

## Guía de Práctica Clínica GPC

### Abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Síndrome de Sjögren primario

### Evidencias y Recomendaciones

Número de Registro: IMSS-422-10





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

**MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH**

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

**DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

**DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS**

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

**DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO**

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

**DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

**DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

**DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG**

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

**DR LEOPOLDO CANDELAS MONDRAGÓN**

COORDINADORA DE EDUCACIÓN

**DR. SALVADOR CASARES QUERALT**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

**LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE**

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

**DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO**

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

**DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE**

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

**DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO**

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

**DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS**

Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General  
División de Excelencia Clínica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Síndrome de Sjögren Primario**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/gpc.htm>

CIE-10: M350 Síndrome seco [Sjögren]  
 GPC: Abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Síndrome de Sjögren Primario

**AUTORES Y COLABORADORES**

**Coordinadores:**

Dr. Antonio Barrera Cruz	Reumatología/Medicina Interna	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos	División de Excelencia Clínica UMAE
--------------------------	-------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	-------------------------------------

**Autores:**

Dr. Alfredo Campaña Parra	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito HGZ 20 TJ BCN	Colegio Mexicano de Reumatología
Dr. José Ángel García Gutiérrez	Medicina Familiar	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito, UMF # 2 Manzanillo Colima	Medicina Familiar
Dr. Salvador Salinas Saldivar	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito, HG 36 Puebla, Puebla	Colegio Mexicano de Reumatología

**Validación interna:**

Dr. Luis Javier Jara Quezada	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Director de Educación e Investigación UMAE HE CMN "La Raza"	Colegio Mexicano de Reumatología
Dra. Sandra Araceli Sicsik Ayala <Nombre>	Reumatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito UMAE HE 71 Torreón Coahuila	Colegio Mexicano de Reumatología

**Validación externa:**

Dr. <Nombre>	<Especialidad>	<Institución>	<Cargo/Unidad>	<Academia>
--------------	----------------	---------------	----------------	------------

## ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES .....	4
1. CLASIFICACIÓN.....	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.....	7
3. ASPECTOS GENERALES .....	8
3.1 ANTECEDENTES.....	8
3.2 JUSTIFICACIÓN .....	9
3.3 PROPÓSITO .....	10
3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	10
3.5 DEFINICIÓN.....	11
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES .....	12
4.1 ABORDAJE DIAGNÓSTICO.....	13
4.1.1 PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	13
4.2 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN.....	21
4.2.1 EUROPEO-AMERICANOS 2002.....	21
4.3 DIAGNÓSTICO OFTALMOLÓGICO DE LA QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA.....	22
4.3.1 PRUEBA DE SCHIRMER Y ROSA DE BENGALA.....	22
4.4 PRUEBAS DE AUTOINMUNIDAD .....	23
4.4.1 IMPORTANCIA Y TRASCENDENCIA DE LOS ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS .....	23
4.5 DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES .....	25
4.5.1 GAMAGRAFÍA, SIALOGRAFÍA, FLUJO SALIVAL Y ULTRASONIDO .....	25
4.5.2 SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y EXACTITUD DIAGNÓSTICA .....	25
4.6 BIOPSIA DE GLÁNDULA SALIVAL MENOR.....	27
4.6.1 SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD .....	27
4.7 TRATAMIENTO DE XEROFTALMIA: PRIMERA, SEGUNDA LÍNEA Y TERCERA LÍNEA.....	29
4.8 MEDIDAS GENERALES .....	33
4.8.1 XEROSTOMÍA, XERODERMIA, SEQUEDAD NASAL Y SEQUEDAD VAGINAL.....	33
4.9 SECRETAGOGOS (PARASIMPATICOMIMÉTICOS) .....	34
4.9.1 PILOCARPINA Y CEVIMELINA.....	34
4.10 CORTICOSTEROIDES EN EL MANEJO DE MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD.....	35
4.11 INMUNOMODULADORES E INMUNOSUPRESORES EN EL TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD ....	36
4.12 TERAPIA BIOLÓGICA: INTEREFRON ALFA, ETANERCEPT, INFLXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD.....	37
4.12.1 INDICACIONES Y EFICACIA DE RITUXIMAB EN MANIFESTACIONES SISTÉMICAS.....	37
4.13 SEGUIMIENTO.....	39
4.13.1 FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE LINFOMA .....	39
5. ANEXOS.....	45
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	45
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN .....	47
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD .....	50
5.4 MEDICAMENTOS .....	55
5.5 ALGORITMOS .....	60
6. GLOSARIO.....	61
7. BIBLIOGRAFÍA.....	62
8. AGRADECIMIENTOS. ....	69
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	70

## 1. CLASIFICACIÓN.

Número de Registro: IMSS-422-10	
<b>Profesionales de la salud.</b>	Médico Familiar, Reumatólogo, Médico Internista, Oftalmólogo
<b>Clasificación de la enfermedad.</b>	CIE-10: M350 Síndrome seco [Sjögren]
<b>Categoría de GPC.</b>	Primer, segundo y tercer nivel
<b>Usuarios potenciales.</b>	Médico Familiar, Reumatólogo, Médico Internista, Oftalmólogo, Odontólogo, Neumólogo, Nefrólogo, Neurologo, Patólogo clínico.
<b>Tipo de organización desarrolladora.</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Población blanco.</b>	Hombres y mujeres > 18 años de edad
<b>Fuente de financiamiento / patrocinador.</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>Intervenciones y actividades consideradas.</b>	Biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Ro/La, biopsia de glándula salivar menor, sialografía, gamagrafía, ultrasonografía, radiografía de tórax, endoscopia.
<b>Impacto esperado en salud.</b>	Diagnóstico oportuno, referencia temprana, tratamiento específico, mejoría de la calidad de vida
<b>Metodología<sup>a</sup></b>	Proceso mixto: Adopción de guías de práctica clínica y elaboración de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.>
<b>Método de validación y adecuación.</b>	Enfoque de la GPC: Responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o mediante la elaboración de novo como resultado de una búsqueda electrónica sistematizada de la evidencia científica Elaboración de preguntas clínicas orientadas al diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda: Pubmed, HINARI, IMBIO MED, LILACS, Biblioteca Plus Cochrane Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura Número de fuentes documentales revisadas: 118 Guías seleccionadas: 3 Revisiones sistemáticas: 2 Ensayos clínicos: 33 Estudios descriptivos analíticos: Prospectivos: 14 retrospectivos: 13 transversales: 33 Revisiones narrativas: 19 Consensos y recomendaciones: 1
<b>Método de validación</b>	Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión institucional: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
<b>Registro</b>	IMSS-422-10
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación: 30/06/2011. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 PISO 2º, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 52 86 29 95.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los principales signos y síntomas que se deben investigar ante la sospecha clínica de Síndrome de Sjögren Primario?
2. ¿Cuáles son los Criterios de Clasificación Europeo-Americanos sobre Síndrome de Sjögren?
3. ¿Cuáles son las principales manifestaciones sistémicas extraglandulares que se deben investigar en el paciente con Síndrome de Sjögren primario?
4. ¿Cuáles son las pruebas oftalmológicas que se deben realizar para documentar queratoconjuntivitis sicca?
5. ¿Cuál es la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la sialografía, histopatología y ultrasonografía en el diagnóstico de Síndrome de Sjögren?
6. ¿Cuál es el papel de la biopsia de glándula salival menor como herramienta diagnóstica en Síndrome de Sjögren?
7. ¿Cuál es la importancia y utilidad clínica de las pruebas de autoinmunidad en el estudio del paciente con Síndrome de Sjögren?
8. ¿Cuál es el tratamiento de primera, segunda y tercera línea en el manejo de síndrome seco?
9. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de pilocarpina y cevimeline en el manejo del síndrome seco?
10. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los corticoesteroides sistémicos en el manejo del síndrome seco?
11. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los inmunosupresores e inmunomoduladores en el manejo del síndrome seco?
12. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de etanercept, adalimumab e infliximab en el manejo del síndrome seco?
13. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de rituximab en el manejo del síndrome seco?
14. En el paciente con Síndrome de Sjögren primario ¿Cuáles son los predictores clínicos y serológicos de mortalidad y desarrollo de linfoma?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 ANTECEDENTES

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica de evolución crónica, que consiste en una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas del organismo. Estos infiltrados provocan la destrucción progresiva de las glándulas exocrinas, con la consiguiente disminución de las secreciones glandulares y la aparición de síntomas relacionados con la sequedad de las mucosas afectadas (Manoussakis MN, 1986/Gannot G, 2000). El SS se caracteriza fundamentalmente por el desarrollo de xeroftalmía y xerostomía (Fox R, 2005/Sorli J, 2009), aunque lo más frecuente es que se presente como un proceso sistémico con distintas manifestaciones extraglandulares más activas y graves que condicionan el pronóstico de la enfermedad a largo plazo. (Corominas H, 2008/Brito-Zerón P, 2008)

Estudios epidemiológicos europeos describen que la prevalencia del SS primario oscila entre el 0.1% y 0.5% en población general, mientras que en el grupo etáreo > de 70 años alcanzaría el 1.5 – 4.4% (Haugen A, 2008/Bowman S, 2004/Thomas E, 1998). En Estados Unidos de Norteamérica, se estima que 2 a 4 millones de personas tienen SS. (Dafni U, 1997). La prevalencia es heterogénea, debido probablemente a lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y a diversidad de los criterios de clasificación utilizados en las distintas series (Ramos M, 1997), en la actualidad, con base en un consenso, se recomienda emplear los Criterios de Clasificación Europeo-Americanos (Vitali C, 2002). La incidencia del SS se ha calculado en 4 nuevos casos por 100,000 habitantes/año (Pillemer S, 2001).

El SS afecta de forma predominante a mujeres (>90%), documentándose una mayor prevalencia en dos momentos, después de la menarca, durante la segunda y tercera década de la vida y, posterior a la menopausia (Fox R, 2005), siendo la edad media del diagnóstico de 53 años, aunque puede aparecer en niños o en el paciente anciano. En las series más amplias el porcentaje de afectación en hombres es inferior al 10%, documentándose una relación mujer:hombre de 9:1 (Fox R, 2005), mientras que en España se ha descrito una relación mujer:hombre de 13: 1 (Ramos-Casals M, 2008)

La etiopatogenia de la enfermedad es multifactorial, se involucran factores ambientales, inmunológicos, serológicos, histopatológicos y predisposición genética. (Fox R, 2005). Actualmente, está bien aceptada la teoría que explica la infiltración de glándulas salivales y lagrimales por células linfoplasmocitarias. Además ha y infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos T, aunado a una hiperestimulación de linfocitos B. Se han planteado diferentes teorías, que justifican una alteración de respuesta autoinmunitaria, por una parte, se producen: a) alteración del reconocimiento inmunitario (factores intrínsecos [autoantígenos] o extrínsecos [infecciones virales]), b) alteración de la respuesta inmunitaria adquirida, c) alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria (alteración en la actividad de citocinas) d) factores

genéticos (haplotipos DRw52, DR2, DR3, B8 en pacientes que presentan anticuerpos antiRo/La) y e) disfunción de linfocitos B (Corominas H, 2008/Fox, 2005)

Las manifestaciones sistémicas de la enfermedad son consecuencia de la intensidad del estado inflamatorio de la enfermedad, del estímulo y activación del linfocitos B, del infiltrado linfoplasmocitario local y de su repercusión sistémica mediada por autoanticuerpos y otros mediadores solubles (citocinas, óxido nítrico, hormonas) (Ramos-Casals M, 1997/Brito-Zerón P, 2008)

En la actualidad el SS no tiene tratamiento curativo, en principio el manejo de la afección glandular es básicamente sintomático. Existen intervenciones locales y sistémicas para el manejo del síndrome seco, sin embargo la toma de decisión para el empleo de inmunosupresores e incluso terapia biológica debe fundamentarse en la identificación de manifestaciones extraglandulares o sistémicas de curso grave (Ramos Casals M, 2010)

### 3.2 JUSTIFICACIÓN

El SS es una enfermedad sistémica crónica de presentación insidiosa, de curso variable y con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, que hacen un diagnóstico difícil o retrasan el diagnóstico. Es frecuente que los síntomas del síndrome secos se subestimen por parte del paciente y del médico, por lo que el diagnóstico se realiza con más frecuencia en etapas tardías. Al igual que en otras enfermedades reumáticas, en promedio el tiempo que transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad en algunas series es de 7-10 años. (Manthorpe R, 1997/Theander E, 2004)

Los estudios descriptivos coinciden en que el SS generalmente se caracteriza por una evolución estable de los síntomas y signos. Las excepciones a este curso benigno son el desarrollo de manifestaciones extraglandulares y la alta incidencia de linfomas, que se relacionan con el exceso de mortalidad. (Kruize AA, 1996) Aunado a las manifestaciones extraglandulares, el pronóstico y evolución depende de otras enfermedades asociadas y de tres complicaciones potenciales de alarma que debe identificar el médico de primer contacto: a) el dolor ocular debido a una úlcera corneal, b) vasculitis y c) desarrollo de linfoma no Hodgkin, las cuales incrementan la morbi-mortalidad del paciente (Theander E, 2004/Theander E, 2008/ Brito-Zeron P, 2008)

Es prioritario establecer un diagnóstico oportuno, confirmar que los síntomas son sugestivos de un síndrome seco, reconocer de forma objetiva las alteraciones causadas por el síndrome seco (diagnóstico oftalmológico de la queratoconjuntivitis sicca y de la disfunción de las glándulas salivales), demostrar la existencia de alteraciones inmunológicas e identificar los factores predictores de mal pronóstico durante la evaluación integral del paciente con el objetivo de

instituir un tratamiento correcto, que limite el deterioro del estado de salud de los pacientes y mejore su calidad de vida. (Stewart CM, 2008/López-Jornet P, 2008/Kassan S, 2004)

### 3.3 PROPÓSITO

En el presente documento, el usuario identificará evidencias y recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia científica disponible, respecto al diagnóstico de la enfermedad, manejo de las manifestaciones de sequedad, eficacia de rituximab en el manejo de manifestaciones sistémicas y factores pronóstico del paciente adulto con SS primario. La evaluación integral del paciente con SS primario, requiere de un equipo transdisciplinario dirigido por el médico Reumatólogo en apoyo del Médico Familiar, Médico Internista, Oftalmólogo, Odontólogo y Patólogo Clínico. En la atención del paciente con SS, es prioritario identificar los principales signos y síntomas de la enfermedad, realizar una búsqueda intencionada de manifestaciones extraglandulares, identificar predictores de pobre desenlace y desarrollo de linfoma, así como instituir un tratamiento oportuno y correcto que permita mejorar la calidad de vida y supervivencia del paciente. Esta guía pretende ser un instrumento de apoyo en el abordaje diagnóstico y manejo del paciente con SS, con el propósito de lograr un impacto positivo en la salud de los pacientes y coadyuvar en otorgar una atención médica integral, homogénea, con calidad, equidad y eficiencia.

