculares o bucales relacionados a sequedad, y 89% presentan ambos síntomas en paralelo. Se pueden acompañar de afecciones secundarias como disfagia o disgeusia, entre otros. Además de que presentaran alteraciones glandulares a nivel corporal, afectando a las mujeres con resequeidad vaginal y presencia de Xerodermia generalizada.

La xeroftalmia es el hallazgo ocular más frecuente. La destrucción de las glándulas lagrimales causa hiposecreción de las mismas, con lo que se desarrolla resequeidad en la córnea, esclera y conjuntiva. Se pierden los efectos lubricantes, hidratantes y protectores de la secreción lagrimal, por lo que el epitelio ocular sufre lesiones frecuentemente. El paciente puede referir sensación de sequedad, disminución del lagrimeo, prurito, sensación de cuerpo extraño, hiperemia de la conjuntiva ocular y fotofobia. Al examinar detalladamente el epitelio ocular, pueden encontrarse úlceras corneales, uveítis y epiescleritis. Otra de las manifestaciones glandulares comunes es la xerostomía, o sequedad de boca. Por mecanismos fisiopatológicos antes descritos, ocurre destrucción del epitelio en las glándulas salivales. Esto ocasiona la reducción en la cantidad de secreciones en la cavidad bucal. La hiposecreción salival causa un mayor riesgo de adquirir infecciones bucales, halitosis, disgeusia, disartria, disfagia, caries recurrentes, entre otras complicaciones. El hecho que las afecciones bucales u oculares son las más comunes, ha dado lugar a que esta patología sea relegada a una afección casi exclusivamente de los órganos ya mencionados. En consecuencia, muchas veces las alteraciones multisistémicas o extraglandulares se pasan por alto o no son investigadas tempranamente, sino hasta que se hacen evidentes, reducen la calidad de vida del paciente, o directamente ponen en riesgo su vida.

Entre las manifestaciones extraglandulares, se ha reportado un amplio abanico de complicaciones orgánicas y sistémicas, y de diversa severidad. Estudios han determinado que hasta un 71% de los pacientes con síndrome de Sjögren desarrollan al menos una alteración extraglandular, y esto se asocia con niveles elevados de anticuerpos anti-Ro y

anti-La. Se ve un alto porcentaje de pacientes con manifestaciones más allá de únicamente el “ojo seco” o la “boca seca”. Lo anterior hace énfasis en la importancia de descartar o investigar alteraciones extraglandulares en los pacientes con Sjögren. También se observa cierta correlación entre los niveles de anticuerpos séricos y la incidencia de afecciones multisistémicas. Esto también abre la pauta a nuevos estudios con el fin de determinar una correlación más precisa entre los niveles séricos de anticuerpos anti-Ro y anti-La y el riesgo de incidencia de patologías extraglandulares secundarias.

Desde 1960 se demostró la presencia de alteraciones renales en pacientes con síndrome de Sjögren. Estas ocurren aproximadamente en el 5% de los pacientes. Entre las afecciones más comunes, se describe la nefritis tubulointersticial y acidosis tubular renal. También se han descrito casos de glomerulonefritis y síndrome de Fanconi.

Las alteraciones hematológicas son de los hallazgos más comunes en pacientes con este síndrome. Hasta un 60% de los pacientes desarrollan anemia, linfopenia o leucopenia. Se han reportado casos de gammapatías tanto mono como policlonales en sus diversas formas de presentación. También se ha observado una fuerte asociación con trastornos linfoproliferativos. Los pacientes con Sjögren poseen 53% mayor de riesgo de desarrollar linfomas, y este riesgo aumenta 2.2% cada año. Estas son de las manifestaciones extraglandulares más graves en síndrome de Sjögren, no solo por su severidad, sino también por el impacto que tiene estas alteraciones en los demás órganos y sistemas. Los pacientes con Sjögren presentan múltiples factores de riesgo para el desarrollo de linfoma, esto secundario a una expansión clonal y transformación de células B debido a un estímulo antigénico crónico, esto asociado a la ausencia de controles constantes y de la sospecha del mismo como manifestación extraglandular, conllevan a un diagnóstico tardío, lo que incrementa la morbimortalidad de los pacientes con Sjögren y repercute en la esperanza de vida.

Asociado a las gammapatías antes descritas, se han encontrado casos con manifestaciones dermatológicas por vasculitis. Se ha determinado que estas alteraciones en especial se relacionan con la población japonesa. No existen otros estudios a nivel mundial que determinen la correlación entre determinados grupos poblacionales o raciales y su predisposición a manifestar una u otra afección sistémica en específico al padecer síndrome de Sjögren.

Las vasculitis parecen ser un componente importante de las alteraciones en síndrome de Sjögren, ya que se ha observado hasta un 60% de casos de complicaciones

neurológicas secundarias a vasculitis. La mono o polineuropatía de etiología vascular es la afección más común. Esta puede ser de tipo sensorial, motor, mixto, o incluso disautonómica. Existen casos de complicaciones neurológicas mayores, como lo son convulsiones, parkinsonismo, corea, mielolisis pontina, ataxia, encefalopatía, meningoencefalitis aséptica, mielitis transversa, neuritis óptica, neuromielitis óptica y un síndrome similar a esclerosis múltiple remitente-recurrente. Los mecanismos fisiopatológicos aún no se han podido definir de manera clara. Secundario a las alteraciones vasculares, también se pueden encontrar patologías cardiovasculares en pacientes con Sjögren. El estado inflamatorio constante nuevamente juega un papel importante, ya que se han asociado niveles elevados de citoquinas con el desarrollo de aterosclerosis de grandes vasos y un mayor riesgo cardiovascular en consecuencia. Con lo anterior, queda en evidencia el aumento de la actividad inflamatoria a nivel sistémico y como esta repercute en múltiples tejidos y sistemas a través de la afección vascular. Esto cobra importancia ya que al igual que el sistema hematológico, el sistema vascular mantiene una relación íntima con todos los demás órganos y tejidos, por lo que el daño vascular puede evolucionar en múltiples manifestaciones sistémicas a largo plazo. El ejemplo más claro es cómo la lesión vascular y la vasculitis en síndrome de Sjögren están especialmente ligadas a afecciones cutáneas, neurológicas y cardíacas.