### 3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica **Abordaje diagnóstico del Síndrome de Sjögren Primario**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Describir los principales signos y síntomas del Síndrome de Sjögren
2. Conocer los Criterios de Clasificación vigentes en Síndrome de Sjögren
3. Identificar las principales manifestaciones sistémicas extraglandulares del Síndrome de Sjögren

4. Determinar la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de la sialografía, gamagrafía y ultrasonografía para documentar disfunción de glándula salival
5. Establecer el papel diagnóstico de la biopsia de glándula salivar menor en Síndrome de Sjögren
6. Identificar el tratamiento farmacológico de primera línea y segunda línea para el manejo de xeroftalmía y xerostomía
7. Determinar la eficacia y seguridad de pilocarpina y cemiveline en el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca
8. Conocer las indicaciones, eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento de Síndrome de Sjögren
9. Conocer las indicaciones, eficacia y seguridad de los inmunosupresores e inmunomoduladores en el tratamiento de los signos de sequedad del Síndrome de Sjögren
10. Conocer las indicaciones, eficacia y seguridad de etanercept, adalimumab e infliximab en el tratamiento de los signos de sequedad del Síndrome de Sjögren
11. Conocer las indicaciones, eficacia y seguridad de los rituximab en el tratamiento de los signos de sequedad del Síndrome de Sjögren
12. Identificar los factores clínicos y serológicos que predicen el desarrollo de linfoma y pobre desenlace en Síndrome de Sjögren primario

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.5 DEFINICIÓN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, caracterizada por una infiltración linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas del organismo, que ocasiona una disminución de sus secreciones debido a una atrofia y sustitución del tejido glandular por adipocitos. Las principales características patogénicas del SS son la infiltración glandular exocrina por linfocitos T y la hiperestimulación de los linfocitos B.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

<b>Evidencia / Recomendación</b>	<b>Nivel / Grado</b>
<b>E.</b> La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

<b>Evidencia / Recomendación</b>	<b>Nivel / Grado</b>
<b>E.</b> El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

## 4.1 ABORDAJE DIAGNÓSTICO

### 4.1.1 PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS

#### 4.1.1.1 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS EXTRAGLANDULARES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>El Síndrome de Sjögren (SS) afecta principalmente a mujeres post-menopáusicas. En una cohorte de 1010 pacientes con SS primario, el 93% de los casos fueron mujeres, la relación mujer:hombre es de 13:1 y la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 53 años</p>	<p><b>IIb</b>  <b>[E:Shekelle]</b>  <i>Ramos-Casals M, 2008</i></p>
 <p>La xeroftalmia y xerostomía son las principales manifestaciones clínicas que se observan en más del 95% de los pacientes con Síndrome de Sjögren</p>	<p><b>IIb/III</b>  <b>[E:Shekelle]</b>  <i>Ramos-Casals M, 2008</i>  <i>Philip C, 2008</i></p>
 <p>Ante la sospecha de SS, los síntomas de sequedad oral que se deben investigar son: sensación de boca seca, dificultad para hablar, dificultad para comer, halitosis, alteración del sabor de los alimentos, disestesia, sensación de ardor o quemazón bucal y labial, "boqueras", intolerancia para alimentos ácidos y picantes, múltiples caries, enfermedad periodontal grave y candidiasis oral</p>	<p><b>D</b>  <b>[E:Shekelle]</b>  <i>Guía de Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009</i>  <i>Kruszka P, 2009</i></p>

R

Los síntomas de sequedad ocular que se deben investigar son: sensación de tener arenilla, falta de lagrimeo, sensación de fatiga visual, parpadeo excesivo, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, disminución leve de la agudeza visual, hipersensibilidad a la luz, prurito, inyección conjuntival, sobreinfecciones de repetición y úlceras corneales dolorosas

C/D

[E:Shekelle]

*Guía de Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*  
Kruszka P, 2009  
Sorli J, 2009

E

El diagnóstico de esta enfermedad suele ser tardío, (entre 8 y 10 años) debido a una presentación insidiosa, a un curso variable, a la falta de información y el desconocimiento general de la enfermedad (cuadro II, IV, V)

IIb

[E:Shekelle]

*Ramos Casals M, 1997*  
*Ramos Casals M, 2008*

R

Una historia clínica y exploración física completa y dirigida son fundamentales ante la sospecha clínica de síndrome de Sjögren

D

[E:Shekelle]

*Sorli J, 2009*

R

El proceso diagnóstico a realizar ante un paciente con sospecha clínica de SS requiere confirmar que los síntomas son sugestivos de un síndrome seco. Se sugiere que los síntomas deben estar presentes por un período mínimo de al menos 3 meses, se deben excluir otras causas no autoinmunes de sequedad ocular/oral y los síntomas deben ser referidos por el paciente de la forma más espontánea posible, sin forzar excesivamente la anamnesis

D

[E:Shekelle]

*Guía de Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

### Manifestaciones sistémicas extraglandulares

E

Aunque la afección glandular constituye la principal manifestación clínica del paciente con SS primario, cerca del 30% presenta manifestaciones extraglandulares en el momento del diagnóstico de la enfermedad (cuadro III)

IIb

[E:Shekelle]

*Brito Zerón P, 2007*

E

Del 20 al 71% de los pacientes con SS primario desarrolla manifestaciones sistémicas, lo que apoya la hipótesis de una enfermedad sistémica más que órgano-específica

III

[E:Shekelle]

*Zazzetti F, 2010*

**E**

Las manifestaciones clínicas glandulares no se limitan solo a xerostomía o queratoconjuntivitis seca en el 90% de los casos, sino que la sequedad se presenta también en forma de xerosis cutánea, faríngea, laríngea, nasal o genital

**IV**  
**[E:Shekelle]**  
*Corominas H, 2008*

**E**

La edad al momento del diagnóstico del SS tiene un papel significativo en la expresión clínica e inmunológica de la enfermedad. En los pacientes jóvenes se ha identificado un menor grado de síntomas sicca, un mayor involucro sistémico y presencia de anticuerpos, mientras que en los pacientes adultos existe una menor prevalencia de manifestaciones sistémicas e inmunológicas

**IIb**  
**[E:Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**E**

En el paciente con SS primario y edad <35 años versus paciente >35 años, al momento del diagnóstico, predominan las siguientes manifestaciones clínicas e inmunológicas: xerostomía, alteración de pruebas oculares, anticuerpos anti-Ro y nivel bajo de C3 y C4

**IIb**  
**[E:Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**E**

En pacientes con SS primario y edad >70 años versus pacientes <70 años, predominan las siguientes manifestaciones clínicas e inmunológicas: involucro pulmonar, artralgia, anemia y anticuerpos anti-Ro

**IIb**  
**[E:Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**E**

En el paciente con SS primario, entre mayor es el tiempo de evolución de la enfermedad, mayor es la frecuencia de manifestaciones extraglandulares

**IIb**  
**[E:Shekelle]**  
*Brito Zerón P, 2007*

**E**

En pacientes con SS primario y tiempo de evolución de la enfermedad > 10 años, predominan las siguientes manifestaciones clínicas e inmunológicas: paratidomegalia, involucro pulmonar, vasculitis, neuropatía periférica, leucopenia, anticuerpos anti-Ro y C4 bajo

**IIb**  
**[E:Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**E**

Estudios descriptivos analíticos han documentado diferencia en la prevalencia de manifestaciones clínicas e inmunológicas entre mujeres y hombres con SS primario. Mediante un estudio retrospectivo, se observó que en el grupo de mujeres (n=432) predominó poliartritis, fenómeno de Raynaud, vasculitis, polineuropatía, tiroiditis autoinmune y anticuerpos antinucleares; mientras que en el grupo de hombres (n=60) predominó poliartritis, vasculitis, linfadenopatía y anticuerpos anti-CCP

**IIb/III**  
**[E:Shekelle]**  
*Horvath I, 2008*  
*Ramos Casals M, 2008*  
*Cervera R, 2000*

**R**

En el abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de Síndrome de Sjögren se debe considerar: edad, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad

**B**  
**[E:Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**E**

Existen manifestaciones no asociadas a la sintomatología de sequedad que pueden ser la primera manifestación de SS, entre las que destacan: fiebre de origen desconocido, paratidomegalia, púrpura cutánea, Fenómeno de Raynaud, artralgias o artritis no erosiva, neuropatía periférica y fibrosis pulmonar

**IV**  
**[E:Shekelle]**  
*Corominas H, 2008*

**E**

El fenómeno de Raynaud es probablemente el hallazgo vascular más común en el SS primario, con una prevalencia del 13%

**III**  
**[E:Shekelle]**  
*García Carrasco M, 2002*

**R**

Ante el paciente con SS primario y fenómeno de Raynaud se debe realizar capilaroscopia y determinación de anticuerpos anticentromero, especialmente en los casos de mayor gravedad, sospecha de síndrome de sobreposición o con un perfil inmunológico consistente en ANA a títulos altos con anticuerpos anti-Ro/La negativos

**C/D**  
**[E:Shekelle]**  
*García Carrasco M, 2002*  
*Bournia V, 2010*  
*Salliot C, 2007*

**E**

Mialgia, artralgia y fatiga son síntomas clínicos frecuentes en el paciente con Síndrome de Sjögren

**IV**  
**[E:Shekelle]**  
*Fox P, 2008*  
*Kassan S, 2004*

**E**

Respecto a la afección articular, la poliartritis simétrica no erosiva es la forma de presentación más frecuente en el SS primario. Las articulaciones más frecuentemente afectadas son: interfalángicas (IF) proximales, IF distales y las metacarpofalángicas. Es infrecuente la afección de grandes articulaciones y excepcional la artropatía de Jaccoud

**IV**

**[E:Shekelle]**

*Kassan S, 2004*

**R**

En el paciente con sospecha de SS primario y evidencia clínica de artritis, se recomienda solicitar radiografía simple de manos, pies y de las articulaciones afectadas. Las dos enfermedades que deben ser investigadas en el paciente con SS y artritis, son lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide

**D**

**[E:Shekelle]**

*Guía de Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

**E**

Los hallazgos cutáneos representan una de las principales manifestaciones extraglandulares en el SS primario. Predomina la vasculitis cutánea de vasos pequeños frente a la de mediano calibre, así como la vasculitis leucocitoclástica sobre la linfocítica. Se ha identificado púrpura palpable, generalmente en las extremidades pélvicas, en asociación con crioglobulinemia e hiperglobulinemia. Otras manifestaciones cutáneas incluyen: livedo reticular, liquen plano, vitíligo, eritema nodoso, amiloidosis cutánea, alopecia y linfomas cutáneos

**III/IV**

**[E:Shekelle]**

*Ramos-Casals M, 2004*

*Roguedas A, 2004*

*Ramos Casals M, 2005*

**E**

El involucro pulmonar ocurre predominantemente en pacientes con anticuerpos anti-Ro positivo y se presenta tempranamente en el curso de la enfermedad

**Iib**

**[E:Shekelle]**

*Davidson BK, 2000*

**E**

Algunos reportes sugieren que el 75% de los pacientes con SS primario pueden tener manifestaciones respiratorias. Los dos tipos de afección pulmonar más frecuentes son: neumopatía intersticial (neumonitis intersticial linfocítica) y neumopatía obstructiva. De forma infrecuente se presenta hipertensión pulmonar y derrame pleural

**IV**

**[E:Shekelle]**

*Ramos Casals M, 2005*

*Parke A, 2008*

**R**

Ante la sospecha clínica de afección pulmonar se recomienda realizar radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar, particularmente en el paciente con SS primario que presenta: púrpura palpable, C4 bajo, hipergamaglobulinemia, anticuerpos anti-Ro positivo y otras manifestaciones extraglandulares

**D**  
**[E:Shekelle]**  
 Parke A, 2008  
 Davidson BK, 2000

**E**

La nefritis intersticial y la acidosis tubular renal son las manifestaciones renales más comunes en el Síndrome de Sjögren. Algunos pacientes con lesión glomerular y proteinuria pueden progresar a síndrome nefrótico

**IV**  
**[E:Shekelle]**  
 García carrasco M, 2002  
 Kassan S, 2004  
 Fox R, 2005

**E**

La disfagia es una de las principales manifestaciones gastrointestinales en SS primario, suele estar relacionada a xerostomía y disfunción esofágica. La gastritis crónica es un hallazgo habitual en la endoscopia digestiva, lo más frecuente es detectar una gastritis superficial y atrofia leve en antro

**IV**  
**[E:Shekelle]**  
 Fox R, 2005  
 Kassan S, 2004

**E**

Las tres principales causas de afección hepática en SS primario son: infección crónica por virus de hepatitis C, cirrosis biliar primaria y esteatosis hepática

**IV**  
**[E:Shekelle]**  
 Kassan S, 2004  
 Fox R, 2005

**R**

Ante la existencia de alteración bioquímica hepática se realizará: serología para VHC, anticuerpos antimitocondriales y ecografía abdominal. Es importante investigar causas farmacológicas y en casos no concluyentes considerar biopsia hepática

**D**  
**[E:Shekelle]**  
 Parke A, 2008

**E**

A nivel cardiovascular, la afección valvular más frecuente es la regurgitación mitral.