Hasta un 11% de los pacientes con este síndrome padecen o padecerán alteraciones pulmonares. Se han reportado casos de neumonitis intersticial inespecífica, linfocítica y criptogénica, bronquiolitis, neumonías y amiloidosis pulmonar. Se deduce que el posible mecanismo fisiopatológico de estas afecciones será relacionado a autoinmunidad dirigida contra el epitelio ciliado pulmonar. La autoinmunidad dirigida contra epitelios también funciona como modelo fisiopatológico para la explicación de muchas patologías gastrointestinales asociadas a síndrome de Sjögren. Debido al carácter glandular que posee el páncreas, vesícula biliar, hígado y epitelio intestinal, se observan gran cantidad de manifestaciones del sistema digestivo. Están descritas la pancreatitis, hepatitis, colangitis, hígado graso no alcohólico y disbacteriosis intestinal. Es correcto afirmar que muchas de estas afecciones gastrointestinales y pulmonares no son mortales, sin embargo, si reducen gravemente la calidad de vida del paciente con Sjögren.

Como se observó, muchos de los estudios únicamente determinan el porcentaje de aparición de afecciones extraglandulares en general, más no se ha estudiado la posible asociación entre grupos poblacionales específicos y su riesgo por desarrollar alguna afección en específico. Anteriormente se expuso que el riesgo de desarrollar síndrome de

Sjögren aumenta con ciertos alelos del antígeno leucocitario humano. También se encontró correlación entre algunas infecciones virales y el riesgo aumentado de desarrollar síndrome de Sjögren. Además, se observó la predisposición del sexo femenino por más alteraciones extraglandulares. Finalmente, se determinó la predisposición en población japonesa con síndrome de Sjögren por manifestar alteraciones vasculares. Todo esto otorga indicios y pistas sobre el comportamiento de esta enfermedad autoinmune. Se deja entrever una posible relación entre ciertos genes, sexo, grupos poblacionales, étnicos y raciales, con el riesgo de padecer esta patología y, sobre todo, con el riesgo de manifestar alguna alteración extraglandular en especial. Lo propuesto anteriormente únicamente es una hipótesis y potencial objeto de estudio, ya que son pocas las investigaciones a nivel mundial, regional o nacional que se han realizado específicamente para determinar manifestaciones extraglandulares y relacionarlas a grupos poblacionales o factores en concreto. Tampoco se ha cambiado el enfoque diagnóstico del síndrome de Sjögren, ya que como se verá más adelante, continúa limitado a la afección de glándulas lagrimales y salivales.

El diagnóstico del síndrome de Sjögren toma en cuenta únicamente las manifestaciones oculares y bucales. La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) desarrollaron distintos criterios diagnósticos para estandarizar el diagnóstico de esta patología. Un interrogatorio orientado a indagar en síntomas e historia de xerostomía o xeroftalmia, en conjunto con pruebas que demuestren la hiposecreción glandular, la presencia de lesiones epiteliales en ojos y boca, y la determinación de anticuerpos séricos forman parte de los criterios objetivos para diagnosticar el síndrome de Sjögren.

Lamentablemente, y a pesar de que se ha demostrado y documentado un importante número de afecciones sistémicas en este síndrome, el diagnóstico y manejo continúa limitándose a las alteraciones glandulares oculares y bucales, puesto que estas son más comunes, por la afinidad de los autoanticuerpos hacia antígenos glandulares. Esto conlleva a que se pasen por alto las alteraciones extraglandulares, que en muchos casos y como ya fue expuesto, pueden llegar a ser más problemáticas o incluso mortales.

Es importante tomar en consideración que el paciente con síndrome de Sjögren es candidato a presentar afecciones a nivel multisistémico, debido a que padece de una enfermedad autoinmune la cual por su propia fisiopatología, conlleva a una respuesta inmune desregulada y que ataca antígenos corporales, en específico antígenos glandulares, esto termina por repercutir en el desarrollo de patologías concomitantes que

se presentan como alteraciones metabólicas y de órganos específicos que pueden concluir en el desarrollo de una insuficiencia orgánica.

Cabe destacar que a nivel internacional, se ha realizado la descripción de manifestaciones extraglandulares y su compromiso en pacientes con Sjögren, a nivel latinoamericano se encuentran estudios y reportes de casos sobre estas manifestaciones y su desarrollo en estos pacientes, siendo los países con más estudios México, Argentina y Colombia. Sin embargo no se ha promovido el diagnóstico temprano y oportuno de las afecciones extraglandulares, esto se ve reflejado en la ausencia de las mismas como criterios diagnósticos, ya que estas no entran en consideración para la realización del diagnóstico de Sjögren.