**III**  
**[E:Shekelle]**  
 Vassiliou VA, 2008

**R**

Se recomienda considerar la realización de estudio ecocardiográfico en pacientes con SS que presentan púrpura palpable, C4 bajo y anticuerpos anti-Ro/La positivos

**C**  
**[E:Shekelle]**  
 Vassiliou VA, 2008

**E**

Se ha documentado una prevalencia dos veces mayor de diabetes mellitus y una prevalencia 1.5 veces mayor de hipertrigliceridemia en pacientes con SS primario versus controles sanos

**III**  
**[E:Shekelle]**  
 Perez de Lis M, 2010

**E**

Un estudio retrospectivo sugiere que los pacientes con SS primario que tienen al menos tres factores de riesgo cardiovascular, muestran una mayor frecuencia de involucro hepático y del sistema nervioso central, tienen mayor edad al momento del diagnóstico y han recibido esteroides

**III**  
[E:Shekelle]  
*Perez de Lis M, 2010*

**R**

Se debe reconocer y controlar los factores de riesgo cardiovascular modificables, durante el manejo integral del paciente con SS primario

**C**  
[E:Shekelle]  
*Perez De Lis M, 2010*

**E**

La prevalencia de las manifestaciones neurológicas en el SS primario varía entre 10 a 60%. Las principales manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas incluyen: polineuropatía sensitivo-motora, mononeuritis múltiple, neuropatía craneal, mielopatía, meningitis, lesiones cerebrales, ansiedad y depresión

**III/IV**  
[E:Shekelle]  
*Delalande S, 2004*  
*Chai J, 2010*  
*Fox R, 2005*

**E**

La depresión y ansiedad son los desórdenes psiquiátricos más frecuentes en Síndrome de Sjögren y habitualmente preceden el diagnóstico de la enfermedad autoinmune

**IV**  
[E:Shekelle]  
*Chai J, 2010*

**E**

Mediante un estudio analítico de base poblacional se documentó que los síndromes neuropsiquiátricos son comunes en pacientes con lupus eritematoso sistémico y en SS primario. La enfermedad cerebrovascular es más común en LES (0.049) y la polineuropatía es más común en SS primario (SSp) (0.001)

**III**  
[E:Shekelle]  
*Harboe E, 2009*

**E**

En el paciente con SSp, los principales síntomas neurológicos incluyen: involucro cerebral focal o multifocal, involucro del cordón espinal, neuropatía e involucro de nervios craneales

**III**  
[E:Shekelle]  
*Delalande S, 2004*

**E**

Respecto a la afección de pares craneales, la neuropatía trigeminal es la más frecuente. Los síntomas consisten en hipoestesia o parestesias unilaterales o bilaterales en la rama maxilar y/o mandibular del nervio trigémino con función motora normal. El dolor puede estar presente pero no suele ser grave y es frecuente la afectación del reflejo corneal

**IV**  
[E:Shekelle]  
*Guía de Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

**E**

La manifestación del sistema nervioso periférico más prevalente en el paciente con SS primario es la polineuropatía sensorial (50–60%), específicamente neuropatía sensitiva-motora y neuropatía de fibra pequeña. La presentación puede ser subaguda o crónica con un curso indolente

III/IV  
[E:Shekelle]

*Harboe E, 2009*  
*Chai J, 2010*

**E**

La neuropatía sensorial de fibra pequeña habitualmente es asimétrica y se caracteriza por dolor neuropático acompañado de incapacidad para discriminar cambios de temperatura e hiperestesia

IV  
[E:Shekelle]

*Chai J, 2010*

**R**

Ante todo paciente con SS primario y datos clínicos sugestivos de afectación del sistema nervioso periférico deberá realizarse estudio electromiográfico

D  
[E:Shekelle]

*Guía de Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

**E**

Un 30-40% de los pacientes con SS primario pueden presentar enfermedad tiroidea autoinmune, mayoritariamente en forma de hipotiroidismo subclínico (T4 normal, TSH elevada) y asociada a anticuerpos antitiroideos (tiroiditis de Hashimoto)

III/IV  
[E:Shekelle]

*Ramos Casals M, 2000*  
*Jara LJ, 2007*

**E**

El SS primario es diez veces más frecuente en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y la tiroiditis autoinmune es nueve veces más frecuente en SS primario

IV  
[E:Shekelle]

*Jara LJ, 2007*

**R**

En todo paciente con SS primario, particularmente en las mujeres, se sugiere realizar en forma periódica la determinación de TSH y T4 libre

C  
[E:Shekelle]

*Ramos Casals M, 2000*

## 4.2 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

### 4.2.1 EUROPEO-AMERICANOS 2002

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>Un grupo de Consenso Internacional Americano-Europeo sugirió un conjunto de 6 criterios clasificatorios (dos subjetivos y cuatro objetivos) para definir Síndrome de Sjögren (ver cuadro I)</p>	<p><b>IV</b> [E:Shekelle] <i>Vitali C, 2002</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Los Criterios de Clasificación Americano-Europeo para el Síndrome de Sjögren, tienen una sensibilidad y especificidad aproximada del 95%</p>	<p><b>IV</b> [E:Shekelle] <i>Vitali C, 2002</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios para clasificar a un paciente con SS, uno de los cuales debe ser la presencia de una biopsia de glándula salivar menor positiva o la presencia de los anticuerpos anti-Ro/La o la presencia de tres de los cuatro criterios objetivos (ítems 3,4,5 y 6)</p>	<p><b>D</b> [E:Shekelle] <i>Vitali C, 2002</i> <i>Guía Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>Ante un paciente con sospecha de SS, se debe investigar sintomatología de sequedad oral y ocular, así como también se le debe practicar una prueba de Schirmer y/o Rosa de Bengala. La positividad de estos tres criterios conduce obligatoriamente a solicitar los anticuerpos anti-Ro/La; los cuales en caso de ser negativos, hacen obligatorio realizar la biopsia labial para establecer el diagnóstico de SS. En caso de obtener sólo tres criterios, se considera SS probable</p>	<p><b>D</b> [E:Shekelle] <i>Corominas H, 2008</i></p>
<p>✓/R</p>	<p>El aspecto más controvertido en la práctica clínica de los criterios de 2002 es que hacen obligatoria la realización de la biopsia salivar en aquellos pacientes sin anticuerpos anti-Ro/La. Sin embargo, es importante señalar que la indicación de la biopsia salivar, debe ser evaluada en forma individual de acuerdo al contexto clínico del paciente y el juicio clínico del médico</p>	<p><b>Punto de buena práctica.</b></p>

✓/R

La aplicación de estos criterios permite reducir la heterogeneidad en la clasificación de pacientes que forman parte de estudios clínicos, facilita el análisis de los resultados y la comparación de los pacientes entre diferentes instituciones

**Punto de buena práctica.**

### 4.3 DIAGNÓSTICO OFTALMOLÓGICO DE LA QUERATOCONJUNTIVITIS SICCA

#### 4.3.1 PRUEBA DE SCHIRMER Y ROSA DE BENGALA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

R

Se aconseja realizar la prueba de Schirmer sin anestésico, colocando una tira de papel filtro (tipo Whatman # 41) en el fondo de saco conjuntival inferior cercano a la comisura palpebral lateral, manteniendo los ojos abiertos durante 5 minutos. Se considera normal una humidificación del papel > 10 mm. y anormal si es < 5 mm.

B

[E:Shekelle]

*Guía Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

E

La tinción con Rosa de Bengala es más específica y menos sensible que la prueba de Schirmer para el diagnóstico de xeroftalmia

IV

[E:Shekelle]

*Guía Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

R

La tinción con Rosa de Bengala se efectúa instilando unas gotas de Rosa de Bengala al 1%, aunque existen diversas escalas para cuantificar el grado de queratitis, los criterios actuales definen como tinción patológica una puntuación  $\geq 4$  de la escala de Bijsterveld

D

*Guía Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

## 4.4 PRUEBAS DE AUTOINMUNIDAD

### 4.4.1 IMPORTANCIA Y TRASCENDENCIA DE LOS ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b> Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan un amplio espectro de manifestaciones serológicas: citopenias, hipergammaglobulinemia, elevación de reactantes de fase aguda, hipocomplementemia y presencia de autoanticuerpos, principalmente anticuerpos antinucleares y anti-Ro/La</p>	<p><b>III/IV</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Ter Borg E, 2010</i>  <i>Ramos Casals M, 2005</i></p>
<p><b>E</b> Los anticuerpos antinucleares (ANA) se identifican hasta en el 85% de los pacientes con SS primario, particularmente el patrón moteado fino, seguido del homogéneo. La presencia de títulos altos de ANA se asocia con el desarrollo de manifestaciones sistémicas</p>	<p><b>III/IV</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Zazzetti F, 2010</i>  <i>Locht H, 2005</i></p>
<p><b>E</b> En un estudio prospectivo que incluyó 1010 pacientes con síndrome de Sjögren primario, se documentó que las principales características inmunológicas fueron: ANA (85%), anti-Ro/SS-A (52%), factor reumatoide (48%), anti-LA/SS-B (34%) y en menor frecuencia C3 bajo (9%), C4 bajo (9%) y crioglobulinemia (10%)</p>	<p><b>I Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Ramos Casals M, 2008</i></p>
<p><b>E</b> Existe una estrecha relación entre la afección extraglandular y la presencia de autoanticuerpos (Ro/La, factor reumatoide. La hiperactividad inmunológica se ha perfilado como el principal factor asociado a la afección extraglandular del paciente con SS primario</p>	<p><b>III</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>García Carrasco M, 2002</i>  <i>Brito Zerón P, 2008</i></p>
<p><b>E</b> En comparación con los pacientes ANA negativo, los pacientes con SS primario ANA positivos son frecuentemente mujeres, con edad menor al inicio de la enfermedad y tienen una alta frecuencia de manifestaciones extraglandulares, leucopenia, factor reumatoide y anticuerpos anti-Ro/La positivo</p>	<p><b>I Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Ramos Casals M, 2008</i></p>

**E**

Comparado con pacientes FR negativo, los pacientes con FR positivo tienen una menor edad al momento del diagnóstico, biopsia de glándula salivar positiva, manifestaciones extraglandulares (fenómeno de Raynaud, artritis, vasculitis e involucro de sistema nervioso central), citopenias (anemia, leucopenia), anticuerpos anti-Ro/La, nivel bajo de C4 y crioglobulinas

**IIb**  
**[E: Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**E**

En un estudio retrospectivo europeo en el que se incluyeron 65 pacientes con SS primario se documentó una correlación positiva entre la presencia de anti-Ro con hipergamaglobulinemia y manifestación extraglandular (OR 4.67 y FR (OR 3.20, p=0.061)

**III**  
**[E: Shekelle]**  
*Ter Borg E, 2010*

**E**

Los pacientes con SS primario y anti-Ro/La +, tienen una menor edad al momento del diagnóstico, biopsia de glándula salivar menor positiva, fenómeno de Raynaud, neuropatía periférica, trombocitopenia y factor reumatoide positivo

**II b**  
**[E: Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**E**

La presencia de crioglobulinas e hipocomplementemia se han asociado con la existencia de manifestaciones sistémicas en el SS primario

**III/IV**  
**[E: Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2005*  
*Brito Zerón P, 2008*

**E**

Existe evidencia de que los pacientes con SS primario que tienen C4 bajo se asocian con vasculitis, linfoma y crioglobulinemia

**IIb**  
**[E: Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**E**

En un estudio transversal en el que se incluyeron 321 pacientes con SS primario se observó que los anticuerpos anti-La son predictores de riesgo (OR 6, IC 95% 3-12, p < 0.0001) para afección a órganos internos, mientras que anti-Ro 52 y Ro60 no se asocian con afección renal, pulmonar y hepático

**III**  
**[E: Shekelle]**  
*Locht H, 2005*

**E**

La prevalencia de anticuerpos anticentromero en pacientes con SS es baja (3.7%)

**III**  
**[E: Shekelle]**  
*Bournia V, 2010*

**E**

La determinación de ANA y factor reumatoide tiene un papel significativo que permite diferenciar SS de otras causas no autoinmunes de síndrome sicca

**I Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2008*

**R**

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

**B/C**  
**[E: Shekelle]**  
*Tzioufas A, 1996*  
*Ramos Casals M, 2008*  
*Ter Borg E, 2010*

#### 4.5 DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

##### 4.5.1 GAMAGRAFÍA, SIALOGRAFÍA, FLUJO SALIVAL Y ULTRASONIDO

##### 4.5.2 SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y EXACTITUD DIAGNÓSTICA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p> <p>La sialografía contrastada es considerada un método útil para evaluar el componente oral en SS. Sin embargo es un método invasivo, no siempre disponible y que requiere de canulación ductal (cuadro VII)</p>	<p><b>IV</b>  <b>[E:Shekelle]</b>  <i>Vivino F, 2008</i>  <i>Vinagre F, 2009</i></p>
<p><b>E</b></p> <p>La sensibilidad y especificidad de la sialografía como herramienta diagnóstica en SS es de 83.3% y 94.4%, respectivamente. Su exactitud diagnóstica es de 89%</p>	<p><b>III</b>  <b>[E:Shekelle]</b>  <i>Obinata K, 2010</i></p>
<p><b>E</b></p> <p>En diferentes estudios se ha documentado que la sensibilidad de la sialografía contrastada tiene un rango de 66 a 95%</p>	<p><b>III</b>  <b>[E:Shekelle]</b>  <i>Markusse HM, 1993</i>  <i>Vitali C, 1988</i>  <i>Kalk W, 2002</i></p>
<p><b>E</b></p> <p>Aunado a las dificultades técnicas de la sialografía contrastada, se han documentado las siguientes complicaciones: dolor, perforación ductal, formación de fistula e infección glandular</p>	<p><b>IV</b>  <b>[E:Shekelle]</b>  <i>Vinagre F, 2009</i></p>

**E**

La gamagrafía de glándula salival ha sido propuesta como una alternativa no invasiva, para evaluar la función de la glándula salivar en pacientes con xerostomía. Su principal ventaja respecto a otros métodos, es que proporciona información tanto de la función glandular como del parénquima

III/IV

[E:Shekelle]

*Henriksen A, 2007*

*Vivino F, 2008*

**E**

La sensibilidad y especificidad de la gamagrafía de glándula salival, varía ampliamente. Se ha reportado una sensibilidad promedio de 75 % (36 a 95%) y una especificidad promedio de cerca de 77% (60 a 96%). La exactitud diagnóstica es de 76%

III/IV

[E:Shekelle]

*Lindvall AM, 1986*

*Hermann GA, 1999*

*Vivino F, 2008*

**E**

Es importante considerar que la gamagrafía de glándula salival, es un procedimiento no estandarizado y que no constituye un estándar de oro en el SS. Para su interpretación emplea la clasificación de Schall's (cuatro categorías) la cual se basa en la calidad visual de la captura y eliminación del contraste de la cavidad oral. Constituye un método cualitativo y dependiente de observador, esto es, sujeto al juicio del evaluador

III/IV

[E:Shekelle]

*Nishiyama S, 2006*

*Vinagre F, 2009*

**R**

La gamagrafía de glándula salival puede ser un método útil para evaluar la disfunción de la glándula y para determinar la severidad de la enfermedad en SS primario

C

[E:Shekelle]

*Günel SE, 2010*

**E**

La sensibilidad y especificidad de la sonografía como herramienta diagnóstica en SS es de 77.8% y 78.8, respectivamente. Su exactitud diagnóstica es de 78.1%

III

[E:Shekelle]

*Obinata K, 2010*

**E**

El ultrasonido de glándula salival es un método útil para visualizar los cambios estructurales de la glándula salivar en pacientes con sospecha de SS primario. Con base en un estudio analítico comparativo se documentó una sensibilidad de 75.3% y una especificidad de 83.5%

III

[E:Shekelle]

*Salaffi F, 2008*

**R**

El ultrasonido de glándula salivar puede ser una buena opción como herramienta de imagen de primera línea en el diagnóstico de la enfermedad

C

*Guía Diagnóstico de*

*Síndrome de Sjögren, 2009*

**E**

Las glándulas salivares producen normalmente 1 – 1.5 L de saliva/día

**IV**  
[E:Shekelle]  
Kassan S, 2004

**E**

La sialometría es un método no invasivo que mide el flujo salival no estimulado en un tubo calibrado durante 15 minutos

**IV**  
[E:Shekelle]  
Kassan S, 2004

**R**

Se recomienda determinar el flujo salival como una alternativa en el diagnóstico de la disfunción de glándulas salivales. Un resultado positivo requiere un flujo salival no estimulado de 1.5 ml o menos en 15 minutos

**D**  
Kassan S, 2004  
Guía Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009

#### 4.6 BIOPSIA DE GLÁNDULA SALIVAL MENOR

##### 4.6.1 SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD

#### Evidencia / Recomendación

#### Nivel / Grado

**E**

La biopsia de glándula salivar es un procedimiento seguro, simple y ampliamente utilizado para evaluar el componente oral en el SS. La presencia de complicaciones menores es del 13%

**III**  
[E: Shekelle]  
Caporali R, 2008  
Pijpe J, 2007

**E**

La sensibilidad y especificidad de la histopatología como herramienta diagnóstica en SS es de 63.9% y 91.4, respectivamente. Su exactitud diagnóstica es de 78.1%

**III**  
[E:Shekelle]  
Obinata K, 2010

**E**

La sensibilidad y especificidad de la biopsia de glándula parótida y de la biopsia de labio son comparables (sensibilidad 78% y especificidad 86%). Sin embargo, la biopsia parotídea tiene una menor morbilidad (inflamación local, dolor, parestesias, hematoma local)

**III**  
[E:Shekelle]  
Caporali R, 2008  
Obinata K, 2010

**E**

Es más probable encontrar una biopsia positiva en mujeres y pacientes ancianos. Una biopsia positiva se define como la presencia de al menos un foco (grado 3-4 de la Clasificación de Chisholm y Mason) de infiltrado inflamatorio que contenga al menos 50 linfocitos por 4 mm<sup>2</sup>

**III**

[E: Shekelle]

*Teppo H, 2007*

**E**

Las biopsias con puntuaciones por focos (50 o más linfocitos por 4 mm<sup>2</sup>) de glándula salival menor según la escala de Chisholm y Mason son altamente específicas para apoyar el diagnóstico de síndrome de Sjögren (cuadro VI)

**IV**

[E: Shekelle]

*Pijpe J. 2007*

**R**

Se debe considerar que el sitio de la biopsia (a través de mucosa oral normal) y el tamaño de la biopsia (al menos 5 lóbulos de glándula salivar evaluable) son importantes para que los resultados histológicos sean interpretables

**D**

[E: Shekelle]

*Guía Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

**R**

Se recomienda realizar la biopsia de glándula salival menor en pacientes con sospecha clínica pero con autoanticuerpos negativos, en situaciones en las que el resultado de la biopsia sea necesaria para apoyar el diagnóstico de SS primario, ante la necesidad de aplicar terapias sistémicas de alta complejidad y ante la sospecha de enfermedades o procesos capaces de simular un SS (diagnóstico diferencial)

**D**

[E: Shekelle]

*Guía Diagnóstico de Síndrome de Sjögren, 2009*

✓/R

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

**Punto de buena práctica**

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

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p>	<p>Existe evidencia del beneficio de diferentes colirios y geles humectantes para tratar los síntomas del ojo seco</p> <p><b>2A</b> <i>Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>La Carboximetilcelulosa (carmelosa, CMC) disminuye de forma significativa los síntomas subjetivos de xeroftalmia, mejora la tinción corneal con fluoresceína, es superior a la hipromelosa y no produce efectos secundarios. Requiere instilaciones muy frecuentes y el efecto es más duradero en preparados al 1%</p> <p><b>Ib</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Bruix A, 2006</i> <i>Simmons P, 2007</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>La Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC) tiene una probable menor eficacia que CMC, requiere instilaciones muy frecuentes y el efecto es duradero a mayor concentración</p> <p><b>Ib</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Wang I, 2007</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Los Carbómeros (polímeros ácido poliacrílico) mejoran los síntomas subjetivos de xeroftalmia, las pruebas de Rosa Bengala y Schirmer. Requiere de menor frecuencia de instilaciones que CMC con probable mayor eficacia</p> <p><b>Ib</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Wang I, 2007</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>La Eledoisina es químicamente similar al neuropéptido P. Aumenta la secreción lagrimal. Efectividad demostrada en series cortas y se reporta hiperemia conjuntival</p> <p><b>3C</b> <i>Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Los preparados oftálmicos con alcohol polivinílico (APV) mejoran la tinción corneal con fluoresceína, sin embargo se asocian con altas concentraciones de fosfatos</p> <p><b>3C</b> <i>Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009</i></p>



Los hidrogeles con ácido hialurónico producen mejoría en los síntomas subjetivos de xeroftalmia y de la queratoconjuntivitis. No produce citotoxicidad y tiene propiedades antioxidantes

**3D**  
*Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009*  
*Debbasch C, 2002*



La persistencia de la irritación ocular a pesar del tratamiento substitutivo adecuado o la agravación de la sintomatología, puede deberse a un fenómeno de hipersensibilidad a alguno de los componentes de las lágrimas, especialmente en los colirios que contienen cloruro de benzalconio como conservante (se asocian a toxicidad sobre el epitelio corneal, especialmente si el paciente debe usar lentes de contacto blandos) y algunos preparados con alcohol polivinílico con elevado contenido en fosfatos (>25 mmol/l), tienen el riesgo de formar depósitos insolubles de fosfato cálcico que pueden dañar la córnea

**III**  
**[E: Shekelle]**  
*Bernaer W, 2006*



Las medidas generales para el tratamiento de xeroftalmia leve incluyen: educación, modificar factores ambientales (evitar ambientes saturados de humo, humidificar el ambiente de casa, moderar el uso del aire acondicionado), evitar el tabaquismo y el consumo de alcohol, evitar el uso de fármacos con efecto anticolinérgico (antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos) o diuréticos, procurar un descanso ocular nocturno suficiente, utilizar anteojos oscuros (de protección solar), en la medida de lo posible evitar el uso de lentes de contacto, así como evitar la lectura prolongada

**A**  
*Dry Eye Syndrome, 2008*  
*Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009*



Se recomienda la utilización de lágrimas artificiales durante el día (en cantidad variable según las molestias oculares) y pomadas oculares (al acostarse y al levantarse) como tratamiento de primera línea para la xeroftalmia. Existen indicaciones específicas para cada producto y necesidades del paciente, es importante considerar tipo de presentación [colirio, gel, pomada], frecuencia de administración y costo

**A**  
*Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009*

**R**

Los preparados oftálmicos que se recomiendan como intervenciones de primera línea en el tratamiento de la xeroftalmía, incluyen: la carboximetilcelulosa, los carbomeros (polímeros del ácido poliacrílico), así como la hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)

**A**  
*Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009*

**✓/R**

Es recomendable evitar el uso de los lentes de contacto. Si el paciente utiliza lentes de contacto y tiene sequedad ocular leve se tratará con cualquier colirio sin conservantes. En casos moderados/graves está contraindicado el uso de lentes de contacto

**Punto de buena práctica**

**E**

Los antiinflamatorios tópicos son intervenciones de segunda línea que pueden ser de utilidad para resolver síntomas de malestar ocular en pacientes con SS

**Ib**  
**[E:Shekelle]**  
*Aragona P, 2005*

**R**

Los antiinflamatorios no esteroideos deben ser utilizados con precaución y estricta vigilancia. El tratamiento debe ser suspendido de forma inmediata cuando existan defectos en el epitelio corneal que se desarrollan o empeoran con el tratamiento. Esta intervención mejora la sensibilidad, sin embargo tienen el riesgo de reducir el tiempo de cicatrización e inducir queratopatía

**A**  
**[E:Shekelle]**  
*Aragona P, 2005*

**E**

Los corticoesteroides tópicos mejoran síntomas de ojo seco. No mejoran resultados de la prueba de Schirmer. Útiles de forma puntual. Hay riesgo de aumento de la presión intraocular y catarata

**Ib**  
**[E:Shekelle]**  
*Avunduk A, 2003*  
*Pflugfelder S, 2004*

**R**

Los esteroides tópicos pueden ser benéficos en los pacientes con queratoconjuntivitis sicca que tienen un componente inflamatorio moderado. Es recomendable el uso y vigilancia de estos fármacos por el oftalmólogo

**A**  
**[E:Shekelle]**  
*Avunduk A, 2003*  
*Pflugfelder S, 2004*

**E**

La Ciclosporina A tópica produce mejora subjetiva de la xeroftalmia, así como en la tinción de rosa de Bengala y reduce el uso de colirios emolientes. Existen mejores resultados en combinación con la oclusión lagrimal

**Ib**  
**[E:Shekelle]**  
*Sall K, 2000*  
*Roberts C, 2007*

**R**

Las formulaciones oftálmicas de ciclosporina (0.05% y 0.1%) son seguras y efectivas en el tratamiento de la xeroftalmía moderada a grave. Es importante considerar dentro de sus efectos secundarios la sensación de quemazón ocular transitoria, enrojecimiento ocular, dolor, sensación de cuerpo extraño, picor o visión borrosa. No utilizar ante infecciones oculares

**A**  
**[E:Shekelle]**  
*Kim EC, 2009*  
*Sall K, 2000*  
*Roberts C, 2007*

**E**

La oclusión del punto lagrimal (tratamiento mecánico) (ej. tapones de silicona o colágeno) es considerada un tratamiento de tercera línea que puede proporcionar alivio sintomático en el manejo de ojo seco grave. Sus principales complicaciones incluyen: epífora, la ruptura del anillo del conducto lagrimal, la abrasión corneal/conjuntival y la canaliculitis supurada. La extrusión de los tapones de silicona sucede en cerca del 50% de los pacientes en tres meses, en cambio los tapones de colágeno de origen bovino a nivel intracanalicular genera menos discomfort que el tapón de silicona y no presenta extrusión fuera del conducto lagrimal, sus desventajas incluyen: no se visualiza su localización correcta y hay riesgo de infección

**Ia/Ib**  
**[E:Shekelle]**  
*Ervin AM, 2010*  
*Burgess P, 2008*

**R**

La oclusión de los conductos lacrimales mediante: tapones de silicona o de colágeno de origen bovino, se consideran tratamientos de tercera línea (falta de respuesta a tratamientos anteriores) para xeroftalmia grave

**A**  
**[E:Shekelle]**  
*Ervin AM, 2010*  
*Dry Eye Syndrome, 2008*

## 4.8 MEDIDAS GENERALES

### 4.8.1 XEROSTOMÍA, XERODERMIA, SEQUEDAD NASAL Y SEQUEDAD VAGINAL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>R</b></p> <p>Las medidas generales en el tratamiento de la xerostomía, incluyen: mantener una adecuada hidratación, evitar bebidas azucaradas, evitar (o reducir) uso de fármacos xerogénico (antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, antihistamínicos, anticolinérgicos, morfina, fentanilo, tramadol), evitar café, alcohol, tabaco, ambientes cerrados, humidificar el ambiente en domicilio o lugar de trabajo, estimular la secreción salival con chicles o caramelos sin azúcares</p>	<p><b>D</b>  <i>Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009</i>  <i>von Bültzingslöwen I, 2007</i></p>
<p><b>R</b></p> <p>Las medidas generales en el tratamiento de la xerodermia, incluyen: evitar el uso de agua como hidratante de forma local debido a su rápida evaporación, aplicar los cosméticos al menos 5 o 10 minutos después del producto hidratante, evitar el uso de jabón tradicional debido a que el detergente arrastra y disuelve la grasa protectora superficial, evitar el uso de jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol por aumentar la sequedad cutánea, evitar la exposición solar prolongada y usar protectores solares</p>	<p><b>D</b>  <i>Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009</i></p>
<p><b>R</b></p> <p>Las medidas generales en el tratamiento de la sequedad nasal, incluyen: evitar la obstrucción nasal, mantener limpias la vía nasal mediante el uso de lavados con solución fisiológica o preparados de agua de mar, tratar de forma oportuna infección nasal o sinusal. Puede ser de utilidad, el empleo de los humidificadores en el trabajo y en el domicilio, así como el uso de frecuente de hidratantes y lubricantes nasales en forma de aerosol</p>	<p><b>D</b>  <i>Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009</i></p>
<p><b>R</b></p> <p>En el tratamiento de la sequedad vaginal, se recomienda emplear lubricantes solubles en agua, ya que los lubricantes a base de aceites o grasas alteran el mecanismo fisiológico de limpieza vaginal. Para evitar la dispareunia se puede utilizar lubricantes tipo mucus, aplicándolo también a la pareja</p>	<p><b>D</b>  <i>Guía Tratamiento de Síndrome de Sjögren, 2009</i></p>