A nivel de Guatemala, no se cuentan con reportes de casos o estudios sobre la prevalencia de manifestaciones extraglandulares en estos pacientes, esto debido a que se continúa manejando como una enfermedad glandular exocrina y no se toma en consideración las demás implicaciones que lleva el padecer Sjögren. Además las pruebas diagnósticas de esta patología no se encuentran al alcance de la población en general y únicamente se enfocan en la medición de la función glandular, tal es el caso de la sialografía, test de Schirmer, tinción con rosa de bengala que aportan el diagnóstico de la enfermedad de base pero no se obtienen resultados sobre aquellos que presenten enfermedad multisistémica. Debe de desarrollarse un avance en las pruebas y criterios diagnósticos que nos permitan reconocer e identificar el síndrome de Sjögren como una enfermedad multisistémica, que nos permita darle un abordaje y un tratamiento integral logrando así reducir las complicaciones y afecciones extraglandulares, mejorando la esperanza y calidad de vida de estos pacientes.

CONCLUSIONES

A partir de la presente monografía, se concluye que el síndrome de Sjögren presenta múltiples manifestaciones extraglandulares, donde los órganos principalmente afectados son: tiroides, riñones, pulmones, nervios periféricos, desarrollando múltiples complicaciones en el estado de estos pacientes.

En conclusión, la fisiopatología del síndrome de Sjögren es un proceso autoinmune, el cual se desarrolla secundario a una respuesta desregulada por parte de los linfocitos B y T, causando una inflamación crónica a nivel glandular que termina en apoptosis y pérdida de la función tisular. Además, se evidencia que la etiología es un proceso desconocido, del cual se ha descrito un origen multifactorial, donde la genética, los factores ambientales, antecedentes de infecciones virales (EBV, VHC) juegan un papel importante para la aparición de esta patología.

Respecto a los métodos diagnósticos se describen aquellas que se enfocan en la medición de la función glandular y aquellas que se localizan en el proceso inflamatorio crónico, donde estas son altamente específicas formando parte de los criterios diagnósticos del síndrome de Sjögren. De las pruebas más utilizadas y con mejor alcance para los pacientes es la medición de anticuerpos en serología (Anti-Ro y Anti-La) esto asociado a las pruebas de función glandular y la sintomatología realizan el diagnóstico de Sjögren.

Para finalizar, no están descritos criterios diagnósticos que tomen en cuenta el desarrollo de manifestaciones extraglandulares, por lo que se diagnostican de forma tardía y así las implicaciones y consecuencias de estas manifestaciones llegan a alterar la esperanza y calidad de vida de estos pacientes. Repercutiendo en su salud, y llevándolos a padecer trastornos metabólicos o localizados a nivel orgánico, desarrollando daño irreversible, insuficiencia orgánica e incluso la muerte.

RECOMENDACIONES

Es importante la investigación y monitoreo constante de los pacientes con Síndrome de Sjögren, para determinar el momento en que desarrollan compromiso sistémico importante o un proceso linfoproliferativo. La finalidad es detectar tempranamente complicaciones sistémicas potencialmente mortales o que reducirán la calidad de vida del paciente y darles tratamiento oportuno y temprano.

Como se mencionó en la presente monografía, los pacientes con Sjögren pueden desarrollar afecciones a nivel extraglandular; sin embargo no se han determinado factores de riesgo para el desarrollo de las mismas y no se cuenta con estudios estadísticos en población latinoamericana, únicamente se cuenta con reportes de casos y artículos de revisión.

Se recomienda la realización de estudios donde se tome en consideración a la población latinoamericana que padece de Sjögren, para determinar la prevalencia de manifestaciones extraglandulares, determinar cuáles son las más comunes y qué población presenta mayor susceptibilidad de desarrollarlas.

Se deben determinar las afecciones extraglandulares más comunes y su significancia estadística para el diagnóstico de síndrome de Sjögren. Con dicha información, se pueden actualizar sus criterios diagnósticos y tomar en cuenta manifestaciones más allá de la xerostomía o xeroftalmia. Esto aumentará el número de casos diagnosticados tempranamente.

Finalmente, se enfatiza la importancia de considerar las implicaciones multisistémicas en la evaluación de los pacientes con síndrome de Sjögren, al momento de realizar el diagnóstico. Permitirá un abordaje integral y multidisciplinario de las distintas afecciones tanto glandulares como extraglandulares con el fin de favorecer la calidad de vida del paciente con síndrome de Sjögren.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medina Y F, Gamarra A. Aspectos históricos. En: Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M (eds.) Síndrome de Sjögren. 2ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario 2017. p. 11-25.
2. Nieto Gonzalez JC, Monteagudo Sáez I, Serrano Benavente B. Síndrome de Sjögren. Protocolo diagnóstico en pediatría [en línea]. 2020 [citado 13 Ago 2022]; 2: 187-194. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16_sjogren.pdf
3. Moreno-Useche LD, Rangel-Rivera DA, Rangel-Rivera KL, Palmezano-Díaz JM, Salazar-Flórez JC. Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un hospital universitario en Colombia. MedIntMx [en línea]. 2021 Ago [citado 13 Ago 2022]; 37 (4): 520-528. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim214g.pdf>
4. Rosas JC. Síndrome de Sjögren Primario. En: Alperi M, Blanco R, Balsa A, Hernández B, Medina J, Muñoz S, et al. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6 ed. Madrid: Elsevier; 2014: p. 355-362.
5. Rodríguez J I, Martínez G, Rodríguez N I, Chapa M G, Solís J M. Terapia farmacológica y avances terapéuticos en xerostomía e hiposalivación. Revista ADM [en línea]. 2017 Oct [citado 03 Ago 2022]; 74 (5): 221-223. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2017/od175c.pdf>
6. Moutsopoulos H. Síndrome de Sjögren. En: Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 20 ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2018: vol.2 p. 2560-2563.
7. Rojas A, Parra R, Escobar A, Polo J. Síndrome de Sjögren: revisando conceptos y abordando nuevos paradigmas. RevColombReumatol [en línea]. 2020 Oct [citado 11 Ago 2022]; 27 (S2): 1-3. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-sindrome-sjogren-revisando-conceptos-abordando-S0121812320301407>
8. Bernal S, Reyes V, Alfonso C, Salej V, Beltran J C, Mora S A, et al. Síndrome de Sjögren neuropsiquiátrico. RevColombReumatol [en línea]. 2020 Jul [citado 11 Ago 2022]; 27 (S2): 125-139. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-pdf-S0121812320301183>