## 4.9 SECRETAGOGOS (PARASIMPATICOMIMÉTICOS)

### 4.9.1 PILOCARPINA Y CEVIMELINA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>La pilocarpina es un fármaco simpaticomimético (agonista colinérgico muscarínico) que estimula los receptores M2 y M3 de las glándulas de secreción exocrina, en dosis de 20 mg/día, produce un alivio significativo de la xerostomía y xeroftalmía. El efecto suele aparecer durante la primera hora y se mantiene alrededor de 3 horas</p>	<p><b>Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Papas A, 2004</i>  <i>Wu CH, 2006</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Los efectos secundarios más comunes (30 a 64%) relacionados con pilocarpina son sudoración, incremento en la frecuencia urinaria, enrojecimiento, calofríos, molestias gastrointestinales y cefalea. El antídoto en casos graves es la atropina (subcutánea o intravenosa)</p>	<p><b>Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Papas A, 2004</i>  <i>Wu CH, 2006</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>En general, la efectividad de pilocarpina sobre la xeroftalmia es menor que sobre la xerostomía, con tasas de respuestas del 30 -62%. Debe existir una cierta capacidad excretora residual de las glándulas salivares para resultar efectiva</p>	<p><b>Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Papas A, 2004</i>  <i>Wu CH, 2006</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>El tratamiento con pilocarpina 5 mg. cada 6 horas es efectivo, seguro y bien tolerado para el alivio sintomático de la xerostomía (aumenta el flujo salival) en pacientes con SS</p>	<p><b>A</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Papas A, 2004</i>  <i>Wu CH, 2006</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>La cevimelina (agonista muscarínico M3) es útil para el manejo de ojo seco y boca seca. Estudios de cevimelina versus placebo muestran mejoría en xerostomía (66% vs 37%) y en xeroftalmia 39 % vs 24%). La cevimelina tiene un inicio más gradual y una vida media mas larga en comparación con pilocarpina, lo que le confiere menos efectos adversos</p>	<p><b>Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Petrone D, 2002</i>  <i>Fife R, 2002</i>  <i>Ono M, 2004</i>  <i>Leung K, 2008</i></p>

**E**

La administración de cevimelina (una cápsula de 30 mg cada 8 horas), produce mejoría significativa del flujo salival y lagrimal, así como mejoría subjetiva de los síntomas de ojo y boca seca. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen: cefalea, dolor abdominal, sudoración, náuseas, diarrea y trastornos visuales. Está contraindicada en el asma, el glaucoma de ángulo cerrado o la iritis

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Petrone D, 2002*  
*Leung K, 2008*

**R**

La administración de cevimelina (30 mg cada 8 horas) es segura, efectiva y bien tolerada en el manejo sistémico de xerostomía. No está comercializado en México, por lo que la alternativa es clorhidrato de pilocarpina

**A**  
**[E: Shekelle]**  
*Petrone D, 2002*  
*Fife R, 2002*  
*Ono M, 2004*  
*Leung K, 2008*

#### 4.10 CORTICOESTEROIDES EN EL MANEJO DE MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD

##### Evidencia / Recomendación

##### Nivel / Grado

**E**

Con base en un estudio longitudinal, se observó que los pacientes con SS primario y SS secundario pierden la función de glándulas salivares en función del tiempo de evolución de la enfermedad, independientemente del tipo de tratamiento. Los corticoesteroides no modifican el empeoramiento progresivo del flujo salival

**IIb**  
**[E: Shekelle]**  
*Pijpe J, 2007*

**R**

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

**B**  
**[E: Shekelle]**  
*Pijpe J, 2007*

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

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>Estudios clínicos controlados no muestran beneficio significativo en el flujo salival y síntomas orales con el uso de hidroxicloroquina. En cambio se ha observado una reducción de marcadores inflamatorios disminución de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, IgG e interleucina 6</p>	<p><b>I Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Cankaya H, 2010</i>  <i>Dawson LJ, 2005</i>  <i>Tishler M, 1999</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>En el momento actual no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el empleo de antimaláricos para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad El diseño de los estudios disponibles y el pobre tamaño de muestra no permiten obtener conclusiones respecto a su eficacia</p>	<p><b>A/B</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Ramos-Casals M, 2010</i>  <i>Cankaya H, 2010</i>  <i>Dawson LJ, 2005</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Con base en un ensayo clínico, doble-ciego, placebo-controlado, con duración de 6 meses, se documentó que la administración de azatioprina 1 mg/kg/día (n=13) versus placebo (n=12) no mostró cambios en la actividad clínica y serológica de la enfermedad</p>	<p><b>Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Price E, 1998</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>La administración de ciclosporina A (n=10) versus placebo (n=10) durante 6 meses, en pacientes con SS primario, mostró mejoría en los síntomas subjetivos de xerostomía en el grupo que recibió ciclosporina (<math>p &lt; 0.01</math>). No se documentó diferencia significativa en la prueba de Schirmer's ni en el flujo salival de glándula parotídea</p>	<p><b>Ib</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Drosos A, 1986</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Estudios prospectivos con leflunomida, metotrexato y micofenolato de mofetilo, han documentado mejoría limitada y subjetiva de los síntomas sicca. No se documentaron cambios en parámetros objetivos de xeroftalmia y xerostomía. Destaca una alta frecuencia de eventos adversos (metotrexato 41%, leflunomida 100% y micofenolato de mofetilo 63%)</p>	<p><b>I Ia</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Van Woerkom J, 2007</i>  <i>Willeke P, 2007</i></p>

**R**

Los inmunodepresores (azatioprina, leflunomida, micofenolato de mofetilo y metotrexato) no están indicados para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad en pacientes con SS

**A/B**  
**[E: Shekelle]**  
*Ramos-Casals M, 2010*  
*Skopouli F, 1996*  
*Price E, 1998*  
*van Woerkom J, 2007*  
*Willeke P, 2007*

**R**

No se recomienda el empleo de talidomida para el tratamiento de SS primario, debido a la alta incidencia de importantes efectos adversos

**A/B**  
**[E: Shekelle]**  
*Ramos-Casals M, 2010*  
*Pillemer S, 2004*

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

##### 4.12.1 INDICACIONES Y EFICACIA DE RITUXIMAB EN MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

#### Evidencia / Recomendación

#### Nivel / Grado

**E**

En un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado, con grupo paralelo, fase III, la administración de interferón alfa (150 UI, 3 veces al día) por vía oral en 497 pacientes con SS, mostró resultados escasos en el control de los síntomas orales (mejoría en la producción de saliva sin estímulo) Sin embargo, existió un mayor porcentaje de eventos adversos 40% versus 25%. No se observaron efectos positivos sobre la xeroftalmia

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Cummins M, 2003*

**E**

La administración de etanercept (25 mg. subcutáneo dos veces a la semana) versus placebo, durante 12 semanas en pacientes con SS, no muestra diferencias significativas entre los grupos, respecto a cambios en las medidas subjetivas de xerostomía y xeroftalmía

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Sankar V, 2004*  
*Zandbelt M 2004*

**E**

Los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado, multicéntrico, con seguimiento a 22 semanas, no documentó eficacia de infliximab (5mg/kg.) versus placebo en el tratamiento de 103 pacientes con SS primario. No existió diferencia significativa entre los grupos, respecto al flujo salivar basal, en la prueba de Schirmer's y en la función de la glándula lagrimal

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Mariette X, 2004*

**R**

No se recomienda el uso de infliximab y etanercept, para el tratamiento de manifestaciones de sequedad de mucosas en el SS

**A**  
**[E: Shekelle]**  
*Mariette X, 2004*  
*Zandbelt M 2004*

**E**

La administración de rituximab (1,000 mg., 2 veces al mes) versus placebo, en pacientes con SS, permite una mejoría de los síntomas subjetivos de xeroftalmia, a las 48 semanas (escala visual análoga, 46 versus 76,  $p < 0.05$ ) e incremento en la función de la glándula salival, sin cambios significativos en las pruebas objetivas

**Ib/IIa**  
**[E: Shekelle]**  
*Meijer J, 2010*  
*Devauchelle-Pensec V, 2007*  
*Pijpe J, 2005*

**E**

Estudios descriptivos analíticos no han documentado que la administración de rituximab en pacientes con SS, se asocie a mejoría significativa en las pruebas objetivas de sequedad

**IIa/III**  
**[E: Shekelle]**  
*Devauchelle-Pensec V, 2007*  
*Seror R, 2007*

**E**

Se ha sugerido que el inicio temprano de rituximab puede disminuir la actividad de la enfermedad y puede prevenir el daño crónico irreversible de las glándulas salivales

**IIa**  
**[E: Shekelle]**  
*Pijpe J, 2005*

**E**

Los hallazgos de un ensayo clínico, fase II, en 5 pacientes con SS, sugieren cambios histopatológicos en biopsias secuenciales de glándula parótida, antes y 12 semanas después del tratamiento con rituximab (4 infusiones de 375 mg./m<sup>2</sup>). A las 12 semanas, se observó reducción de la inflamación glandular y rediferenciación estructural de lesiones linfoepiteliales a ductos estriados regulares

**Ib**  
**[E: Shekelle]**  
*Pijpe J, 2009*

<b>R</b>	No se recomienda el uso de rituximab como tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad en el SS	<b>A</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Meijer J, 2010</i>
<b>E</b>	La administración de rituximab en pacientes con SS primario, es una intervención efectiva y segura que permite depleción de células B, reducción significativa de la fatiga , mejoría de parámetros objetivos y subjetivos de actividad, así como una reducción de manifestaciones extraglandulares	<b>Ib</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Meijer J, 2010</i> <i>Dass S, 2008</i>
<b>E</b>	Estudios descriptivos analíticos, con pobre tamaño de muestra, han sugerido la eficacia de rituximab en manifestaciones sistémicas del SS., particularmente en el tratamiento del linfoma B asociado a SS, así como permitir una reducción significativa en el uso de corticoesteroides	<b>Ila</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Devauchelle-Pensec V, 2007</i> <i>Seror R, 2007</i> <i>Pijpe J, 2005</i>
<b>R</b>	Es necesario desarrollar estudios clínicos controlados correctamente bien diseñados para documentar la eficacia de rituximab en SS primario, así como conocer las contraindicaciones de uso y precauciones	<b>C/D</b> <b>[E: Shekelle]</b> <i>Seror R, 2007</i> <i>Ramos-Casals M, 2007</i>

#### 4.13 SEGUIMIENTO

##### 4.13.1 FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE LINFOMA

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

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<b>E</b>	La presentación inicial del SS primario puede considerarse un factor determinante para predecir la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes que no presentan manifestaciones extraglandulares al inicio de la enfermedad (cerca del 80%) tienen pocas probabilidades de presentarlas durante el seguimiento	<b>Iib</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Skopouli FN, 2000</i>
<b>R</b>	El médico puede valorar un seguimiento semestral en el paciente sin factores de gravedad. En caso de afección extraglandular, se reducirá el tiempo inter-visitas en función de la gravedad y/o evolución	<b>D</b> <b>[E:Shekelle]</b> <i>Guía de Seguimiento Síndrome de Sjögren, 2009</i>

- |          |   |  |
|----------|---|--|
| <b>E</b> | <p>La presencia de manifestaciones extraglandulares en el paciente con SS primario, es posiblemente el factor clínico que se asocia de forma más significativa al desarrollo de enfermedad linfoproliferativa (cuadro VIII)</p>   | <p><b>IIb</b><br/> <b>[E:Shekelle]</b><br/> <i>Kassan SS, 1978</i></p>                                   |
| <b>E</b> | <p>El tasa de incidencia estandarizada para desarrollar neoplasia en general en el paciente con SS primario es de 1.42 IC 95% 0.98 a 2.00</p>   | <p><b>IIb</b><br/> <b>[E:Shekelle]</b><br/> <i>Theander E, 2006</i></p>                                  |
| <b>E</b> | <p>De acuerdo al estudio de Kassan S y cols., los pacientes con SS primario tiene 44 veces más riesgo de desarrollar linfoma que la población general</p>   | <p><b>IIb</b><br/> <b>[E:Shekelle]</b><br/> <i>Kassan S, 1978</i></p>                                    |
| <b>E</b> | <p>Los pacientes con Síndrome de Sjögren primario tienen un riesgo 16 veces mayor de desarrollar linfoma no Hodgkin's</p>   | <p><b>IIb</b><br/> <b>[E:Shekelle]</b><br/> <i>Theander E, 2006</i></p>                                  |
| <b>E</b> | <p>Las diferencias en la razón estandarizada de incidencia para el desarrollo de linfoma en distintas series, se debe probablemente a los criterios de clasificación empleados. No obstante, todos los estudios coinciden en que los pacientes con SS primario tienen un riesgo mayor de desarrollar linfoma que la población general</p> | <p><b>IV</b><br/> <b>[E:Shekelle]</b><br/> <i>Brito Zerón P, 2008</i></p>                                |
| <b>E</b> | <p>Los predictores de riesgo para desarrollar enfermedad linfoproliferativa en Síndrome de Sjögren son: púrpura/vasculitis cutánea (HR 4.64, IC 95% 1.13 – 16.455), C3 bajo ((HR 6.18 IC 95%1.57 a 24.22), C4 bajo (HR 9.49 IC 85% 1.94 a 46.54) y linfocitopenia (HR 8.14 IC 95% 8.14 IC 95% 2.10 a 31.53)</p>                           | <p><b>IIb</b><br/> <b>[E:Shekelle]</b><br/> <i>Theander E, 2006</i><br/> <i>Ramos Casals M, 2008</i></p> |
| <b>E</b> | <p>El riesgo de linfoma en SS incrementa con el tiempo posterior al diagnóstico, durante los primeros cinco años la tasa de incidencia para LNH es de 6.4 (IC 95% 1.3 a 18.7), durante 6 a 10 años es de 11.1 (IC 95% .0 a 28.5) y durante los 10 a 15 años es de 20.8 (IC 95% 6.8 a 48.6)</p>  | <p><b>IIb</b><br/> <b>[E:Shekelle]</b><br/> <i>Theander E, 2006</i></p>                                  |

**E**

Anemia crónica, neutropenia e hipergamaglobulinemia son las manifestaciones hematológicas más prevalentes al momento del diagnóstico y durante el seguimiento del paciente con SS primario

III

[E:Shekelle]

Brito Zerón P, 2009  
Baimpa E, 2009

**E**

Un estudio retrospectivo (n=536) se demostró que la presencia de neutropenia, crioglobulinemia, esplenomegalia, linfadenopatías y niveles bajos de C4, son factores de riesgo independiente que incrementan 5 veces el riesgo de desarrollar LNH en el paciente con SS

III

[E:Shekelle]

Brito Zerón P, 2009  
Baimpa E, 2009

**E**

La disminución de los linfocitos TCD4+, es un predictor inmunológico para el desarrollo de linfoproliferación

III

[E:Shekelle]

Theander E, 2006

**E**

Los pacientes con SS primario que tienen neutropenia en comparación a aquellos sin neutropenia, tienen una mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/La (53% versus 22%,  $p < 0.001$ , factor reumatoide (49% versus 32%,  $p = 0.009$ ) y C4 bajo (17% versus 8%,  $p = 0.044$ ). Este grupo de pacientes también tiene una mayor frecuencia de otras citopenias ( $p < 0.001$ ), tales como: leucopenia, linfopenia y trombocitopenia

III

[E:Shekelle]

Brito Zerón P, 2009

**E**

La incidencia de ingresos hospitalarios debido a infecciones es mayor en pacientes con neutropenia, especialmente en aquellos con un valor de neutrófilos  $< 1 \times 10^9/L$

III

[E:Shekelle]

Brito Zerón P, 2009

**R**

Se recomienda investigar en forma intencionada la presencia de citopenias (linfopenia, neutropenia y trombocitopenia) en el paciente con SS, debido a que son predictores clínicos útiles para el desarrollo de linfoma

C

[E:Shekelle]

Brito Zerón P, 2009  
Baimpa E, 2009

**E**

La razón estandarizada de de mortalidad en el SS primario es similar a la de la población general (0.71 – 2.07), independientemente de los criterios de clasificación empleados y sólo aumenta en aquellos pacientes que presentan factores pronóstico de adversidad (vasculitis, procesos linfoproliferativos) o cuando el SS se asocia a otra enfermedad autoinmune.