9. Dumusc A, Rao V, Bowman SJ. Sjögren´s Syndrome. Medicine [en línea]. 2021 nov [citado 11 de Ago 2022]; 50 (1): 55-58. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/356122018_Sjogren's_syndrome
10. Both T, Dalm V, Van Hagen PM, Van Daele P, Reviewing primary Sjögren´s syndrome: beyond the dryness – from pathophysiology to diagnosis and treatment. Int. J. Med. Sci [en línea]. 2017 feb [citado 11 Ago 2022]; 14 (3): 191-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5370281/pdf/ijmsv14p0191.pdf>
11. Suso JP, Tobón GJ. Fisiopatología. En: Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M (eds.) Síndrome de Sjögren. 2 ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario. 2017 P. 139-166.
12. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren`s syndrome: a systemic autoimmune disease. ClinExpMed [en línea]. 2022 jun [citado 16 Ago 2022]; 22(1): 9-25. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8863725/pdf/10238_2021_Article_728.pdf
13. Carrasco MG, Santillan PS, Sanchez VR, Macias S. Virus y Síndrome de Sjögren. En: Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M (eds.) Síndrome de Sjögren. 2ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario. 2017; P. 429-438.
14. Ordoñez RJ, Barraqueta MJ, Acosta GM, Molina ML. Síndrome de Sjögren primario. RECIAMUC [en línea]. 2019 abr [citado 22 Ago 2022]; 3(2): 554-571. Disponible en: <http://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/353>
15. León C, Quesada C, Fuentes F, Hernandez A, Síndrome de Sjögren primario y su asociación con desórdenes linfoproliferativos. RevClinEscMed [en línea]. 2020 ene [citado 19 Ago 2022]; 10 (1) 28-35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2020/ucr201d.pdf>
16. Reyes CA, Pájaro NE, Vergara OV, Conquett JY, Echenique OD, Cortina A, et al. Síndrome de Sjögren: epidemiología y manifestaciones clínicas. RevColombReumatol [en línea]. 2021 abr [citado 21 Ago 2022]; p. 1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.12.007>
17. Arrascue-Limo S, Amador-Patarroyo M, Compromiso ocular. En: Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M (eds.) Síndrome de Sjögren. 2ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario. 2017; P. 89-101.

18. Aragón-Arreola P, Álvarez-Felix J, Angulo-Rojo C, Romo-García E. Ojo seco en pacientes con síndrome de Sjögren. RevMed UAS [en línea]. 2021 jul [citado 21 Ago 2022]; p. 320-328. Disponible: http://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v11/n4/ojoseco_sjogren.html
19. Cabrera Escobar D, GonzalezValdes L, Ferrer Hurtado O. Xerostomia en pacientes con síndrome de Sjögren. Revista electrónica Dr. Zoilo E. MarinelloVidaurreta [en línea]. 2017 ene [citado 21 Ago 2022]; 42 (1), Disponible en: http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/926/pdf_378
20. Anaya JM, Torres A, Arcos-Burgos M. Genética del síndrome de Sjögren. En: Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M (eds.) Síndrome de Sjögren. 2ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario. 2017; p. 221-241.
21. Aiyegbusi O, Mcgregor L, Mcgeoch L, Kipgen D, Geddes C, Stevens K. Renal disease in primary Sjögren's Syndrome. Rheumatol Ther [en línea]. 2020 dic [citado 21 Ago 2022]; 8:63-80. Disponible:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7991017/pdf/40744_2020_Article_264.pdf
22. Ramírez DM, Murillo DJ, Acidosis tubular renal asociado a Síndrome de Sjögren primario. RevClinEscMed UCR-HSJD [en línea]. 2019 oct [citado 03 Ago 2022]; 9 (5) 45-49. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90301>
23. Camino J, Vásquez M, Fernández F, Peralta C. Manifestaciones extraglandulares renales del síndrome de Sjögren. Revista Cubana de Reumatología [en línea]. 2022 Sep-Dic [citado 21 Ago 2022]; 19 (3); P:126-131. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v19n3/rcur04317.pdf>
24. Cañas CA. Compromiso Renal. En: Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M (eds.) Síndrome de Sjögren. 2ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario. 2017; P. 326-331.
25. Martínez V, Leal C, Moreno D. Alteraciones hematológicas como manifestación inicial del síndrome de Sjögren primario. Rev Colomb Reumatol [en línea]. 2018 [citado 21 Ago 2022]; 25 (1):55-58. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v25n1/0121-8123-rcr-25-01-55.pdf>

26. Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology* [en línea]. 2021 [citado 26 Ago 2022]; 60 (8): 3513-3521. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328496/pdf/kez052.pdf>
27. Barahona J, Aranguren C, Botero J, Romero D, Arias L, Claudia M, et al. Compromiso pulmonar en síndrome de Sjögren. *Rev Colomb Reumatol* [en línea]. 2020 jun [citado 03 Sep 2022]; 27 (S2): 109-124. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-pdf-S0121812320301031>
28. Luppi F, Sebastini M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *RevClinExpRheumatol* [en línea]. 2020 jul [citado 26 Ago 2022]; 38 (126): 291-300. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=16129>
29. Luppi F, Sebastini M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* [en línea]. 2020 Mar [citado 26 Ago 2022]; 29: 1-17. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/errev/29/157/200021.full.pdf>
30. Gálvez-Romero J, García-Carrasco M, De la Lanza K, De Lara-Cisneros L, Compromiso Pulmonar. En: En: Anaya JM, Sarmiento-Monroy JC, García-Carrasco M (eds.) Síndrome de Sjögren. 2ed. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario. 2017. p. 405-415.
31. Baldini C, Ferro F, Mosca M, Fallahi P, Antonelli A. The association of Sjögren Syndrome and autoimmune thyroid disorders. *Front. Endocrinol* [en línea]. 2018 abr [citado 06 Sep 2022]; 9 (121): [aprox. 4 pant]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00121/full>
32. Farenhorst C, Wolff L, Arends S, Van J, Kroese F, Verstappen G, et al. Clinical determinants of vaginal dryness in patients with primary Sjögren's syndrome. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2021 dic [citado 26 Ago 2022]; 39 (133): S73-S79. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=17542>
33. Jonsson R, Brokstad K, Jonsson M, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* [en línea]. 2018 May; [citado 26 Ago 2022]; 126(1): 37–48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6586012/pdf/EOS-126-37.pdf>

34. Furtado T, Abrantes C, Valerio P, Soares E, Gois M, Natario A. Una causa rara de proteinuria nefrótica en la enfermedad de Sjögren. *Nefrología* [en línea]. 2021 [citado 26 Ago 2022]; 923:1-3. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S021169952100148X>
35. Tian Y, Yang H, Liu N, Li Y, Chen J. Advances in pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Hindawi* [en línea]. 2021 oct [citado 26 Ago 2022]; 2021: 1-8. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2021/5928232/>
36. Baer A, MD, MACR. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: extraglandular disease. *ClinImmunol* [en línea]. 2018 Sep [citado 26 Ago 2022]; 182: 41-47 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660941/pdf/nihms874052.pdf>
37. Katayama I. Dry skin manifestations in Sjögren syndrome and atopic dermatitis related to aberrant sudomotor function in inflammatory allergic skin diseases. *AllergolInt* [en línea]. 2018 oct [citado 30 Mar 2022]; 67(4):448-454. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893018300844>
38. Leone MC, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The clinical spectrum of primary Sjögren's syndrome: beyond exocrine glands. *Reumatismo* [en línea]. 2017 Sep [citado 30 Mar 2022]; 69(3):93-100. doi: 10.4081/reumatismo.2017.1032
39. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* [en línea]. 2018 oct [citado 30 Mar 2022]; 1(1):37-48. doi: 10.1111/eos.12536
40. Verstappen GM, Pringle S, Bootsma H, Kroese FGM. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis. *NatRevRheumatol* [en línea]. 2021 abr [citado 30 Mar 2022]; 17(6):333-348. doi: 10.1038/s41584-021-00605-2
41. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *ClinExpImmunol* [en línea]. 2019 dic [citado 30 Mar 2022]; 195(1):74-85. doi: 10.1111/cei.13158
42. Fasano S, Mauro D, Macaluso F, Xiao F, Zhao Y, Lu L, et al. Pathogenesis of primary Sjögren's syndrome beyond B lymphocytes. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2020 Sep [citado 30 Mar 2022]; 126(4):315-323. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16049>

43. Kroese FGM, Haacke EA, Bombardieri M. The role of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome: promises and pitfalls. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2018 May-Jun [citado 30 Mar 2022]; 112(3):222-233. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=13124>
44. Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Reumatologia* [en línea]. 2018 May [citado 30 Mar 2022]; 56(2):99-105. doi: 10.5114/reum.2018.75521
45. Alunno A, Carubbi F, Bartoloni E, Cipriani P, Giacomelli R, Gerli R. The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2019 Ago [citado 30 Mar 2022]; 118(3):192-198. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=14481>
46. Cafaro G, Bursi R, Chatzis LG, Fulvio G, Ferro F, Bartoloni E, et al. One year in review 2021: Sjögren's syndrome. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2021 Nov-Dic [citado 30 Mar 2022]; 133(6):3-13. doi: 10.55563/clinexprheumatol/eojaol
47. de Oliveira FR, Fantucci MZ, Adriano L, Valim V, Cunha TM, Louzada-Junior P, et al. Neurological and inflammatory manifestations in Sjögren's Syndrome: The role of the kynurenine metabolic pathway. *Int J MolSci* [en línea]. 2018 dic [citado 30 Mar 2022]; 19(12):3953. doi: 10.3390/ijms19123953
48. Lapidés DA, McDonald MM. Inflammatory manifestations of systemic diseases in the central nervous system. *CurrTreatOptionsNeurol* [en línea]. 2020 Jul [citado 30 Mar 2022]; 22(9):26. doi: 10.1007/s11940-020-00636-2
49. Davies K, Ng WF. Autonomic nervous system dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol* [en línea]. 2021 Jul [citado 30 Mar 2022]; 12:702505. doi: 10.3389/fimmu.2021.702505
50. Atzeni F, Gozza F, Cafaro G, Perricone C, Bartoloni E. Cardiovascular involvement in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol* [en línea]. 2022 May [citado 30 Mar 2022]; 13:879516. doi: 10.3389/fimmu.2022.879516
51. Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2018 Ago [citado 30 Mar 2022]; 112(3):190-197. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=12208>

52. Casian M, Jurcut C, Dima A, Mihai A, Stanciu S, Jurcut R. Cardiovascular disease in Primary Sjögren's Syndrome: Raising clinicians' awareness. *Front Immunol* [en línea]. 2022 Jun [citado 30 Mar 2022]; 13:865373. doi: 10.3389/fimmu.2022.865373.
53. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, Valentini E, La Paglia GMC, Leone MC, et al. The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2018 May-Jun [citado 30 Mar 2022]; 112(3):113-120.
54. Bartoloni E, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Bistoni O, Bonifacio AF, et al. Subclinical atherosclerosis in Primary Sjögren's Syndrome: does inflammation matter? *Front Immunol* [en línea]. 2019 Abr [citado 30 Mar 2022]; 10:817. doi: 10.3389/fimmu.2019.00817.
55. Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, et al. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol* [en línea]. 2018 May [citado 30 Mar 2022]; 28(3):383-408. doi: 10.1080/14397595.2018.1438093
56. Del Papa N, Vitali C. Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria. *TherAdvMusculoskelet Dis* [en línea]. 2018 Feb [citado 30 Mar 2022]; 10(2):39-54. doi: 10.1177/1759720X17746319.
57. Vitali C, Minniti A, Pignataro F, Maglione W, Del Papa N. Management of Sjögren's Syndrome: Present issues and future perspectives. *Front Med (Lausanne)* [en línea]. 2021 jun [citado 30 Mar 2022]; 8:676885. doi: 10.3389/fmed.2021.676885.
58. Manfrè V, Cafaro G, Riccucci I, Zabotti A, Perricone C, Bootsma H, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2020 jul-Ago [citado 30 Mar 2022]; 126(4):10-22. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16073>
59. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *SurvOphthalmol* [en línea]. 2020 Mar-Abr [citado 30 Mar 2022]; 65(2):119-132. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.10.004
60. Sisó-Almirall A, Meijer JM, Brito-Zerón P, Conangla L, Flores-Chavez A, González de Paz L, et al. Practical guidelines for the early diagnosis of Sjögren's syndrome in primary healthcare. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2021 Nov-Dic [citado 30 Mar 2022]; 133(6):197-205. doi: 10.55563/clinexprheumatol/pal3z7

61. Reale M, D'Angelo C, Costantini E, Laus M, Moretti A, Croce A. MicroRNA in Sjögren's Syndrome: Their potential roles in pathogenesis and diagnosis. *J Immunol Res* [en línea]. 2018 Jun [citado 30 Mar 2022]; 2018:7510174. doi: 10.1155/2018/7510174
62. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current state of knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an autoimmune exocrinopathy. *J Clin Med* [en línea]. 2020 Jul [citado 30 Mar 2022]; 9(7):2299. doi: 10.3390/jcm9072299
63. Sebastian A, Szachowicz A, Wiland P. Classification criteria for secondary Sjögren's syndrome. Current state of knowledge. *Reumatologia* [en línea]. 2019 Oct [citado 30 Mar 2022]; 57(5):277-280. doi: 10.5114/reum.2019.89520
64. Pasoto SG, Adriano de Oliveira Martins V, Bonfa E. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks. *Open Access Rheumatol* [en línea]. 2019 ene [citado 30 Mar 2022]; 11:33-45. doi: 10.2147/OARRR.S167783
65. Weerasinghe WS, Jayasinghe C. Overlapping rheumatoid arthritis and antisynthetase syndrome with secondary Sjögren's syndrome: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* [en línea]. 2022 abr [citado 30 Mar 2022]; 16(1):132. doi: 10.1186/s13256-022-03353-3
66. Mavragani CP, Moustopoulos HM. Primary versus Secondary Sjögren Syndrome: Is it time to reconsider these terms? *J Rheumatol* [en línea]. 2019 Jul [citado 30 Mar 2022]; 46:665-6; doi:10.3899/jrheum.180392
67. Luczak A, Malecki R, Kulus M, Madej M, Szahidwicz E, Doroszko A. Cardiovascular risk and endothelial dysfunction in Primary Sjogren Syndrome is related to the disease activity. *Nutrients* [en línea]. 2021 [citado 26 Ago 2022]; 13(6): 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235705/pdf/nutrients-13-02072.pdf>
68. Sociedad Argentina de Reumatología. Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento de síndrome de Sjögren primario. *Revista Argentina de reumatología* [en línea]. 2017 [citado 26Ago 2022]; 1-112: Disponible en: https://www.reumatologia.org.ar/recursos/guia_sindromo_s_2017.pdf
69. Gözüküçük M, Türkyilmaz E, Küçükşahin O, Erten Ş, Üstün Y, Yavuz A. Effects of primary Sjögren's syndrome on female genitalia and sexual functions. *ClinExpRheumatol* [en línea]. 2021 Nov-Dic [citado 26 Ago 2022]; 39 (133): S66-72.

- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4602699/pdf/medi-94-e667.pdf>
70. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren`s Syndrome. N ENGL J MED [en línea]. 2018 Mar [citado 26 Ago 2022]; 378(10): 931-939. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp1702514?articleTools=true>
71. Chen W, Jin Lin J. Mycophenolate for the treatment of primary Sjögren`s syndrome. Journal of Translational Internal Medicine [en línea]. 2020 Sep [citado 26 Ago 2022]; 8(3): 148-149. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7534498/pdf/jtim-08-146.pdf>
72. García-Alfonso C, Rondón-Carvajal J, Millán-Pérez S. Síndrome de Sjögren primario que debuta con polimiositis mitocondrial, neuropatía axonal y parálisis hipopotasémica: reporte de caso. Rev Colomb Reumatol [en línea]. 2020 [citado 26 Ago 2022]; 27(S2): 158-165. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcr/v27s2/0121-8123-rcr-27-s2-158.pdf>
73. García Guerrero P, Lopez Mora V, Sanchez Vaca F. Síndrome de Sjögren primario y enfermedad quística pulmonar: reporte de un caso. Rev Metro Ciencia [en línea]. 2018 Ago [citado 26 Ago 2022]; 26(2): 85-88. Disponible en: <https://revistametrocienza.com.ec/index.php/revista/article/view/50/50>
74. Perzynska J, Maslinska M, Gasik R, Neurological manifestations of primary Sjögren`s syndrome. Reumatología [en línea]. 2018 May [citado 03 Jun 2022]; 56 (2) 99-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5974632/pdf/RU-56-32708.pdf>
75. Ramos M, Brito P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Gottenberg J, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren`s syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis [en línea]. 2019 Ene [citado 01 Sep 2022]; 0: 1-16. Disponible en: <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/178985/3.full.pdf>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz consolidada de buscadores y descriptores

Tabla 1. Matriz consolidativa de buscadores y descriptores.

Buscadores.	Términos y operadores lógicos.	
	Español.	Ingles.
PubMed.	Términos DeCS: Manifestaciones dermatológicas y síndrome de Sjögren.	Términos DeCS: Dermatological manifestations AND Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Xeroftalmia y síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Xerophthalmia AND Primary Sjögren syndrome
	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren secundario.	Términos DeCS: Secondary Sjögren syndrome
	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario y trastornos endocrinos.	Términos DeCS: Primary Sjögren syndrome AND endocrine disorders.
	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario y enfermedad renal.	Términos DeCS: Primary Sjögren syndrome AND renal disease.
	Términos DeCS: Complicaciones Pulmonares y síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Lung complications AND Primary Sjögren Syndrome.
Scielo.	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Primary Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Epidemiología y Síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Epidemiology AND Primary Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Linfoma y síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Lymphoma AND Primary Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Enfermedad Cardíaca y síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Heart disease AND Primary Sjögren syndrome
	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario y manifestaciones psiquiátricas.	Términos DeCS: Primary Sjogren syndrome AND psychiatric manifestations.
	Términos DeCS: Sistema inmune y Síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Inmune system AND Primary Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Manifestaciones clínicas y Síndrome de Sjögren.	Términos DeCS: Clinical manifestations AND Primary Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Manifestaciones neurológicas y Síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Neurological manifestations AND Primary Sjogren syndrome.
	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Primary Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Disfunción tubular y síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Tubular dysfunction AND primary Sjögren syndrome
	Términos DeCS: Enfermedad Tiroidea y síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Thyroid disease AND primary Sjögren syndrome

Portal Regional de la Biblioteca virtual de salud (BVS).	Términos DeCS: Genética y Síndrome de Sjögren.	Términos DeCS: Genetics AND Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Pruebas diagnósticas y Síndrome de Sjögren.	Términos DeCS: Diagnostic test AND Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Manifestaciones Hematológicas y síndrome de Sjögren.	Términos DeCS: Hematological manifestations AND Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Manifestaciones dermatológicas y síndrome de Sjögren.	Términos DeCS: Dermatological manifestations AND Sjögren syndrome.
	Términos DeCS: Xerostomía y síndrome de Sjögren primario.	Términos DeCS: Xerostomia AND Primary Sjögren syndrome.

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 2. Matriz consolidativa de artículos utilizados.

Tabla 2. Matriz consolidativa del tipo de artículos según tipo de estudio

Tipo de estudio.	Término utilizado.	Número de artículos.
Todos los artículos revisados.	-----	135
Artículos utilizados.	-----	75
Reporte de casos.	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario y enfermedad renal.	1
	Términos DeCS: Manifestaciones neurológicas y Síndrome de Sjögren primario.	1
	Términos DeCS: Complicaciones Pulmonares y síndrome de Sjögren primario.	2
Revisión sistemática.	Términos DeCS: Sistema inmune y Síndrome de Sjögren primario.	6
	Términos DeCS: Manifestaciones clínicas y Síndrome de Sjögren.	10
	Términos DeCS: Epidemiología y Síndrome de Sjögren.	6
	Términos DeCS: Complicaciones Pulmonares y síndrome de Sjögren primario.	3
	Términos DeCS: Manifestaciones neurológicas y Síndrome de Sjögren primario	5
	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario y enfermedad renal.	4
	Términos DeCS: Linfoma y síndrome de Sjögren primario.	3
	Términos DeCS: Xeroftalmia y síndrome de Sjögren primario.	5
	Términos DeCS: Manifestaciones dermatológicas y síndrome de Sjögren.	3
	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario.	8
	Guía de práctica clínica.	Términos DeCS: Linfoma y síndrome de Sjögren primario.
Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario.		3
Libros.	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario.	2
	Términos DeCS: Genética y Síndrome de Sjögren.	1
Estudio de Diagnostico.	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario.	4
	Términos DeCS: Linfoma y síndrome de Sjögren primario.	2
Investigaciones cualitativas.	Términos DeCS: Síndrome de Sjögren primario.	3
	Términos DeCS: Xeroftalmia y síndrome de Sjögren primario.	2

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3. Prevalencia de las manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario

Tabla 3. Prevalencia de las manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario.