**III/IV**  
**[E:Shekelle]**  
*Ioannidis J, 2002*  
*Brito Zerón P, 2008*

**E**

La edad ( $p = 0.000$ ) al momento del diagnóstico y niveles bajos de C3 y C4 ( $p = 0.003$ ) al momento del diagnóstico de la enfermedad, son predictores de mal pronóstico y curso desfavorable en SS

**IIb**  
**[E:Shekelle]**  
*Theander E, 2004*

**E**

En pacientes con SS que tienen bajos niveles de C3 y C4, la tasa de muerte debido a enfermedad linfoproliferativa incrementa a 9.4 casos por 1,000 pacientes

**IIb**  
**[E:Shekelle]**  
*Theander E, 2004*

**E**

Se ha observado que los pacientes con SS primario y niveles bajos de C4 versus pacientes con nivel C4 normal, muestran una elevada prevalencia de neuropatía periférica, vasculitis cutánea, factor reumatoide, crioglobulinas y linfoma

**III**  
**[E:Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2005*

**E**

La presencia de hipocomplementemia se ha asociado con la expresión de desenlaces adversos (linfoma y muerte) en el paciente con SS primario

**III**  
**[E:Shekelle]**  
*Ramos Casals M, 2005*

**R**

Se recomienda la determinación de complemento (C3, C4 y CH50) al momento del diagnóstico y durante el seguimiento clínico del paciente con SS primario, debido a que es un importante predictor del desenlace a mediano y largo plazo

**B/C**  
**[E:Shekelle]**  
*Theander E, 2004*  
*Ramos Casals M, 2005*

**E**

La presencia de púrpura palpable (vasculitis) y niveles bajos de C4 son predictores de desenlace desfavorable (menor supervivencia) en pacientes con SS

**III**  
**[E:Shekelle]**  
*Ioannidis J, 2002*

**E**

Los factores clínicos e inmunológicos que se asocian a una pobre evolución en el paciente con SS son: afección grave de las glándulas exocrinas, vasculitis, hipocomplementemia y crioglobulinemia

**IV**  
[E:Shekelle]  
Brito Zerón P, 2008

**E**

Hay una gran variabilidad en las causas de muerte en las distintas series, en la cohorte de Brito Zerón y cols, las principales causas de muerte fueron: infecciones (32%), seguida del propio SS (24%), las neoplasias hematológicas (12%), las neoplasias hematológicas (8%) y la enfermedad cardiovascular (8%)

**IIb**  
[E:Shekelle]  
Brito Zeron P, 2007

**E**

Mediante una cohorte retrospectiva se documentó que los pacientes con Síndrome de Sjögren primario (n=312) tienen una prevalencia dos veces mayor de diabetes mellitus y una prevalencia 1.5 veces mayor de hipertrigliceridemia en comparación a un grupo control (n=312) sin enfermedad autoinmune

**III**  
[E:Shekelle]  
Perez de Lis M, 2010

**R**

Se debe investigar y controlar los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, hiperlipidemia) como parte del manejo integral del paciente con SS primario

**C**  
[E:Shekelle]  
Perez de Lis M, 2010

**E**

La presencia de una biopsia de glándula salivar menor anormal (infiltración linfocítica) en el paciente con SS primario incrementa el riesgo de muerte comparado a aquellos pacientes sin sialodentitis focal (HR 2.14 IC 95% 1.07 a 4.25)

**IIb**  
[E:Shekelle]  
Theander E, 2004

**E**

Se ha postulado que la presencia de sialodentitis en el momento del diagnóstico del S primario es un factor predictivo para el desarrollo de linfoma

**IIb**  
[E:Shekelle]  
Theander E, 2006

**E**

No existe evidencia de que la presencia o ausencia de ANA y FR sea un factor que predisponga al desarrollo de linfoproliferación en pacientes con SS primario

**IIb/III**  
[E:Shekelle]  
Brito Zeron P, 2007  
Theander E, 2006  
Ioannidis J, 2002

**E**

La presencia de involucro sistémico (HR 4.51,  $p=0.022$ ), vasculitis (HR 4.58,  $p=0.042$ ), C4 bajo (HR 5.47,  $p=0.027$ ) y crioglobulinemia (HR 4.58,  $p=0.013$ ) son factores de riesgo independiente de muerte en el paciente con SS primario

**IIb**

**[E:Shekelle]**

*Brito Zeron P, 2007*

**R**

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

**D**

**[E:Shekelle]**

*Brito Zeron P, 2008*

## 5. Anexos

### 5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

#### PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Diagnóstico, tratamiento y pronóstico del Síndrome de Sjögren Primario

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

#### **Criterios de inclusión:**

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 10 años.

Documentos enfocados a diagnóstico, tratamiento y pronóstico

#### **Criterios de exclusión:**

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

#### **Estrategia de búsqueda**

##### **Primera etapa**

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico, tratamiento y pronóstico del Síndrome de Sjögren Primario en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica, ensayos clínicos, estudios descriptivos (analíticos y observacionales), consensos y revisiones narrativas, se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Sjogren's Syndrome. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, diagnosis, drugtherapy, mortality, radionuclide imaging, therapy, ultrasonography y se limito a la población de adultos mayores de 19 años de edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 206 resultados, de los cuales se utilizaron 3 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

#### **Protocolo de búsqueda de GPC.**

##### **Resultado Obtenido**

```
("Sjogren's Syndrome/classification"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome/mortality"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome/radionuclide imaging"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome/therapy"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome/ultrasonography"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Guideline[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "adult"[MeSH Terms] AND "2001/01/23"[PDat] : "2011/01/20"[PDat])
```

### Algoritmo de búsqueda

1. Sjogren's Syndrome [Mesh]
- 2.-Diagnosis [Subheading]
3. Drug therapy [Subheading]
4. Moratality [Subheading]
5. Radionuclide imaging[Subheading]
6. Therapy [Subheading]
7. Ultrasonography [Subheading]
8. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9. #1 And #8
10. 2001[PDAT]: 2011[PDAT]
11. #9 and # 10
12. Humans [MeSH]
13. #11 and # 12
14. English [lang]
15. Spanish [lang]
16. #14 OR # 15
17. #13 and # 16
18. Practice Guideline [ptyp]
19. Clinical Trial [ptyp]
20. Meta-Analysis [ptyp]
21. Randomized Controlled Trial [ptyp]
22. Comparative Study [ptyp]
23. Review [ptyp]
24. Consensus Development Conference [ptyp]
25. Controlled Clinical Trial [ptyp]
26. Guideline [ptyp]
27. #18 OR # 19 OR #20 OR # 21 OR #22 OR # 23 OR #24 OR # 25 OR # 26
28. #17 AND #27
29. adult"[MeSH Terms]
30. #28 AND #29
31. - # 1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND #10 AND #12 AND (#12 OR #13) AND (#16) AND (18 OR # 19 OR #20 OR # 21 OR #22 OR # 23 OR #24 OR # 25 OR # 26) AND (#29)

### Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron 2 documentos, de los cuales se utilizaron 1 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	1	1
2	TripDatabase	1	0
3	NICE	0	
4	SingaporeMoh Guidelines	0	
5	AHRQ	0	
6	SIGN	0	
<b>Totales</b>		<b>2</b>	<b>1</b>

### Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de Sjogren's Syndrome. Se obtuvieron 2 RS, las cuales proporcionaron información relevante para la elaboración de la guía

## 5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

### Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *"la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales"* (Evidence-Based Medicine WorkingGroup 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006) .

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

### LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la Aa la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
<b>Ia.</b> Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	<b>A.</b> Directamente basada en evidencia categoría I
<b>Ib.</b> Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
<b>IIa.</b> Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	<b>B.</b> Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
<b>IIb.</b> Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
<b>III.</b> Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	<b>C.</b> Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
<b>IV.</b> Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	<b>D.</b> Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

Grupo de Trabajo en Síndrome de Sjögren. Guías de Práctica Clínica. Sociedad Española de Medicina Interna. Síndrome de Sjögren. Guía de Tratamiento 2009

Sistema de Clasificación

Nivel de evidencia científico	Calidad de la evidencia	Tipo de estudios que avalan la evidencia	Otras características
<b>A</b>	<b>Alta</b>	<b>Estudios controlados aleatorizados (ECA)</b>	<b>Sin limitaciones metodológicas</b>
<b>B</b>	<b>Moderada</b>	<b>Estudios controlados aleatorizados</b>	<b>Limitaciones significativas:</b> - resultados inconsistentes - debilidades metodológicas - indirecto o impreciso
<b>C</b>	<b>Baja</b>	<b>Estudios no controlados (prospectivos, casos-controles, descriptivos)</b>	
<b>D</b>	<b>Muy baja</b>	<b>Descripción de casos, opinión consensuada de grupos de expertos</b>	

Grado de Recomendación	Utilización	Beneficios	Riesgos
1	Recomendada	Demostrado por diferencias significativas en ECA	
2	Recomendación posible	Respuesta beneficiosa en más del 50% de pacientes incluidos en los estudios	
3	Recomendación excepcional	Respuesta beneficiosa en el 25 - 50% de pacientes incluidos en los estudios	Exceso de efectos adversos (> a un tercio de los casos)
4	No recomendada	Sin diferencias significativas en los ECA Respuesta en < 25% de los pacientes	Efectos adversos graves

### American Academy of Ophthalmology, 2008

Sistema de Clasificación de la evidencia

Nivel de Evidencia	
Nivel I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado, bien diseñado,. Se incluye meta-análisis de ensayos clínicos controlados
Nivel II	Evidencia obtenida de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ensayos clínicos controlados bien diseñados sin aleatorización</li> <li>- Estudios analíticos de cohorte o casos y controlados bien diseñados preferiblemente multicéntricos</li> <li>- Estudios transversales con o sin intervención</li> </ul>
Nivel III	Evidencia obtenida de. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios descriptivos</li> <li>- Reporte de casos</li> <li>- Comité de expertos/organizaciones</li> </ul>
Grado de recomendación	
A	Muy importante
B, defined as moderately important:	Moderadamente importante
C	Relevante pero no crítica

**Fuente:** American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Dry Eye Syndrome September 2008

### 5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

**CUADRO 1. CRITERIOS DE SÍNDROME DE SJÖGREN DEL GRUPO DE CONSENSO AMERICANO-EUROPEO**

<b>Diagnóstico de síndrome de Sjogren con 4 o más de los siguientes criterios:</b>
1. Síntomas oculares, al menos una respuesta positiva de estas preguntas: a) ¿Ha presentado ojo seco a diario durante más de tres meses? b) ¿Tiene sensación de arenilla ocular de forma repetida? c) ¿Utiliza lagrimas artificiales 3 o más veces al día?
2. Síntomas orales, al menos una respuesta positiva de estas preguntas: a) ¿Ha sentido la boca seca a diario durante más de 3 meses? b) ¿Se le han hinchado las parótidas siendo adulto? c) ¿Necesita beber agua para tragar los alimentos secos
3. Signos oculares positividad de al menos uno de los siguientes tests: a) Prueba de Schimer menos de 5mm de humedad en 5 min. b) Prueba Rosa de Bengala con cuatro o más puntos en la escala de Van Bijsterveld.
4. Hallazgos histopatológicos: en la biopsia de glándula salival menor la presencia de uno o más focos (más de 50 linfocitos) / 4mm <sup>2</sup> de tejido glandular.
5. Afección objetiva de glándulas salivales con uno de los siguientes tests: a) Flujo salival sin estimulación menor a 1.5 ml en 15 min. b) Sialografía parotídea con alteraciones difusas (puntuales, cavitarias o patrón destructivo) sin evidencia de destrucción de los ductos mayores. c) Gammagrafía parotídea con retraso en la captación, concentración reducida o excreción del trazador
6. Auto anticuerpos: positividad de anti-Ro(SSA) o anti-La(SSB) o ambos.

FUENTE: VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, ET AL. CLASSIFICATION CRITERIA FOR SJÖGREN'S SYNDROME: A REVISED VERSION OF THE EUROPEAN CRITERIA PROPOSED BY THE AMERICAN-EUROPEAN CONSENSUS GROUP. ANN RHEUM DIS. 2002;61:554-558.