Manifestación Clínica.	Porcentaje.	Comentarios.
Inespecífico.		
Fatiga / Mialgias.	25	Fibromialgia.
Artralgias o artritis.	60	Casi nunca es erosiva y provoca artropatía de Jaccoud.
Fenómeno de Raynaud.	37	En 33% de los pacientes precede a las manifestaciones secas.
Periepiteliales.		
Afectación pulmonar.	14	Enfermedad de las vías respiratorias de pequeño calibre/neumonitis linfocítica intersticial.
Afectación renal.	9	La nefropatía intersticial por lo general es asintomática.
Afectación hepática.	6	Cirrosis biliar primaria de estadio 1.
Mediada por complejos inmunitarios.		
Vasculitis de vasos de pequeño calibre.	2	Purpura, lesiones urticariformes.
Neuropatía periférica.		Polineuropatía, ya sea sensitiva o sensitivo motora.
Glomerulonefritis.		Membranoproliferativa.
Linfoma.		
Linfomas.	6	Predomina el linfoma glandular MALT.

Fuente: Moutsopoulos H. Síndrome de Sjögren. En: Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, et al. Harrison Principios de Medicina Interna. 20a Edición. Ciudad de México: McGraw-Hill Education; 2018: vol.2 p. 2560-2563.

Anexo 4. Factores de riesgo para el desarrollo de linfoma en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de linfoma en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

Clínicos.	Laboratorio.	Histológicos.
Agrandamiento recurrente de las parótidas.	Posibilidad de autoanticuerpos (FR, anti-SSA, anti-SSB)	Presencia de centros germinales ectópicos (controverial).
Infección crónica (virus Hepatitis C, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, Borrelia burgdoferi, Chlamydophila psittaci).	Mutaciones germinales en TN-FAIP3 (Proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa o A20).	>3 agregados (focus score) de células mononucleares que contengan al menos 50 células inflamatorias por 4 mm ² de tejido glandular salival labial.
Puntuación >5 en el ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index).	Linfopenia (Linfocitos T CD4 disminuidos) / Neutropenia.	Presencia de macrófagos y células dendríticas en la biopsia de glándula salival.
Presencia de macrófagos y células dendríticas en la biopsia de glándula salival.	Niveles bajos de C4.	
Neuropatía periférica.	Gammapatía monoclonal.	
Glomerulonefritis.	Crioglobulinemia.	
Fenómeno de Raynaud.	Niveles elevados de IL-18.	
Esplenomegalia y/o linfadenopatías.	Polimorfismos y mutaciones en el BAFF (factor activador de célula B) y su receptor.	

Fuente: León C, Quesada C, Fuentes F, Hernandez A, Síndrome de Sjögren primario y su asociación con desórdenes linfoproliferativos. RevClinEscMed [en línea]. 2020 Ene [citado 19 Ago 2022]; 10 (1) 28-35. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2020/ucr201d.pdf>

Anexo 5. Criterios de clasificación internacionales revisados para Síndrome de Sjögren (adaptado de Grupo de Consenso Americano-Europeo de 2002).

Tabla 5. Criterios de clasificación internacionales revisados para Síndrome de Sjögren (adaptado de Grupo de Consenso Americano-Europeo de 2002).

I Síntomas oculares: al menos una respuesta positiva.	Ojos secos de forma diaria por más de 3 meses.
	Sensación de cuerpo extraño “arena” en ojos.
	Uso de lágrimas artificiales 3 o más veces al día.
II Síntomas orales: al menos una respuesta positiva.	Sensación de boca seca diaria por más de 3 meses.
	Aumento de volumen de glándulas salivales de forma recurrente o persistente siendo adulto.
	Consumo frecuente de líquidos para facilitar tragar comida seca.
III Signos oculares: al menos uno positivo.	Test de Schirmer, sin anestésico (≤ 5 mm en 5 min).
	Puntuación en pruebas de Rosa de Bengala u otro test de tinción ocular.
IV Histopatología.	En glándula salival menor, sialoadenitis linfocítica difusa, con score focal ≥ 1 .
V Compromiso de glándulas salivales.	Flujo saliva no estimulado (≤ 1.5 mL en 15 minutos).
	Sialografía de parótida con datos de sialectasias difusas.
	Gammagrafía salivar alterada.
VI Autoanticuerpos.	Anticuerpos anti-Ro (SSA) o anticuerpos anti-La (SSB), o ambos.
<p>Reglas para clasificación.</p> <p>a) Presencia de cualquiera de 4 de los 6 criterios, con al menos criterio IV (Histopatología) o VI (serología).</p> <p>b) Presencia de cualquiera de 3 de los 4 criterios objetivos (Criterios III, IV, V, VI).</p> <p>c) Tres procedimientos positivos.</p> <p>Para síndrome de Sjögren secundario. En presencia de una enfermedad de tejido conectivo, la presencia de criterio I o II, mas cualquiera de los criterios III, IV y V.</p>	

Fuente: Ramírez DM, Murillo DJ, Acidosis tubular renal asociado a Síndrome de Sjögren primario. RevClinEscMed UCR-HSJD [en línea]. 2019 Oct [citado 03 Ago 2022]; 9 (5) 45-49. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=90301>