**CUADRO II. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE OJO SECO Y BOCA SECA**

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

**Causas de boca seca**

Diabetes  
 Hiperlipidemia  
 Traumatismo, cirugía de cabeza o cuello  
 Ausencia o malformación glandular  
 Radiaciones de cabeza y cuello  
 Hepatitis c  
 VIH  
 Fármacos (diuréticos, anticolinérgicos, sedantes hipnóticos, narcóticos, fenotiacinas, antihistamínicos, efedrina, adrenalina, amfetamina, incluyendo tratamientos para Parkinson y Alzheimer, depresión, rinitis alérgica e incontinencia)  
 Obstrucción nasal  
 Enfermedades granulomatosas (Sarcoidosis, tuberculosa y lepra)

FUENTE: FOX RI. SJÖGREN'S SYNDROME. LANCET. 2005;366:321-331

**CUADRO III. MANIFESTACIONES EXTRA GLANDULARES DE SÍNDROME DE SÍNDROME DE SJÖGREN**

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

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

**CUADRO IV. SÍNDROME DE SJÖGREN ASOCIADO A OTRAS ENFERMEDADES**

1. SS asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas

- Lupus eritematoso sistémico\*
- Artritis reumatoide\*
- Esclerosis sistémica\*
- Enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Miopatías inflamatorias
- Enfermedad de Still del adulto
- Sarcoidosis

2. SS asociado a enfermedades autoinmunes organoespecíficas.

- Tiroiditis autoinmune\*
- Cirrosis biliar primaria\*
- Hepatitis autoinmune
- Diabetes mellitus
- Pancreatitis autoinmune
- Enfermedad celiaca
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Colangitis esclerosante
- Miastenia grave.

3. SS asociado a infecciones víricas crónicas

- Infección por el virus de la hepatitis C\*
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- Infección por el HTLV-I.

NOTA: \*ASOCIACIONES SUPERIORES AL 10% DE PACIENTES

**CUADRO V. ENFERMEDADES SIMULADORAS DE SS (OTRAS CAUSAS DE INFILTRACIÓN DE LAS GLÁNDULAS EXOCRINAS)**

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

**CUADRO VI. ESCALAS DE CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA PARA EVALUAR LAS GLÁNDULAS SALIVALES MENORES**

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

**NOTA: UN FOCO CORRESPONDE A 50 CÉLULAS MONONUCLEARES ,PRINCIPALMENTE LINFOCITOS**

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

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

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

**CUADRO VII. CLASIFICACIÓN SIALOGRÁFICA DE RUBIN AND HOLT**

<b>CLASIFICACIÓN</b>	<b>HALLAZGOS SIALOGRÁFICOS</b>
<b>Estadio 0 (normal)</b>	<b>Sin colección del medio de contraste</b>
<b>Estadio 1</b>	<b>Colección del medio de contraste ≤ 1 mm. de diámetro</b>
<b>Estadio 2 (globular)</b>	<b>Colección del medio de contraste 1-2 mm. de diámetro</b>
<b>Estadio 3 (cavitario)</b>	<b>Colección del medio de contraste ≥ 2 mm. de diámetro</b>
<b>Estadio 4 (destrutivo)</b>	<b>Destrucción completa del parénquima de la glándula</b>

FUENTE: RUBIN P, HOLT FF. SECRETARY SIALOGRAPHY IN DISEASE OF MAJOR SALIVARY GLANDS. AJR AM J ROENTGENOL 1957;77:575-598

**CUADRO VIII. SIGNOS DE SOSPECHA DE APARICIÓN DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO EN PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN**

**Cambios clínicos**

Alteraciones del estado general

Aparición de fiebre

Aparición o aumento de adenopatías o esplenomegalias

Aumento de tumefacción parotídea

**Cambios analíticos**

Negativización de los anticuerpos o del factor reumatoide

Disminución de IgM o de inmunoglobulinas

Aparición de bandas monoclonar

Aumento de la microglobulina b<sub>2</sub>

crioglobulinas

FUENTE: SORLI J DOMÉNECH I, ZURIÁN V, ET AL. SÍNDROME DE SJÖGREN. ATEN PRIMARIA 2009;41:417-419

## 5.4 MEDICAMENTOS

**CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
4408	Diclofenaco	Oftálmica  Adultos: hasta 5 gotas durante 3 horas antes de la cirugía, posteriormente una gota 3 a 5 veces al día durante el postoperatorio.  Niños: no se recomienda.	SOLUCIÓN OFTÁLMICA  Cada ml contiene: Diclofenaco sódico 1.0 mg  Envase con gotero integral con 5 ó 15 ml	6 meses	Queratitis, ardor, visión borrosa, prurito, eritema, fotosensibilidad	Con antiinflamatorios no esteroideos se incrementan los efectos farmacológicos.	Hipersensibilidad a inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. No utilizar lentes de contacto durante el tratamiento
4507	Deflazacort	Oral. Adultos: 6 a 90 mg al día, de acuerdo al proceso inflamatorio. Después de obtener el efecto terapéutico deseado, disminuir la dosis gradualmente.	TABLETA. Cada tableta contiene: Deflazacort 30 mg. Envase con 10 tabletas	6 meses	Trastornos gastrointestinales sistémicos, trastornos metabólicos y nutricionales, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos psiquiátricos, trastornos de la piel.		Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que están recibiendo inmunizaciones virales vivas.
4505	deflazacort	Oral. Adultos: 6 a 90 mg al día, de acuerdo al proceso	TABLETA. Cada tableta contiene: Deflazacort 6	6 meses	Trastornos gastrointestinales sistémicos,		Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que están

ABORDAJE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

		inflamatorio. Después de obtener el efecto terapéutico deseado, disminuir la dosis gradualmente.	mg. Envase con 20 tabletas		trastornos metabólicos y nutricionales, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos psiquiátricos, trastornos de la piel		recibiendo inmunizaciones virales vivas.
2176	Dexametasona.	SOLUCIÓN OFTÁLMICA  Cada 100 ml contienen: Fosfato de dexametasona  Envase con frasco gotero con 5 ml.	Envase con gotero integral con 10 ml	6 MESES	Aumento de la presión intraocular, adelgazamiento corneal, trastornos en la cicatrización, susceptibilidad a infecciones, ulceración corneal.		No usar en herpes simple, en casos de varicela o infecciones agudas purulentas. No debe usarse en forma prolongada
2179	Felurometalona	Oftálmica.  Adultos y niños: Una o dos gotas cada hora los dos primeros días con ajuste necesario según cada caso.	SOLUCIÓN OFTÁLMICA  Cada 100 ml contienen: Flurometalona 100mg. Envase con gotero integral con 5 ml	6 meses	Aumento de la presión intraocular, adelgazamiento corneal, trastornos en la cicatrización, susceptibilidad a infecciones, ulceración corneal	Ninguna de importancia	No usar en herpes simple, en casos de varicela o infecciones agudas purulentas. No debe usarse en forma prolongada
2893	Hipromelosa	Oftálmica. Adultos y niños: 1 ó 2 gotas de la solución al 0.5 % , que pueden repetirse a juicio del médico especialista.	SOLUCION OFTALMICA AL 2%. Cada mililitro contiene: 28Hipromelosa 20 mg. Envase con gotero integral con 15 ml.	6 MESES	Visión borrosa transitoria, irritación leve, edema, hiperemia.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad a la hidromelosa.
2814	Hipromelosa	Oftálmica. Adultos y niños: 1 ó 2 gotas, que pueden repetirse a juicio del médico	SOLUCION OFTALMICA AL 0.5%. Cada mililitro contiene: Hipromelosa 5	6 meses	Irritación ocular, visión borrosa transitoria, edema.	Ninguna de importancia clínica.	Hipersensibilidad a la hidromelosa

ABORDAJE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

		especialista.	mg. Envase con gotero integral con 1.5 ml.				
473	Prednisona	<p>Oral.</p> <p>Adultos: De 5 a 60 mg/día, dosis única o cada 8 horas. La dosis de sostén se establece de acuerdo a la respuesta terapéutica; y posteriormente se disminuye gradualmente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. Dosis máxima: 250 mg/día.</p>	<p>TABLETAS</p> <p>Cada tableta contiene: Prednisona 50mg</p> <p>Envase con 20 tabletas.</p>	6 meses	<p>Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso en el crecimiento</p>	<p>Con digitálicos aumenta el riesgo de arritmias cardíacas e intoxicación digitálica, aumenta la biotransformación de isoniacida. Aumenta la hipopotasemia con diuréticos tiazídicos, furosemide y anfotericina B. La rifampicina, fenitoína y fenobarbital aumentan su biotransformación hepática. Con estrógenos disminuye su biotransformación. Con antiácidos disminuye su absorción intestinal</p>	<p>Tuberculosis, diabetes mellitus, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva, insuficiencia hepática y renal, inmunodeprimidos</p>
472	Prednisona	<p>Niños: De 0.5 a 2 mg/kg/día ó 25 a 60 mg/m<sup>2</sup> administrar cada 6 a 12 horas.</p> <p>Dosis máxima asma: 40 mg/día y síndrome nefrótico 80 mg/día,</p>	<p>TABLETAS</p> <p>Cada tableta contiene: Prednisona</p> <p>Envase con 20 tabletas.</p>	6 meses	<p>Catarata subcapsular posterior, hipoplasia suprarrenal, síndrome de Cushing, obesidad, osteoporosis, gastritis, superinfecciones, glaucoma, coma hiperosmolar, hiperglucemia, catabolismo muscular, cicatrización retardada, retraso</p>	<p>Aumenta los efectos adversos de digitálicos. Aumenta la hipopotasemia con diuréticos tiazídicos, furosemide, y anfotericina B. Con anticonvulsivantes aumenta su biotransformación hepática y con estrógenos disminuye. Con antiácidos disminuye su</p>	<p>Tuberculosis activa, diabetes mellitus, infección sistémica, úlcera péptica, crisis hipertensiva, insuficiencia hepática y renal</p>

ABORDAJE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

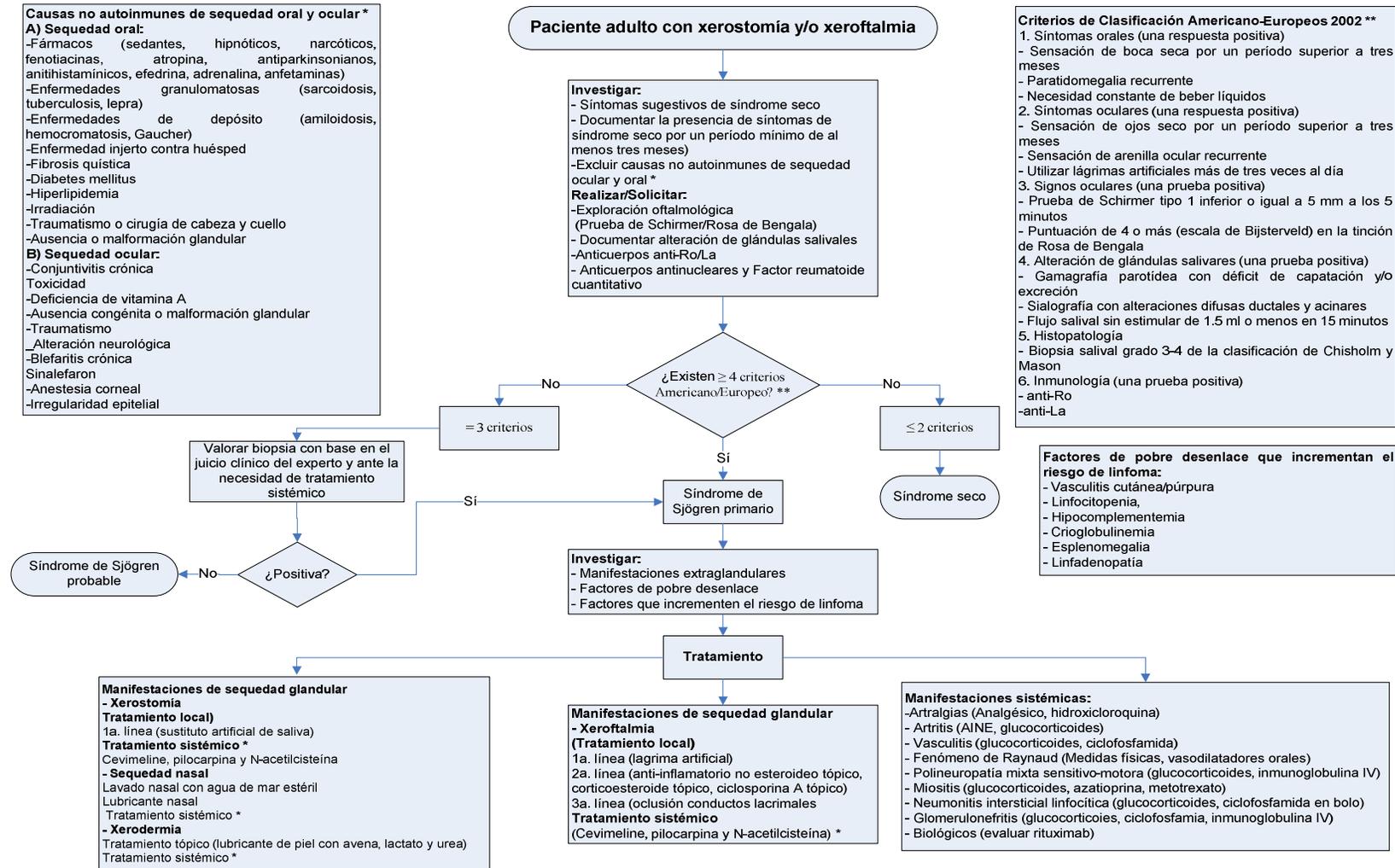
					en el crecimiento	absorción intestinal	
2841	Prednisolona	Oftálmica Adultos y niños: Una a dos gotas de cuatro seis veces al día.	SOLUCIÓN OFTÁLMICA  Cada ml contiene: Fosfato sódico de prednisolona equivalente a  5 mg de prednisolona  Envase con gotero integral con 5 ml	6 meses	Aumento de la presión ocular, adelgazamiento de la córnea, favorece las infecciones por virus u hongos en uso prolongado	Ninguna de importancia	No debe usarse por más de 7 días en forma continua, requiere la vigilancia y estricto control médico, la tensión ocular debe ser explorada periódicamente durante el uso del medicamento, infecciones del ojo
909	Lanolina y aceite mineral	Adultos y niños: Aplicar aproximadamente un cm del ungüento en la parte interna del párpado inferior por las noches.	UNGÜENTO OFTÁLMICO  Cada 100 g contiene: Lanolina  3.0 g. Aceite mineral  3.0 g.  Envase con 4 g.	6 meses	Ninguno de importancia.	Ninguna de importancia	Hipersensibilidad a los componentes
2851	Pilocarpina	Oftálmica. Adultos y niños: 1 ó 2 gotas, 2 a 4 veces al día.	SOLUCIÓN OFTÁLMICA AL 2%  Cada ml contiene: Clorhidrato de pilocarpina  Envase con gotero integral con 15 ml.	6 meses	Producción de miosis. Hipotensión ocular. Glaucoma primario o secundario de ángulo cerrado o de ángulo abierto.	.	Hipersensibilidad, procesos inflamatorios del segmento anterior, iritis aguda. Precaución en pacientes con asma bronquial e hipertensión
2852	Pilocarpina	SOLUCIÓN OFTÁLMICA AL 4%	SOLUCIÓN OFTÁLMICA AL 4%	6 meses	Producción de miosis. Hipotensión ocular.		Hipersensibilidad, procesos inflamatorios del segmento anterior, iritis aguda. Precaución en pacientes con asma bronquial

ABORDAJE DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

		Cada ml contiene: Clorhidrato de pilocarpina  Envase con gotero integral con 15 ml.	Cada ml contiene: Clorhidrato de pilocarpina  Envase con gotero integral con 15 ml.		Glaucoma primario o secundario de ángulo cerrado o de ángulo abierto.		e hipertensión
5445	Rituximab	Intravenosa (infusión). Adultos: 375 mg / m2 de superficie corporal / día, cada 7 días	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ámpula contiene: Rituximab 500 mg. Envase con un frasco ámpula con 50 ml, ó envase con dos frascos ámpula con 50 ml cada uno.	6 MESES	Vértigo, sensación de hinchazón en lengua y garganta, fiebre, escalofrío, rubicundez de cara, cefalea, prurito, náusea, vómito, respiración dificultosa, rash dérmico, fatigabilidad.		Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas.
5433	Rituximab	Intravenosa. Adultos: 375 mg / m2 de superficie corporal / día, cada 7 días.	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ámpula contiene: Rituximab 100 mg. Envase con un frasco ámpula con 10 ml.	6 MESES	Vértigo, sensación de hinchazón en lengua y garganta, fiebre, escalofrío, rubicundez de cara, cefalea, prurito, náusea, vómito, respiración dificultosa, rash dérmico, fatigabilidad.		Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de la fórmula o a las proteínas murinas.

5.5 ALGORITMOS

ALGORITMO 1. ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN



## 6. GLOSARIO.

**Síndrome de Sjögren primario:** enfermedad autoinmune aislada

**Síndrome de Sjögren secundario:** asociación del síndrome de Sjögren con otra enfermedad autoinmune

**Polineuropatía mixta sensitivo-motora:** tipo de neuropatía periférica, cuya distribución característica es distal y simétrica, generalmente con predominio de la afectación sensitiva, en forma de parestesias dolorosas y disestesias, o leve hipoestesia en guante o calcetín. Suele predominar en extremidades pélvicas, es generalmente leve, no discapacitante y de tipo axonal, producida por isquemia secundaria a vasculitis en los vasa nervorum

**Mononeuritis múltiple:** neuropatía que afecta simultánea o secuencialmente a los troncos nerviosos individuales no contiguos de forma multifocal o aleatoria. Es de tipo axonal y está causada por isquemia secundaria a vasculitis de los vasa nervorum

**Neuronopatía sensitiva atáxica:** neuropatía causada por infiltración ganglionar linfocitaria de la raíz dorsal. No se asocia a vasculitis sistémica y no suele responder al tratamiento con esteroides. La mayoría de las veces es de comienzo insidioso y de lenta evolución. Consiste en la pérdida de la función sensitiva, fundamentalmente profunda (propioceptiva y vibratoria), suele iniciarse en las extremidades torácicas de forma asimétrica y con progresiva afectación de las pélvicas

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Dry Eye Syndrome September 2008
2. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mabruci M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye* 2005;19:535-539
3. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136:593-602
4. Baimpa E, Dahabreh I, Voulgarelis M, et al. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren Syndrome. Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine* 2009;88:284-293
5. Bernauer W, Thiel MA, Langenauer UM, Rentsch KM. Phosphate concentration in artificial tears. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1010-1014
6. Bournia V, Diamanti K, Vlachoyiannopoulos P, et al. Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R47
7. Bowman S, Ibrahim G, Holmes G, et al. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjögren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol* 2004;33:39-43
8. Brito Zerón P, Soria N, Muñoz S, et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:389-395
9. Brito Zerón P, Ramos Casals M. Evolución y pronóstico del paciente con síndrome de Sjögren primario. *Med Clin* 2008;130:109-115
10. Brito-Zeron P, Ramos Cassals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology* 2007;46:1359-62
11. Bruix A, Adán A, Casaroli-Marano RP. Efficacy of sodium carboxymethylcellulose in the treatment of dry eye syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81:85-92
12. Burgess PI, Koay P, Clark P. Smartplug versus silicone punctal plug therapy for dry eye. A prospective randomized trial. *Cornea* 2008;27:291-394
13. Cankaya H, Alpöz E, Karabulut G, et al. Effects of hydroxychloroquine on salivary flow rates and oral complaints of Sjögren patients: a prospective sample study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010 ;110:62-67
14. Caporali R, Bonacci E, Epis O, et al. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum* 2008;59:714-720
15. Cervera R, Font J, Ramos-Casals M, et al. Primary Sjögren's síndrome in men: clinical and immunological characteristics. *Lupus* 2000;9:61-64
16. Chai J, Logigian E. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Neurol* 2010;23:509-513
17. Chisholm D, Waterhouse J, Mason D. Lymphocytic sialadenitis in the major and minor glands: A correlations in post mortem subjects. *J Clin Pathol* 1970; 23:690-696

18. Corominas H, Figuls R, Riera M. Síndrome de Sjögren. *Reumatol Clin* 2008;4:22-27
19. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003 ;49:585-593
20. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56:521-525
21. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1541-1544
22. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000;59:709-712
23. Dawson LJ, Caulfield VL, Stanbury JB, et al. Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. *Rheumatology* 2005;44:449-455
24. Debbasch C, Bruneau de la Salle S, Brignole F, et al. Cytoprotective effects of hyaluronic acid and carbomer 934P in ocular surface epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3409-3415
25. Delalande S, de Seze J, Fauchais A, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren Syndrome. A study of 82 patients. *Medicine* 2004;83:280-291
26. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum* 2007;57:310-317
27. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, et al. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis* 1986;45:732-735
28. Ervin AM, Wojciechowski R, Schein O. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD006775
29. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1293-1300
30. Fox R. Sjögren's síndrome. *Lancet* 2005;366:321-331
31. Fox P, Bowman S, Segal B, et al. Oral involvement in primary Sjögren syndrome. *J Am Dent Assoc* 2008;139:1592-1601
32. Gannot G, Lancaster HE, Fox PC. Clinical course of primary Sjögren's syndrome: salivary, oral, and serologic aspects. *J Rheumatol* 2000;27:1905-1909
33. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002;29:726-730
34. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002;81:270-280
35. Greenspan J, Daniels T, Talal N, et al. The histopathology of Sjögren's Syndrome in labial biopsies. *Oral Surg* 1974;37:217-229
36. Grupo de Trabajo en Síndrome de Sjögren. Guías de Práctica Clínica. Sociedad Española de Medicina Interna. Síndrome de Sjögren. Guía de Diagnóstico 2009
37. Grupo de Trabajo en Síndrome de Sjögren. Guías de Práctica Clínica. Sociedad Española de Medicina Interna. Síndrome de Sjögren. Guía de Tratamiento 2009

38. Grupo de Trabajo en Síndrome de Sjögren. Guías de Práctica Clínica. Sociedad Española de Medicina Interna. Síndrome de Sjögren. Guía de seguimiento 2009
39. Günel SE, Yilmaz S, Karalezli A, Aktaş A. Quantitative and visual evaluation of salivary and thyroid glands in patients with primary Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy: relationship with clinicopathological features of salivary, lacrimal and thyroid glands. *Nucl Med Commun* 2010;31:666-672
40. Harboe E, Tjensvoll A, Maroni S, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1541-1546
41. Haugen A, Peen E, Hultén B, et al. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scan J Rheumatol* 2008;37:30-34
42. Henriksen AM, Nossent HC. Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during the evaluation of sicca symptoms. *Clin Rheumatol* 2007;26:1837-1841
43. Hermann GA, Vivino FB, Shnier D, et al. Diagnostic accuracy of salivary scintigraphic indices in xerostomic populations. *Clin Nucl Med* 1999;24:167-172
44. Horvath I, Szodoray P, Zeher M. Primary Sjögren's syndrome in men: clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1479-1483
45. Ioannidis J, Vassiliou V, Moutsopoulos H. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-747
46. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón Mdel P, et al. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26:1601-1606
47. Kalk WW, Vissink A, Spijkervet FK, et al. Parotid sialography for diagnosing Sjögren syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:131-137
48. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-892
49. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1275-1284
50. Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009;147:206-213
51. Kruize AA, Hené RJ, van der Heide A, et al. Long-term followup of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297-303
52. Kruszka P, O'brian R. Diagnosis and management of Sjögren Syndrome. *Am Fam Physicians* 2009;79:465-470
53. Leung KC, McMillan AS, Wong MC, et al. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Rheumatol* 2008;27:429-436
54. Lindvall AM, Jonsson R. The salivary gland component of Sjögren's syndrome: an evaluation of diagnostic methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:32-42
55. Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev* 2005;4:276-281

56. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Quality of life in patients with Sjögren's syndrome and sicca complex. *J Oral Rehabil* 2008;35:875-881
57. Manoussakis M, Tzioufas A, Pange P, et al. Serologic profiles in subgroups of patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61:89-92
58. Manthorpe R, Asmussen K, Oxholm P. Primary Sjögren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24:8-11
59. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004 ;50:1270-1276
60. Markusse HM, Pillay M, Breedveld FC. The diagnostic value of salivary gland scintigraphy in patients suspected of primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:231-235
61. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:960-968
62. Nishiyama S, Miyawaki S, Yoshinaga Y. A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:2470-2474
63. Obinata K, Sato T, Ohmori K, et al. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010 ;109:129-134
64. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:6-17
65. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol* 2004;10:169-177
66. Parke A. Pulmonary manifestations of Primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:907-920
67. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus* 2010;19:941-948
68. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002 ;46:748-754
69. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, ET AL. A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. *Am J Ophthalmol* 2004;138:444-457
70. Pijpe J, Kalk W, van der Wal E, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology* 2007;46:335-341
71. Pijpe J, Kalk WW, Bootsma H, et al. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:107-112
72. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740-2750
73. Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60:3251-3256

74. Pillemer S, Matteson E, Jacobsson L, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in Residents of Olmsted Country, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001;76:593-599
75. Pillemer SR, Leakan RA, Sankar V, et al. Prominent adverse effects of thalidomide in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;51:505-506
76. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:896-899
77. Ramos Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren in Spain. Clinical and Immunologic Expression in 1010 patients. *Medicine* 2008;87:210-219
78. Ramos-Casals M, Anaya J, García Carrasco M, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren síndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine* 2004;83:96-106
79. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Gaya J, et al. Thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. Study in a series of 160 patients. *Medicine* 2000; 79:103-108
80. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2005;44:89-94
81. Ramos M, Cervera R, García-Carrasco M, et al. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunologic study of 80 patients. *Med Clin* 1997;108:652-657
82. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA* 2010;304:452-460
83. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64:347-354
84. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Emerging biological therapies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2007;46:1389-1396
85. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea* 2007;26:805-809
86. Roguedas A, Misery L, Sassolas B, et al. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:632-636
87. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology* 2008;47:1244-1249
88. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000;107:631-639
89. Salliot C, Gottenberg J, Bengoufa D, et al. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol* 2007;34:2253-2258
90. Sánchez-Guerrero J, Pérez-Dosal MR, Cárdenas-Velázquez F, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology* 2005 ;44:235-240
91. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240-2245
92. Seror R, Sordet C, Guillevin L, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007 ;66:351-357

93. Simmons PA, Vehige JG. Clinical performance of a mid-viscosity artificial tear for dry eye treatment. *Cornea* 2007;26:294-302
94. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304
95. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:555-558
96. Sorli J Doménech I, Zurián V, et al. Síndrome de Sjögren. *Aten Primaria* 2009;41:417-419
97. Stewart CM, Berg KM, Cha S, Reeves WH. Salivary dysfunction and quality of life in Sjögren syndrome: a critical oral-systemic connection. *J Am Dent Assoc* 2008;139:291-299
98. Tarpley T, Anderson L, White C. Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg* 1974;37:64-74
99. Teppo H, Revonta M. A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26:1099-1103
100. Ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of Systemic Autoantibodies to the Number of Extraglandular Manifestations in Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Analysis of 65 Patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum* 2010 Sep 21. [Epub ahead of print]
101. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803
102. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson L. Mortality and causes of death in primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:1262-1269
103. Thomas E, Hay E, Hajeer A, et al. Sjögren's syndrome: a community-based study of the prevalence AND IMPACT. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069-1076
104. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58:253-256
105. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-772
106. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1026-1032
107. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:1-15
108. Vassiliou VA, Moysakis I, Boki KA, Moutsopoulos HM. Is the heart affected in primary Sjögren's syndrome? An echocardiographic study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:109-112
109. Vinagre F, Santos M, Prata A, et al. Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: The role of salivary gland scintigraphy. *Autoimmunity Rev* 2009;8:672-676
110. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. . Classification criteria for Sjögren's síndrome: a revised versión of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558
111. Vitali C, Moutsopoulos H, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome: sensivity and specificity of test for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637-647

112. Vitali C, Tavoni A, Simi U, et al. Parotid sialography and minor salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. A comparative study of 84 patients. *J Rheumatol* 1988;15:262-267
113. Vivino FB, Hermann GA. Role of nuclear scintigraphy in the characterization and management of the salivary component of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:973-986
114. Wang IJ, Lin IC, Hou YC, Hu FR. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oil-based artificial tear formulations. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:151-159
115. Willeke P, Schlüter B, Becker H, et al. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther* 2007;9(6):R115
116. Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, et al. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc* 2006 ;105:796-803
117. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, et al. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol* 2004;31:96-101
118. Zazzetti F, Rivero M, Duarte D, et al. Frecuencia de manifestaciones sistémicas en pacientes con síndrome de Sjögren primario en Argentina. *Reumatol Clin* 2010;6:299-302

## 8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social, las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía, asistiera al curso-taller de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines.

### Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Martha Alicia Carmona Caudillo	Secretaría División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. Abraham Ruiz López	Edición División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE Comisionado UMAE HG CMNR

## 9. COMITÉ ACADÉMICO.

### Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Juan Bernardo Bruce Diamond Hernández	Comisionado a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador