



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament d'Estomatologia

ESTUDIO DE LA SIALOMETRÍA EN UN GRUPO DE 103 PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN Y SU RELACIÓN CON LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ESTABLECIDOS EN ESTA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Tesis Doctoral

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ODONTOLOGÍA

Presentada por: Carlos Alvariño Martín

Directores: Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián

Dra. Leticia Bagán Debón

ABRIL 2021



El Prof. José Vicente Bagán Sebastián, Catedrático de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universitat de València y Jefe del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia.

La Dra. Leticia Bagán Debón, Profesor Ayudante de Doctor del Departamento de Estomatología de la Universitat de València.

CERTIFICAN

Que la presente tesis doctoral original de Carlos Alvariño Martín titulada: Estudio de la sialometría en un grupo de 103 pacientes con Síndrome de Sjögren y su relación con los criterios diagnósticos establecidos en esta enfermedad autoinmune, ha sido realizada bajo nuestra dirección y supervisión, y a nuestro juicio, reúne los requisitos para su lectura y obtención del grado de Doctor en Odontología.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Valencia a 13 de Abril del 2021.

Prof. Dr. José V. Bagán Sebastián

Dra. Leticia Bagán Debón

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
<i>I. DEFINICIÓN</i>	3
<i>III. ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN</i>	7
<i>IV. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN.</i>	17
<i>V. PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN</i>	24
<i>VI. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN.</i>	32
<i>VII. LINFOMAS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN.</i>	59
<i>VIII. PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON SINDROME DE SJÖGREN.</i>	63
<i>IX. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN.</i>	65
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	79
MATERIAL Y MÉTODOS	83
<i>I. SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL ESTUDIO</i>	85
<i>II. MATERIAL Y MÉTODO UTILIZADO PARA EL ESTUDIO</i>	86
<i>III. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	89
RESULTADOS	91
<i>I.. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS CLÍNICOS EN EL GRUPO DE 103 PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN (SS).</i>	93
<i>II. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ENTRE SUJETOS CON SS Y SUJETOS CONTROL.</i>	125
<i>III. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN O INDEPENDENCIA ENTRE LA SIALOMETRÍA ESTIMULADA Y EL RESTO DE VARIABLES CUALITATIVAS DEL GRUPO CON S. SJÖGREN. TABLAS DE CONTINGENCIA</i>	131
<i>IV. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN O INDEPENDENCIA ENTRE LA PRESENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y EL RESTO DE VARIABLES CUALITATIVAS DEL GRUPO CON S. SJÖGREN. TABLAS DE CONTINGENCIA</i>	161
DISCUSIÓN	165
CONCLUSIONES	211
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	215
LISTADO DE TABLAS	259
LISTADO DE FIGURAS	265
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	273
ANEXOS	279
<i>ANEXO I</i>	281
<i>ANEXO II</i>	287
<i>ANEXO III</i>	291

INTRODUCCIÓN

I. DEFINICIÓN.

El Síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía sistémica de naturaleza autoinmune y etiología desconocida, cuyo componente más llamativo es una infiltración por linfocitos T (LT) y B (LB) en las glándulas con función exocrina, fundamentalmente las glándulas salivales y lagrimales.

Estos infiltrados originan una destrucción progresiva de dichas glándulas ocasionando una disminución en su capacidad excretora, dando lugar en estos pacientes a un cuadro clínico conocido como “complejo sicca” o síndrome seco, caracterizado por sensación de boca seca (xerostomía) y ojos secos (xeroftalmia) (1).

Sin embargo hay que señalar que no todos los pacientes afectados de síndrome seco padecen SS, ya que hay otras múltiples causas de disfunción salival y lagrimal (fármacos, deshidratación, depresión, radioterapia...) (1).

Clásicamente, a los pacientes con SS se los ha clasificado en dos grupos en función de si la enfermedad aparece asociada a otras patologías autoinmunes o no. Así cuando el SS aparece en individuos sin ninguna otra enfermedad autoinmune se los califica como pacientes con SS primario (SSp), mientras que a los pacientes diagnosticados de SS que padecen a la vez alguna otra enfermedad autoinmune se les etiqueta como SS secundario (SSs). Se han descrito en la literatura una gran cantidad de enfermedades autoinmunes relacionadas con el SS (Tabla 1) (2–6).

Artritis Reumatoide	Hepatitis crónica activa
Lupus Eritematoso Sistémico	Cirrosis biliar primaria
Esclerodermia	Polimiositis
Amiloidosis	Miastenia gravis
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo	Vasculitis
Poliarteritis nodosa	Pénfigo

Tabla 1: Enfermedades con las que se ha asociado el Síndrome de Sjögren

II. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE SÍNDROME DE SJÖGREN.

A día de hoy, el SS aparece en el listado de enfermedades raras de Orphanet actualizado en 2020 (7). Este recurso utiliza la definición europea de enfermedad rara, tal y como se define en el Reglamento de la Unión Europea sobre medicamentos huérfanos (Reglamento (CE) N.º 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos) siendo una enfermedad que no afecta a más de 1 persona de cada 2.000 en la población europea.

Sin embargo, las cifras en torno a la prevalencia de SS son muy dispares entre unos estudios y otros, desconociéndose actualmente la verdadera prevalencia de la enfermedad (1,8,9).

De acuerdo con un estudio epidemiológico sobre enfermedades autoinmunes publicado en 2008 en USA, el SS representa la 2ª enfermedad autoinmune más frecuente tras la artritis reumatoide (10).

En 2015, Baodong Qin y cols. (11) publicaron una revisión sistemática y metaanálisis que analiza datos tanto de prevalencia como de incidencia de SSp publicados hasta la fecha. Esta revisión recogió un total de 18 estudios elaborados en diferentes poblaciones y mostró que la prevalencia de SSp oscilaba entre 0,01-3,79% de la población (Tabla 2).

Autor	Año	País	Prevalencia SSp	Calidad del estudio
Zhang y cols	1995	China	0,34%	Moderada
Dafni y cols	1997	Grecia	0,59%	Moderada
Thomas y cols.	1998	Reino Unido	3,79%	Moderada
Tomsic y cols	1999	Eslovenia	0,6%	Moderada
Bowman y cols	2004	Reino Unido	0,24%	Moderada
Trontzas y cols	2005	Grecia	0,15%	Moderado
Kabasakal y cols	2006	Turquía	0,72 -1,56%	Moderado
Alamanos y cols.	2006	Grecia	0,09%	Buena
Haugen y cols.	2008	Noruega	0,43-0,97%	Moderada
Birlik y cols.	2009	Turquia	0,2%	Moderada
Anagnostopoulos y cols.	2010	Grecia	0,23%	Moderada
Goransson y cols.	2011	Noruega	0,05%	Buena
Eaton y cols.	2011	Dinamarca	0,05%	Buena
Sardu y cols	2012	Italia	0,35%	Buena
See y cols.	2013	China	0,06%	Buena
Maldini y cols.	2013	Francia	0,01%	Buena
Yu y cols.	2013	China	0,02%	Buena
Valim y cols.	2013	Brasil	0,17%	Moderada

Tabla 2: Estudios de prevalencia de Síndrome de Sjögren Primario.
SSp: Síndrome de Sjögren primario

De entre los 18 estudios, de acuerdo con la metodología empleada para la recogida y selección de casos de SSp, solamente 7 fueron considerados como estudios de alta calidad. Centrándonos exclusivamente en estos estudios, la prevalencia de casos de SSp fue sensiblemente menor, oscilando en cifras en torno al 0,01-0,35% de la población.

La variabilidad existente en la prevalencia entre los distintos estudios, se puede deber a la variabilidad de criterios diagnósticos que como veremos más adelante existen y que siguen los diferentes autores de estos estudios.

En 2017 Maciel y cols. (12) publicaron un trabajo sobre la prevalencia del SSp en una población estadounidense y establecieron una prevalencia del 0,1% de la población, sin embargo señalaron que este porcentaje se basa en criterios diagnósticos no unificados por los profesionales, de forma que si a estos casos de SSp se les aplicaran los criterios diagnósticos establecidos por las principales sociedades de reumatología, solamente se confirmarían el 22% de todos estos casos, obteniéndose entonces unos datos de prevalencia del 0,02% de la población.

Entre todos estos estudios de prevalencia del SS, debemos destacar el estudio epidemiológico transversal multicéntrico que se ha llevado a cabo en España con el objetivo de conocer la prevalencia actual de enfermedades reumatológicas, denominado EPISER 2016 (13), cuyos resultados fueron publicados recientemente. De acuerdo con este estudio, el SS (primario y secundario) afecta a 125.000 personas en nuestro país, es decir el 0,33% de la población, siendo una de las cifras de prevalencia más altas publicadas hasta la fecha. Otro dato interesante que nos muestra este estudio, es que el SS es una enfermedad muy infra-diagnosticada en la población, puesto que el 50% de los individuos incluidos como pacientes con SS, fueron diagnosticados durante y gracias al desarrollo del estudio. Estos datos apoyan la teoría de que el SS podría ser la enfermedad reumatológica más frecuente y las más infra-diagnosticada como consecuencia de la pobreza e inespecificidad de sus manifestaciones clínicas, sobretodo en estadios iniciales (14).

Todo ello podría suponer que el SS deje de considerarse una enfermedad rara, y esto obviamente puede determinar el futuro de la enfermedad en cuanto a medios empleados para su mayor investigación.

También es interesante analizar la frecuencia con la que el SS aparece asociado a otras enfermedades autoinmunes. En este sentido Alani y cols (15) presentan una revisión sistemática y metaanálisis de la literatura sobre la epidemiología del SSs, o también llamado por muchos autores hoy en día poli autoinmunidad asociada al SS (16,17). Estos autores seleccionaron un total de 40 estudios que analizan la prevalencia de SSs entre los años 1983-2015. Dieciocho de los cuales valoran la prevalencia de casos SS en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (AR), obteniéndose cifras muy amplias que oscilaron entre el 3,5% y el 55% de los casos. Por otro lado, los 13 artículos que analizan la prevalencia de Sjögren en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), mostraron cifras entre 5-22% de los casos. Respecto a la prevalencia de SS en pacientes con esclerodermia, seis estudios mostraron las cifras más altas de prevalencia (14-60%) y por último la prevalencia de SS en pacientes con miositis fue del 10-23% de los casos, de acuerdo con tres artículos publicados. Al analizar estadísticamente estos resultados, el metaanálisis muestra que la prevalencia de casos de SSs en personas con AR es del 19,5%, mientras que en los pacientes con LES la prevalencia de SSs fue del 13,96%.

Por otro lado, se ha comprobado que los genes pueden determinar la predisposición al desarrollo del SS. En este sentido es interesante conocer si los familiares de pacientes con SS tienen un riesgo mayor de padecerlo. Recientemente se ha publicado un estudio sobre una cohorte de Taiwan en la que analizaron la frecuencia con la que familiares directos de pacientes con SS, desarrollaban la misma enfermedad. Sus resultados mostraron que los familiares directos de pacientes con SS tenían 12 veces más riesgo de padecer esta exocrinopatía que la población general (18).

El SS afecta a todas las razas y su distribución geográfica es universal. Se da predominantemente en mujeres, con una relación respecto al varón de 9,29 –10,72 según el metaanálisis de Qin y cols (11). La incidencia del SS aumenta con la edad, de hecho la mayoría de casos de SS se dan entre la 4ª y la 6ª década de la vida (1,8,9), aunque también se han descrito casos en edades pediátricas tal y como Virdee y cols (19) recogieron en su revisión sistemática sobre SS infantil. Sus resultados señalaron que la edad media de aparición de la enfermedad en estos pacientes oscilaba entre los 9,5-10,7 años, y con un ratio mujer/hombre de 8:1, si bien debe ser mencionado que en 3 de los 5 artículos que incluyó esta revisión, el diagnóstico de SS no se basaba en ninguno de los criterios propuestos por las principales sociedades reumatológicas, lo cual merma la calidad de sus conclusiones.

Algunos estudios indican que existen dos picos de edad en el diagnóstico de la enfermedad, el primero entre los 20-30 años y el segundo tras la menopausia en torno a los 50 años (20,21).

Si analizamos la edad en relación con el sexo, diferentes trabajos muestran que la incidencia de casos de SS se incrementa con la edad, alcanzándose un pico máximo en las mujeres entre los 55-65 años, mientras que en hombres se produce a partir de los 65 años (22–24).

Con respecto a la incidencia de SS, el comentado metaanálisis de Qin y cols (11), recoge 6 estudios publicados en diferentes poblaciones obteniéndose una media de 6,92 casos por cada 100.000 habitantes. Parece que la media de incidencia de casos en poblaciones asiáticas (9,45 casos /100.000 hab) es mayor a la de poblaciones europeas (4,62 casos /100.000 hab) o norteamericanas (3,90 casos /100.000 hab) (Tabla 3).

Autor	Año	País	Periodo de estudio	Nº casos SS /100.000 habitantes
Pilemer y cols	2001	USA	1976-1992	3,90
Plesinovic Novijan y cols	2004	Eslovenia	2000-2002	3,95
Alemanos y cols.	2006	Grecia	1982-2003	5,30
Weng y cols	2011	China	2005-2007	6
Yu y cols	2013	China	2000-2008	10,60
See y cols	2013	China	2005-2009	11,77

Tabla 3: Estudios de Incidencia de Síndrome de Sjögren Primario.
SSp: Síndrome de Sjögren primario

III. ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

La etiopatogenia del SS a día de hoy continúa siendo difícil de explicar. La hipótesis que parecer tener una mayor aceptación actualmente sugiere que sobre un paciente con una susceptibilidad genética, la acción de diversos factores ambientales pueden desencadenar el origen de la enfermedad.

Por lo tanto en la etiopatogenia interactúan factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

1- Polimorfismos Genéticos.

1.1 - Sistema HLA.

Con respecto a los factores genéticos, en la literatura se han documentado múltiples polimorfismos en determinados locus genéticos que se asocian a pacientes con SS.

Como sabemos el sistema antígeno leucocitario humano (HLA) es un conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del propio sistema inmune. Estas moléculas se encuentran en la superficie celular de casi todas las células corporales y su principal función es la presentación de antígenos a los linfocitos T, permitiendo la activación del sistema inmune adquirido. Por ello alteraciones en los genes que codifican este sistema pueden dar lugar al desarrollo de alteraciones autoinmunes, como podría ser el SS. De hecho, los factores genéticos mejor documentados en la literatura para la susceptibilidad de SSp han sido los haplotipos HLA-DR y HLA-DQ. En 2012 Cruz-Tapias y cols.(25) publicaron un metaanálisis con el objetivo de dilucidar que alelos del sistema HLA se asociaban con mayor riesgo o protección de desarrollar SSp. Para ello recogieron estudios elaborados sobre poblaciones de múltiples países y concluyeron que los alelos HLA-DQA1 * 0501, HLA-DQB1 * 0201 y HLA-DRB1 * 0301 se identificaron como factores de riesgo para SSp, mientras que HLA-DQA1 * 0201, HLA-DQA1 * 0301 y HLA-DQB1 * 0501 fueron posibles factores de protección frente a la enfermedad. Y en los últimos años se han publicado tres grandes estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *Genome-Wide Association Studies*) que destacan la localización de nuevos loci asociados a SS, entre ellos la región 6q21 en HLA (26–28).

1.2- Sistema Inmune Innato (Eje interferón).

Otros polimorfismo genéticos que parece tener relación con el riesgo de SSp son los relacionados con la regulación del sistema inmune innato a través del eje interferón (IFN). De todos ellos destacan los polimorfismos del gen IRF5, que codifica el factor regulador IFN 5, un factor de transcripción fundamental de la vía IFN tipo I, y el gen STAT4 que codifica una proteína implicada en la vía IFN tipo II, tal y como señalan los grandes estudios GWAS (26–28)

Como sabemos los interferones son un grupo de glicoproteínas señalizadoras (pertenecen al grupo de las citoquinas) que se liberan por células hospedadoras como respuesta a diversos patógenos (virus, bacterias, parásitos...), y cuya función es la de activar al resto de sistema inmune para actuar frente a esta amenaza (29). Existen tres familias de IFN: la familia de tipo I IFN (IFN-I) incluye 13 subtipos de IFN- α , IFN- β e IFN- ω , - κ y - ϵ ; la familia de tipo II IFN (IFN-II) tiene un único miembro (IFN- γ) y el tipo III (IFN-III) abarca tres miembros en humanos (IFN- λ 1, - λ 2 y - λ 3) (30).

Se ha publicado un estudio que muestra que las biopsias de glándulas salivales de pacientes con SSp presentan células que secretan IFN. Además, estos investigadores demostraron que la capacidad del suero de pacientes con SSp para inducir la expresión de IFN α era atribuible a la presencia de complejos inmunes que contienen autoanticuerpos, lo que sugiere que la activación de linfocitos B podría impulsar la producción continua de IFN de tipo I. Por lo tanto, parece ser que puede haber una influencia recíproca entre IFN (sistema inmune innato) y linfocitos B (sistema inmune adquirido) en la que IFN estimula la producción de autoanticuerpos por parte de las células B y los autoanticuerpos promueven una mayor expresión de IFN (31).

En definitiva parece claro que determinados polimorfismos genéticos del IFN, incrementan el riesgo de desarrollar SSp, ya que facilitan la hiperactividad de este sistema de defensa innato, pudiendo ser el primer paso en la hiperestimulación del sistema inmune tan característica de los pacientes con SS. Actualmente se sabe que el sistema IFN puede ser activado en los pacientes con SS por estímulos infecciosos, fundamentalmente posibles infecciones víricas de las glándulas salivales, entrando ya en juego los factores ambientales de los que hablaremos más adelante.

1.3- Sistema Inmune Adaptativo (Linfocitos T y B).

La implicación del sistema inmune adaptativo es evidente en las glándulas exocrinas afectadas de pacientes con SSp, donde los hallazgos histopatológicos principales incluyen la infiltración focal periductal de células mononucleares, que consisten principalmente en células T CD4+ y células B (32).

Estos infiltrados periductales se pueden organizar en estructuras linfoides ectópicas (ELEs) con áreas de células B y T. De hecho se ha comprobado que alrededor del 10-40% de los pacientes con SS presentan estas estructuras, que son muy similares a los centros germinales de los órganos linfoides secundarios, los cuales promueven la proliferación de células B con capacidad de síntesis de autoanticuerpos (33,34). Las ELEs se caracterizan por la presencia de gran cantidad de células T/B, la expresión de quimioquinas CXCL13 / CCL19 / CCL21 y la formación de una red de células dendríticas foliculares que soportan la respuesta de estos centros germinales ectópicos (34). Diversos autores han demostrado que estas ELEs contribuyen a la autoinmunidad a través de la diferenciación local de las células plasmáticas autorreactivas. Y también se ha observado que existe una correlación positiva entre la cantidad de estructuras linfoides, la cantidad de autoanticuerpos anti-Ro/La y la existencia de manifestaciones extraglandulares (33–36). Actualmente se conocen 3 factores fundamentales en la neogénesis de las ELEs; las células formadoras de tejido linfoides o también denominados linfocitos T foliculares colaboradores (Tfc), interleuquinas (IL) como la IL-22 y el eje formado por CXCL13-CCR5 (ya que los linfocitos Tfc presentan el receptor CCR5 que es atraído por el ligando CXCL13).

La quimiocina CXCL13 y la citoquina IL-22 son las responsables de la iniciación y mantenimiento de las ELEs, mientras que las Tfc regulan la función de estos centros germinales (34). De hecho se ha podido observar que los niveles de CXCL13 aumentan en el suero y la saliva de pacientes con SSp y están relacionados con el grado de actividad de la enfermedad (37). Del mismo modo se ha podido comprobar que existe una asociación entre CXCL13 y la existencia de ELEs en pacientes con SS (38).

La existencia de estas ELEs en pacientes con SS, los niveles elevados de gammaglobulinas y la presencia de autoanticuerpos evidencian el importante papel de la hiperactividad de las células B en la patogénesis del SSp (6). No obstante, se ha corroborado un predominio de células TCD4+ en los infiltrados periductales de pacientes SSp con lesiones leves (32). Todos estos datos sugieren que la interrelación entre las células T CD4 + y las células B tiene un papel crucial en la patogénesis del SSp (39,40).

1.3.1- Linfocitos TCD4 + (T1c,Tfc,T17c).

Las células T CD4 + activas son el principal subconjunto de células T que infiltra las glándulas salivales y contribuyen a la patogénesis de la enfermedad al liberar citoquinas proinflamatorias y reclutar células B (41).

En la patogénesis del SSp parecen contribuir diferentes estirpes celulares de LT CD4+, destacando principalmente los linfocitos T1 colaboradores (T1c), los linfocitos T foliculares colaboradores (Tfc) o los linfocitos T 17 colaboradores (T17c).

1.3.1.1- Linfocitos T1 colaboradores.

Precisamente debido a ese predominio de LT CD4+ en los infiltrados inflamatorios de las glándulas salivales de pacientes con SS, históricamente se ha atribuido a los linfocitos T1c un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad. Estas células sintetizan fundamentalmente IFN- γ e IL-2. Ya conocemos el papel fundamental del sistema IFN como iniciador en la patogénesis del SS, y con respecto a la IL-2 sabemos que es un regulador esencial de la homeostasis de la respuesta inmune, ya que por un lado garantiza el crecimiento y la función de los linfocitos T reguladores (Treg), que son células encargadas de disminuir la actividad del sistema inmune, pero por otro lado colabora en la proliferación y supervivencia de las células T y B (41)

1.1.3.1.2- Linfocitos T17 colaboradores.

Diferentes estudios publicados, han demostrado que la IL-17, la citoquina característica de las células T17c, está presente en los infiltrados linfocitarios de las glándulas salivales menores de los pacientes con SSp (42,43). La IL-17 también está presente en saliva y lágrimas de pacientes con SSp (44,45), además múltiples estudios experimentales en ratones han mostrado que la disminución o el aumento en la síntesis de IL-17 puede disminuir o agravar la actividad inflamatoria en las glándulas salivales (46,47).

Las células T17c pueden actuar como primera defensa al romperse la barrera epitelial contra los microbios al estimular la producción de péptidos antimicrobianos y quimiocinas para atraer leucocitos (48,49). Inicialmente, la activación y polarización de las células T17c puede ser iniciada por las células dendríticas en los ganglios linfáticos que drenan las glándulas salivales y lagrimales, mientras que en las fases posteriores de la enfermedad esto también puede ocurrir localmente en el tejido glandular inflamado. Las IL-17 y IL-22 (miembro superfamilia IL-10) sintetizadas por las células T17c activadas, se unen a determinados receptores de las células estromales y epiteliales de las glándulas exocrinas ocasionando la liberación de citoquinas

proinflamatorias, incluyendo IL-6 y factor de necrosis tumoral (FNT), promoviendo así la actividad inflamatoria en las propias glándulas (50). La interleuquina-17 promueve la producción de metaloproteinasa de matriz -9 (MMP-9) por las células epiteliales (39,49). Como se ha podido comprobar, la expresión aumentada de MMP-9 en las glándulas salivales se asocia con daño acinar (51).

Otro modelo experimental también ha demostrado que la IL-22 tiene un papel importante en la formación de tejido linfoide ectópico en las glándulas salivales de pacientes con SSp (52).

Además de su efecto proinflamatorio, las células T17c pueden colaborar en otros procesos de autoinmunidad a través de diferentes mecanismos como:

- Promoción del cambio de isotipo en las células B mediante la producción de IL-17 e IL-21 (53,54).
- Regulación de la glucosilación de autoanticuerpos (55,56)
- Colaboración en la formación de tejido linfoide ectópico o estructuras linfoides ectópicas (ELEs) (56–58)

La proliferación de células T17c en las glándulas salivales de pacientes con SSp puede originarse a partir del reclutamiento de células desde la sangre o por diferenciación de células T CD4+ vírgenes (49).

También hay que destacar el papel de otras citoquinas que ayudan a mantener la homeostasis de las células T17c favoreciendo la actividad inflamatoria de las mismas, como son IL-7 (59), IL-15 (60) e IL-23 (61,62).

La principal fuente de producción de IL-17 son las células T17c. No obstante, existen otras células capaces de sintetizar esta interleuquina como son las glándulas exocrinas inflamadas, las células T- $\gamma\delta$, las células NK, las células linfoides innatas, incluidas las células inductoras del tejido linfoide (Tfc), y las células T CD8+ (63,64).

Dos estudios de cohortes recientes han identificado una mayor proporción de linfocitos T17c circulantes en sangre de pacientes con SSp comparado con pacientes control (40,65). Lo relevante de ambos estudios es que todos los pacientes SSp fueron calificados como pacientes con actividad sistémica moderada de acuerdo con la escala elaborada por la *European League Against Rheumatism* (EULAR) denominada ESSDAI (EULAR Sjögren syndrome disease activity index) (66), que desarrollaremos más adelante. Sin embargo este incremento de células T17c no se ha observado en otra cohorte de pacientes SSp con un índice de actividad sistémica ESSDAI bajo (67). Estos hallazgos parecen sugerir que el incremento en la proporción de células T17c se produce solamente cuando el SS se encuentra en fases de actividad moderada o alta (49).

Otro estudio que parece apoyar esta teoría de asociación entre el número de células T17c y la gravedad o la actividad de la enfermedad, es el desarrollado por Reksten y cols. (68), en el que observaron correlación positiva entre los niveles séricos de IL-17 y tanto la presencia de ELEs en las biopsias de glándulas salivales, como con títulos mayores de autoanticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.

Por otra parte, ya se ha visto en otras enfermedades autoinmunes, que existe una alteración en la proporción entre linfocitos T17c y linfocitos T reguladores (69). En esta línea, varios modelos animales experimentales realizados sobre ratones han sugerido que en el SSp puede haber un

desequilibrio entre células T17c y los linfocitos Treg, lo cual podría ser la base del desarrollo de la enfermedad (70–73). Sin embargo, los estudios realizados sobre humanos, han mostrado que los pacientes con SSp tienen niveles aumentados tanto de células T17c como de Treg, lo cual hace sospechar que la funcionalidad de las células Treg puede estar disminuida (40,74,75).

1.1.3.1.3- Linfocitos T foliculares colaboradores.

Las células Tfc son un subconjunto de células T auxiliares de memoria que migran a los folículos de células B (estructuras linfoides ectópicas) gracias, como hemos mencionado anteriormente, a su expresión de CXCR5, el receptor específico para CXCL13 (76).

Tfc interactúa con las células B, en la zona del manto y en el interior de las estructuras linfoides, a través de la molécula co-estimulante inducible de células T (ICOS) y la unión de ICOS-ligando (ICOS-L), y libera una gran cantidad de citoquinas de firma Tfc, es decir, IL-21 que es un factor muy potente para la supervivencia de las células B, así como para la proliferación y la diferenciación de las células plasmáticas (77,78).

Por lo tanto, Tfc tienen un papel fundamental en la regulación del funcionamiento de las ELEs, modulando la respuesta humoral mediada por los linfocitos B. Múltiples trabajos han evidenciado la participación de Tfc en el desarrollo del SS. Así se ha visto como una sobreexpansión de Tfc en pacientes con SSp se asocia con un aumento en la producción de autoanticuerpos por parte de linfocitos B (79,80).

Por otro lado, se ha detectado que los niveles plasmáticos de IL-21 en pacientes con SSp eran mayores que en pacientes con otras enfermedades autoinmunes (AR, LES), y también se observaron niveles elevados de IL-21 en saliva de pacientes con SSp al compararlo con la saliva de pacientes con síndrome seco no SS. Además se detectó una correlación entre los niveles de IL-21 y los títulos de autoanticuerpos (81). También, se ha observado la presencia de un factor de transcripción asociado a células Tfc, denominado BCL6, en las glándulas salivales de pacientes con SSp que presentaban ELEs (82). Y por último, Gong YZ. y cols. mostraron en su estudio, que las células epiteliales de las glándulas salivales son capaces de inducir la diferenciación de células Tfc secretoras de IL-21 (83).

En 2017, se demostró que los pacientes con SSp presentaban tanto en sangre como infiltrando sus glándulas salivales, un subconjunto alternativo de células similares a Tfc que difieren del Tfc tradicional por la expresión de CCR9. Además se comprobó que estas células Tfc CCR9+ de pacientes con SSp, liberaban mayores cantidades de IL-17 e IL-21 que las células Tfc CXCR5+. Ambas estirpes celulares Tfc (CCR5+ y CCR9+) son capaces de inducir la producción de grandes cantidades de inmunoglobulinas (Ig) tipo IgG por parte de las células B, lo cual confirma su relevancia en la hiperactivación de linfocitos B de pacientes con SSp (64).

Algunos autores señalan que en la etiopatogénesis del SS participan también linfocitos T2 colaboradores (T2c), basándose en que se ha encontrado una mayor proporción de este tipo de células en suero y glándulas salivales de paciente con SSp, destacando que este aumento de linfocitos T2c suele asociarse con la presencia de ELEs en sus biopsias glandulares (82,84).

Todo esto parece indicar que los linfocitos T1c y T17c participan en el desarrollo inicial del SSp, mientras que las células Tfc y T2c colaboran en la progresión de la enfermedad (85).

Por otra parte, se ha demostrado la existencia de un subconjunto recientemente descrito de células T CD4+, denominadas células T foliculares-reguladores (Tfreg) (86).

Estas células regulan la función Tfc dentro de las estructuras linfoides ectópicas. De esta forma, Tfreg puede inhibir las respuestas de los centros germinales (ELEs) mediante el control del número de células B autorreactivas (86,87). Paradójicamente, se ha observado que los pacientes con SSp presentan un incremento en sangre de las células Tfreg; sin embargo, se ha comprobado que estas células Tfreg no eran completamente eficientes, ya que podían suprimir la proliferación T, pero carecían de capacidad supresora de células B (88). A pesar de estos datos, actualmente se desconoce si los pacientes con SS presentan un desequilibrio en los niveles de células Tfc y Tfreg y si esto tiene un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (89).

1.3.2- Linfocitos B.

Los pacientes con SSp muestran señales inequívocas de hiperactivación de linfocitos B, como son la hipergammaglobulinemia policlonal en suero, la positividad para autoanticuerpos como factor reumatoide (FR), anticuerpos anti síndrome-Sjögren A (SSA, también conocido como Ro) y anticuerpos anti-síndrome-Sjögren relacionados con el antígeno B (SSB, también conocido como La) (90). Y tal como pasa en la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, los autoanticuerpos específicos para SSp pueden desarrollarse mucho antes de que aparezcan los síntomas, destacando así que las células B tienen un papel clave en la etiopatogenia del SSp (91,92).

Las células B no solo se encuentran aumentadas en suero de pacientes con SSp, sino que también aparecen dentro del órgano diana del SSp, las glándulas salivales, formando en ocasiones, como ya hemos comentado, las ELEs (33). A todo esto debemos añadir el riesgo aumentado de desarrollar linfoma de células B que tienen los pacientes con SSp, del que hablaremos posteriormente.

Estas células B por tanto colaboran en la patogénesis de la enfermedad mediante la síntesis de citoquinas, actuando como células presentadoras de antígenos y sintetizando autoanticuerpos (93).

Con respecto a los polimorfismos genéticos que han demostrado asociación con SSp relacionados con estos linfocitos B, los tres grandes estudios de asociación del genoma completo publicados (GWAS), destacan polimorfismos localizados en el gen BLK (fundamental en la activación del receptor de células B), en CXCR5 (imprescindible en la organización de los ELEs) y en PRDM1 (un importante factor de transcripción en la diferenciación de células plasmáticas) (26–28).

Otros polimorfismos asociados a SSp dilucidados por estos 3 grandes GWAS están relacionados con genes implicados en la activación de Linfocitos T (IL12, KLRG1, SH2D2A y NFAT5) y en el control de la activación del sistema proteico NF-κB (TNIP1 y TNFAIP3) (26).

1.4- Células epiteliales.

Debemos señalar que las células epiteliales de las glándulas salivales no solamente actúan como víctimas de todo este proceso, sino que también colaboran en la etiopatogenia mediante la síntesis de citoquinas.

Por un lado, y como se ha nombrado anteriormente colaboran en la diferenciación de células T_{fc} productoras de IL-21, y por otro también son capaces de incrementar la síntesis de factor activador de células B (BAFF), el cual es una citoquina proinflamatoria, implicada en la proliferación, maduración y supervivencia de células B autorreactivas (93). Este BAFF puede ser sintetizado también por monocitos, macrófagos, linfocitos T y B. Por lo tanto BAFF podría actuar como otro nexo entre la activación del sistema inmune innato y adaptativo (77). Diversos estudios han demostrado niveles elevados de BAFF en suero y glándulas salivales de pacientes con SSp, observándose además una correlación positiva entre niveles elevados de BAFF y niveles altos de anticuerpos anti-SSA, anti-SSB y FR (94,95).

2- Factores Epigenéticos.

Aunque los polimorfismos genéticos han demostrado representar un factor de riesgo importante para el desarrollo del SSp, cada día existe una mayor evidencia de que las alteraciones epigenéticas, incluyendo cambios en la metilación del ADN, modificaciones de histonas y expresión de microARN (miARN), también juegan un papel relevante en la patogénesis de SSp (96).

2.1- Metilación de ADN.

La metilación de ADN es uno de los principales mecanismos epigenéticos capaces de modular la expresión genética mediante la regulación de la accesibilidad transcripcional de las regiones reguladoras de un gen (97). En este sentido se han publicado diversos estudios en los que se evidencia que las alteraciones en la regulación epigenética, en particular la metilación del ADN, están presentes en pacientes con SSp y además limitándose a determinadas poblaciones celulares como los linfocitos y las células epiteliales de las glándulas salivales. Un análisis exhaustivo de la metilación del ADN en células B circulantes (CD19+) y en biopsias de glándulas salivares menores de pacientes con SSp confirmó una marcada hipometilación de genes regulados por IFN, incluyendo los genes MX1, IFI44L y PARP9 (98–100). Además esta hipometilación genética daba lugar a un aumento en la expresión de los genes enumerados anteriormente. Cabe destacar que en las biopsias de glándulas salivales de pacientes con SSp se halló hipometilado el gen 2-5 oligoadenilato sintetasa 2, el cual se trata de un factor antiviral muy importante inducido por IFN. Esto es particularmente relevante, ya que las infecciones virales persistentes y no resueltas se han relacionado frecuentemente con la insurgencia de SSp (101).

Un reciente estudio de metilación del ADN en el genoma completo, ha revelado regiones génicas tanto hipometiladas como hipermetiladas en biopsias de glándulas salivales de pacientes con SSp, incluyendo 57 genes con metilación alterada en su respectivo promotor (102). También se ha podido observar la hipometilación de genes PSMB8 (subunidad proteasómica

Beta 8) y TAP1 (transportador asociado con procesamiento de antígeno tipo 1) relacionados con la presentación de antígenos en las glándulas salivales de pacientes con SSp (102).

De acuerdo con Konsta y cols. (97), las anomalías en la metilación del ADN se observaron con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad activa y positividad en los marcadores de autoanticuerpos

Estudios recientes sobre el estado de metilación del ADN en las células epiteliales de las glándulas salivales demostraron una disminución en la expresión de transcripciones de ARN mensajero (ARNm) que codifican la enzima metilante DNMT1 (ADN metiltransferasa-1) en células epiteliales ductales, lo cual se asoció con el grado de infiltración de células B. Cabe destacar que el autoantígeno SSB/La y la proteína citoesqueleto citoqueratina-19 se vieron afectadas por la actividad de DNMT, vinculando así la metilación del ADN en células epiteliales con la liberación de autoantígenos, la activación de las células B y el deterioro de la función/integridad epitelial (89,103).

2.2- Micro ARN (miARN).

Mientras que la metilación de ADN regula la accesibilidad a la transcripción de un gen, los micro ARN (miARN) regulan la expresión genética a nivel post-transcripcional. Los miARN son pequeñas secuencias de nucleótidos de 22 bases, no codificantes y de una sola cadena, que se unen aproximadamente al 60% de todos los genes. El genoma humano puede codificar más de 2.500 miARN que se han convertido en uno de los reguladores citoplasmáticos clave de la expresión génica principalmente a nivel postranscripcional al dirigirse a la región 3' UTR del ARN mensajero objetivo para la degradación o la represión traduccional. Un solo miARN puede tener cientos de genes diana, y múltiples miARN pueden regular el mismo objetivo (104).

Los miARN desempeñan un papel importante en la tolerancia inmune y la prevención de la autoinmunidad. Se pueden observar patrones de expresión de miARN diferentes en la sangre (105–107) y glándulas salivales (108) de pacientes con SSp. Sin embargo, los resultados de estos estudios deben interpretarse con precaución ya que se basan en el análisis de poblaciones celulares heterogéneas (células mononucleares de sangre periférica o células de glándulas salivales) que pueden diferir en su composición entre pacientes con la enfermedad e individuos sanos.

El miARN-146a representa unos de los miARN que han mostrado un importante papel regulador del SS. De hecho, diversos estudios han demostrado una sobreexpresión de miRNA-146a en las células mononucleares periféricas sanguíneas de pacientes con SS en comparación con pacientes sin la enfermedad (109). Un análisis a gran escala de miARN en sangre de pacientes con SSp, mostró un patrón de expresión diferencial para miARN-146a-5p asociado con IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5), STAT1 (Signal transducers and activators of transcription) e IRAK1 (Interleukin-1 receptor associated Kinase 1) entre células T sanguíneas y células B (110).

También, se ha descubierto que los pacientes con SSp muestran variaciones en la expresión de miARN asociados con vías implicadas en la supervivencia de linfocitos B, incluyendo la vía de señalización PI3K-PKB (fosfatidilinositol-3-quinasas - proteína quinasa B) y el factor activador de células B (110). Concretamente, una expresión aumentada de miARN hsa-mir-30b-5p se

asoció con una disminución en la expresión de ARNm de BAFF, mientras que una inhibición de miARN hsa-mir-30b-5p se tradujo en una expresión aumentada de BAFF.

3- Factores Ambientales.

3.1- Infecciones Víricas.

Con respecto a los factores ambientales que pueden estar implicados en la etiopatogenia del SSp, los que mayor evidencia científica han mostrado son las infecciones víricas. Desde hace mucho tiempo se sospecha que el inicio del desarrollo de la enfermedad pueda estar asociado a infecciones víricas incluyendo el virus de la hepatitis C, el virus linfotrópico T tipo I y los virus Coxsackie (29,93). Sin embargo, el virus que mayor relevancia parece poder tener en el desarrollo del SSp parece ser el virus Epstein-Barr (VEB), tal vez debido al tropismo de este virus herpes humano hacia células B (111) y células epiteliales (112).

Una gran cantidad de estudios han revelado una mayor prevalencia del genoma y de las proteínas del VEB en las glándulas salivales de pacientes con SSp (113).

Este virus puede estimular al sistema inmune a través de diversos mecanismos.

En primer lugar, el RNA codificado por el VEB podría desencadenar la expresión de IFN y la producción de citoquinas a través de los receptores Toll-like (TLR). TLR tiene un papel clave en la activación del sistema inmune innato ya que estos receptores están involucrados en el reconocimiento de moléculas expresadas por patógenos (como VEB) constituyendo una primera línea de defensa contra estos organismos (114).

En segundo lugar, los VEB también pueden promover la producción de BAFF por parte de las células epiteliales del tejido glandular vía TLR (115).

Además, se ha especulado que el VEB podría imitar vías clave en la activación de linfocitos B como la señalización mediante receptor de células B (BCR) (116).

Otra hipótesis defendida por algunos autores es que VEB podría participar en la producción de autoanticuerpos. Así, en un estudio experimental con ratones, se pudo comprobar que la infección por VEB activa las enzimas caspasas, que a su vez promueven la acumulación de α -fodrina, y que la sucesiva reactivación del VEB conduce a la producción de autoanticuerpos anti- α -fodrina (117).

Por último, se sospecha de la existencia de una relación entre VEB y las ELEs de las glándulas salivales, ya que se ha podido comprobar como tanto la infección latente como la reactivación del VEB fueron características específicas de las glándulas salivales de los pacientes con SSp que contienen ELEs, lo que parece indicar que estas estructuras pueden proporcionar un nicho de protección para el VEB (118)

A pesar de todos estos indicios, no se ha podido establecer ninguna relación directa entre la infección viral y esta enfermedad. Quizás porque existen muy diversos estímulos virales que pueden iniciar el desarrollo de SSp, o porque el diagnóstico de la enfermedad no es lo suficientemente precoz como para detectar al virus responsable de la misma (93). Otra posible

explicación podría ser que la sobreexpresión de algunas secuencias retrovirales endógenas se ha pasado por alto, y se debe considerar en lugar de buscar un virus externo responsable de la activación del sistema (29).

3.2- Factores Neurohormonales.

Por último, dado el desequilibrio en la proporción entre hombres y mujeres que padecen la enfermedad, se ha estudiado la influencia del sistema neurohormonal en la etiopatogenia del SS. De forma que algunos autores han planteado que las alteraciones neurohormonales relacionadas con hormonas sexuales y sus receptores dependientes del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA) puede interferir con la relación de estrógenos-andrógenos y afectar a las células dependientes de esteroides como las células epiteliales y otras células involucradas en la respuesta inmune (119). De hecho, se ha detectado en pacientes con SS un nivel inferior de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y cortisol. Además, se ha comprobado que una deficiencia de estrógenos, puede provocar que el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal de lugar a una exocrinopatía autoinmune local (120).

IV. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN.

Desde 1965 hasta 2002 se han publicado 11 clasificaciones de criterios diferentes para el diagnóstico del SS en la literatura.

El primero de ellos fue el establecido por Bloch y cols.(121) basándose en 65 casos de SS recogidos en Norteamérica. Para ellos un paciente podía ser diagnosticado de SS cuando cumplía 2 de los 3 criterios siguientes:

- Queratoconjuntivitis seca
- Xerostomía
- Artritis reumatoide u otras conectivopatías.

Sin embargo, estos términos de sequedad oral y ocular eran muy poco específicos, hasta que en 1968 Feltkamp y van Rossum (122) y más tarde Fairfax en 1981 (123), intentaron definir mejor los componentes sicca del SS. Y lo hicieron de la siguiente manera:

- Queratoconjuntivitis: Es probable, si el paciente manifiesta síntomas o si el test de Schirmer es positivo. Es definitiva, si el paciente presenta erosión corneal o queratitis filamentosa
- Xerostomía: Es probable, si el paciente manifiesta síntomas de boca seca o si el dorso lingual muestra lesiones atróficas. Es definitiva, si el paciente tiene alguno de los signos anteriores y además presenta un agrandamiento de glándulas salivales, se objetiva sialectasia mediante sialografía, una reducción del flujo salival de más del 50%, o hallazgos anormales en la biopsia de glándula salival.

Con respecto a la biopsia de glándula salival, Chisholm y Mason (124) establecieron un sistema de clasificación de las muestras en función del grado de infiltración linfocitaria (Tabla 4). Para ello utilizaron el concepto “foco” definido por Waterhouse y Doniach en 1966 (125), estableciendo así que un foco consistía en la agrupación de 50 o más linfocitos en una superficie de tejido salival del 4mm².

Grado	Linfocitos por 4mm ² de tejido salival
0	Ausencia
1	Infiltrado leve
2	Infiltrado moderado (< 1 foco)
3	1 foco
4	> 1 foco

Tabla 4: Estadíaje biopsia glándula salival según Chisholm y Mason.

En 1975 Daniels y cols. (126) definieron el componente salival del SS como la presencia de más de 1 foco en una superficie de 4mm^2 de tejido glandular biopsiado.

Un avance importante en la clasificación de los pacientes con síndrome de Sjögren fue el producido en 1978, cuando diversos autores dividieron a los pacientes con SS en 2 grupos. Por un lado el SS primario (SSp), que corresponde a aquellos pacientes que reúnen criterios para ser diagnosticados de esta enfermedad, pero no presentan ninguna otra enfermedad del tejido conectivo. Y por otro lado el SS secundario (SSs) que engloba pacientes con SS asociado a otra conectivopatía (127,128). De estos autores Moutsopoulos y cols propusieron que los conceptos de ojo seco y xerostomía deberían ser definidos de forma más rigurosa, estableciendo que se calificara como xerostomía a los pacientes que mostraran una disminución en la tasa de flujo salival parotídeo o hallazgos anormales en la gammagrafía o anomalías en la biopsia de glándula salival. Y definieron como ojo seco, la disminución en el test de Schirmer o la presencia de úlceras corneales puntiformes.

Hasta el momento ningún autor había establecido unos valores numéricos para definir con precisión estos conceptos, pero ya Manthorpe y cols en 1981 (129), establecieron unos valores concretos para definir tanto la sequedad oral como la ocular y cinco años más tarde, los modificarían en los llamados “Criterios de Copenhague” (130), tal y como se muestra en la tabla 5.

Criterios	Manthorpe y cols. (1981)	Criterios de Copenhague (1986)
Ojo seco	Si se cumplen 2 criterios: - Schirmer < 10 mm/5min - Tiempo de ruptura lagrimal < 10 seg - Tinción corneal Rosa Bengala > 4	Si se cumple 1 criterio: - Schirmer \leq 10 mm/5min - Tiempo de ruptura lagrimal \leq 10 seg - Tinción corneal Rosa Bengala \geq 4
Xerostomía	Si se cumplen 2 criterios: - Infiltrados linfocitarios en biopsia glándula salival - Saliva total no estimulada <1.5ml/15min - Reducción en la captación en la gammagrafía salival	Si se cumplen 2 criterios: - >1 foco por cada 4mm^2 (biopsia glándula salival) - Saliva total no estimulada \leq 1.5ml/15min - Anomalías en la gammagrafía salival

Tabla 5: Definición criterios sequedad oral y ocular según Manthorpe y cols y los Criterios de Copenhague

En el mismo 1986 en Estados Unidos, Fox y cols.(131) publicaron los “criterios de San Diego para el Síndrome de Sjögren primario”. Este grupo consideraba que un paciente deber ser diagnosticado de SSp si cumplía los siguientes cuatro criterios:

- 1- Ojo Seco si el paciente tiene sintomatología y test Schirmer <8mm/5min y tinción córnea o conjuntival con rosa de bengala o fluoresceína
- 2- Xerostomía si el paciente tiene sintomatología y disminución en la tasa salival basal y estimulada
- 3- Infiltración de linfocitos en biopsia de glándula salivar menor (al menos 2 focos en 4mm^2)

- 4- Títulos de FR >1:160, títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) >1:160 o anticuerpos anti SSA o anti SSB positivos

Este grupo estableció por primera vez el diagnóstico de “probable SS” para todos aquellos pacientes que cumplían todos los criterios excepto la infiltración linfocitaria de la biopsia glandular, siempre y cuando el paciente presentara una función salival deficitaria.

En 1993 el denominado *European Community Study Group* (ECSG) formado por Vitali y cols (132) propusieron un conjunto de criterios preliminares para el diagnóstico de Síndrome de Sjögren, que representaron la base de los criterios propuestos casi una década después (2002) por el *American-European Consensus Group* (AECG) (133) formado por grupos de expertos americanos y europeos que propusieron los denominados *American European Consensus Criteria* (AECC) para el diagnóstico tanto primario como secundario del SS. Estos criterios se basaron en 6 ítems, dos de los cuales eran criterios subjetivos basados en la respuesta del paciente a preguntas acerca de su sensación de sequedad ocular y oral (I,II) mientras que los otros cuatro se basaron en criterios objetivos (III-VI), tal como se indica a continuación.

I- Síntomas oculares (al menos 1 respuesta positiva para alguna de las preguntas)

- ¿Ha tenido diariamente y durante más de tres meses sensación de sequedad en los ojos?
- ¿Tiene sensación de arenilla en los ojos de forma recurrente?
- ¿Utiliza lágrimas artificiales más de tres veces al día?

II- Síntomas orales (al menos 1 respuesta positiva para alguna de las preguntas)

- ¿Ha tenido sensación de boca seca durante más de tres meses?
- ¿Ha tenido de forma recurrente o persistente hinchazón de las glándulas salivales?
- ¿Necesita beber para poder ingerir la comida de forma habitual?

III- Signos oculares (al menos 1 de los siguientes test positivos):

- Test de Schirmer ≤ 5 mm/ 5min
- Rosa de bengala > 4 de acuerdo con el sistema de puntuación de van Bijsterveld's (VBS)

IV- Histopatología: En biopsia de glándula salival, presencia de ≥ 1 foco (agrupación de 50 o más linfocitos) por cada 4mm^2 de superficie. Evaluado por un anatomopatólogo experto.

V- Afectación de glándulas salivales (al menos 1 de los siguientes test positivos):

- Saliva total en reposo (STR) $\leq 1,5$ ml en 15 min ($\leq 0,1$ ml/ min)
- Sialografía de parótida: Presencia de sialectasias difusas sin evidencia de origen obstructivo
- Gammagrafía salival que muestra captación retrasada, concentración reducida y / o retraso en la excreción del marcador

VI- Autoanticuerpos: Presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos

- Anticuerpos anti-Ro (SSA) o anti-La (SSB) o ambos.

Basándose en estos criterios, el AECG estableció que un paciente podía ser diagnosticado de SS primario cuando cumplía los siguientes requisitos:

- Positividad para 4 de los 6 criterios, siempre que uno de ellos sea la histopatología (IV) o la serología (VI)
- Positividad para 3 de los 4 criterios objetivos (III-VI)

Del mismo modo señalaron que un paciente sería diagnosticado de SS secundario cuando reuniera los siguientes criterios:

- Diagnóstico preexistente de alguna conectivopatía
- Positividad para alguno de los ítems I o II junto con la positividad para dos de los ítems III, IV o V.

Por último, también definieron algunas condiciones que podían representar criterios de exclusión para el diagnóstico de SS:

- Antecedente de radioterapia de cabeza y cuello
- Hepatitis C
- SIDA
- Linfoma preexistente
- Sarcoidosis
- Enfermedad injerto contra huésped
- Uso de fármacos anticolinérgicos (desde un plazo de tiempo menor a 4 veces la vida media del mismo)

Hay que destacar que durante la última década, los criterios para el diagnóstico del SS más utilizados en la literatura son los del AECG, demostrando su utilidad tanto en el campo de la investigación como en el de la práctica clínica.

Y no es hasta el año 2012 cuando la *Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance* (SICCA) (134) propone unos nuevos criterios de clasificación de SS, los cuales son aceptados de forma provisional por el *American College of Rheumatology* (ACR). Estos nuevos criterios se establecen revisando los niveles de sensibilidad y especificidad que proporcionan cada uno de los criterios que se han establecido hasta el momento para el diagnóstico de SS. Este panel de expertos decide eliminar los criterios subjetivos para el diagnóstico del SS, estableciendo solamente los siguientes 3 criterios objetivos:

- Presencia en suero de anticuerpos anti-SSA y/o anti-SSB (o en su defecto positividad para FR y ANA \geq 1:320)
- Ocular Staining Score (OSS) \geq 3 (usando verde de lisamina o fluoresceína)
- Índice de foco \geq 1 en biopsia de glándula salival

De acuerdo con estos autores, el diagnóstico de SS se establecería con la positividad de 2 de los 3 criterios anteriores. De forma que los síntomas subjetivos de sequedad oral y ocular servirían como un criterio de inclusión para valorar la realización de las pruebas objetivas diagnósticas.

Por otro lado, vale la pena destacar que según estos autores, la clasificación de SS primario y secundario podría ser un concepto anticuado, ya que en la actualidad se ha visto como los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen predisposición a padecer otras enfermedades de este tipo y que calificar a una de las enfermedades autoinmunes como secundaria a la otra no tiene mucho sentido. Por lo tanto, simplemente cuando un paciente cumpla con 2 de los 3 criterios establecidos por estos autores, será calificado con Síndrome de Sjögren independientemente de que tenga o no otras enfermedades autoinmunes asociadas.

Tras la aparición de este último sistema de clasificación diagnóstica, se produce una falta de homogeneidad a la hora de utilizar un sistema de criterios diagnósticos para el SS. Algunos autores utilizan los nuevos criterios aceptados por el ACR (2012) mientras que otros siguen utilizando los criterios del AECG (2002). Este motivo es el que lleva a las principales sociedades internacionales expertas en reumatología, es decir la ACR y la *European League Against Rheumatism* (EULAR), a reunirse y formar un panel de expertos llamado *International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group* que en el año 2016 propone un nuevo sistema de clasificación para el diagnóstico de SS (135).

Esta vez se apoya en 5 criterios objetivos, en los que cada criterio tiene un valor-peso diferente. Así tanto la presencia de un índice focal \geq 1 en la biopsia de glándula salival, como la positividad en suero de anticuerpos anti-SSA/Ro se corresponden con un valor de 3 puntos, mientras que la positividad en las pruebas oculares (en al menos 1 ojo), ya sea mediante pruebas de tinción ocular (OSS o VBS) o mediante test de Schirmer, así como la disminución en la tasa de salivación (saliva total en reposo) confieren un valor de 1 punto, tal y como se observa en la tabla 6.

Item	Valor
Glándula salival labial con sialoadenitis focal linfocítica y índice focal ≥ 1 foco/4mm ² .	3
Anti-SSA/Ro positivo	3
OSS ≥ 5 o VBS ≥ 4 en alguno de los ojos	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm/5min en alguno de los ojos	1
Saliva total en reposo (STR) $\leq 0,1$ ml/min	1

Tabla 6: Criterios de Clasificación de la ARC/EULAR para SS primario

OSS: Ocular Staining Score; VBS: Sistema de puntuación de Van Bijsterveld

De acuerdo con este sistema de clasificación, un paciente se considera SS si obtiene una puntuación ≥ 4 .

Según estos autores, se debe someter al paciente a estos criterios de inclusión cuando manifieste síntomas de sequedad oral u ocular, es decir, cuando responda de forma positiva a alguna de las preguntas de los ítems I y II del sistema AECC (133), o cuando se sospeche que un paciente pueda tener un SS de acuerdo con el cuestionario ESSDAI de la EULAR (66).

Por último, definen como criterios de exclusión los siguientes:

- Antecedente de radioterapia de cabeza y cuello
- Infección VHC activa (confirmado por PCR)
- SIDA
- Sarcoidosis
- Amiloidosis
- Enfermedad injerto contra huésped
- Enfermedades relacionadas con IgG4 (ER-IgG4)

Aunque no lo incluyen como criterio de exclusión, estos autores indican que si el paciente toma fármacos anticolinérgicos, los test de sequedad oral y salival deben realizarse una vez el paciente haya dejado de ser tratado con dichos fármacos durante un tiempo suficiente como para que estos no puedan influir en los resultados de las pruebas.

Los autores demuestran que la sensibilidad/especificidad de estos criterios fue alta comparada con la estimación de casos/no casos de SS realizada por el panel de expertos. Así, obtuvieron una sensibilidad del 96% (95% IC 92-98%) y una especificidad del 95% (95% IC 92-97%)(135).

Desde la elaboración de este sistema de clasificación, se han publicado 3 estudios que comparan la sensibilidad y especificidad de los 3 últimos sistemas de clasificación (AECC,ACR,ACR-EULAR) en 3 poblaciones de pacientes con SSp alemanes (136), japoneses (137) y coreanos (138). En la tabla 7 podemos comparar los niveles de sensibilidad y especificidad de cada uno de los sistemas de clasificación en cada población.

De sus resultados se comprueba que los criterios ACR-EULAR obtienen los mejores resultados de sensibilidad, pero los peores de especificidad, motivo por el cual algunos autores han criticado que este sistema puede incluir falsos positivos.

Estudio (Año)	Criterio	Sensibilidad	Especificidad
Tsuboi y cols (2017)	AECC	89.4	84.3
	ACR	79.1	84.8
	ACR-EULAR	95.4	72.1
Van Nimwegen y cols (2018)	AECC	97%	83%
	ACR	91%	91%
	ACR-EULAR	97%	83%
Lee y cols (2018)	AECC	88,3%	92,19%
	ACR	91,1%	90,6%
	ACR-EULAR	100%	81,8%

Tabla 7: Comparación sensibilidad y especificidad Criterios Diagnósticos SS de acuerdo con Tsuboi y cols, Van Nimwengen y cols y Lee y cols.

AECC: American-European Consensus Criteria; ACR: American College of Rheumatology; ACR-EULAR: American College of Rheumatology- European League Against Rheumatism.

V. PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

1- Biopsia glándula salival.

La biopsia de glándula salival es una herramienta fundamental en el algoritmo de diagnóstico del SS, formando parte de la gran mayoría de los criterios diagnósticos propuestos a lo largo del tiempo.

Desde una perspectiva histopatológica, el infiltrado inflamatorio observado en la glándula salival menor consiste principalmente en linfocitos T (45-55% CD4+, 10-20% CD8+) y B (20-35%), mientras que los macrófagos, las células dendríticas y las células NK representan una proporción menor (<10%). Las células T generalmente predominan en lesiones leves, mientras que las células B y los macrófagos son mayoritarias en las más graves, conduciendo a la formación de estructuras linfoides ectópicas (139,140). La complejidad del infiltrado se ha relacionado con las manifestaciones sistémicas del SS, por lo que se puede considerar la biopsia no solo una herramienta de diagnóstico, sino también un posible biomarcador de la gravedad de la enfermedad (140,141).

Los miembros del *Sjögren's Syndrome Criteria Working Group*, creadores de los criterios diagnósticos más reciente de SS, han incrementado el valor de la biopsia como herramienta diagnóstica en el SS, otorgándole un valor de 3 puntos a los pacientes con biopsias salivales positivas (presencia de 1 o más focos de linfocitos en un área de superficie de 4mm²). Sin embargo, la positividad exclusiva de este parámetro no conlleva un diagnóstico seguro de SS, tal y como demuestran algunos estudios que han encontrado falsos negativos y positivos en un 20-40% y en un 10% de individuos sanos respectivamente (142). En la misma línea, Radfar y cols. (143) hallaron más de 1 foco de linfocitos hasta en un 15% de pacientes sanos sin síntomas de sequedad oral u ocular

Aunque algunos autores prefieren la biopsia de glándula parótida ya que alegan que produce una menor tasa de complicaciones postoperatorias (144), la técnica más generalizada y recomendada en la literatura es la biopsia de glándulas salivares menores del labio inferior (145).

Una revisión sistemática sobre el valor diagnóstico de la biopsia de glándulas salivares menores, ha demostrado que esta prueba tiene una alta especificidad (88,1% ± 11,7) y sensibilidad (78,8% ± 11,2) en el diagnóstico de SS, además ha mostrado tener un valor predictivo positivo de 87.6% ± 9.5 y negativo de 79% ± 16.9 (36).

A pesar de que se han descrito en la literatura diferentes abordajes quirúrgicos sugeridos para la toma de glándulas salivares labiales (fórceps de chalazion, bisturí versus punch, diferentes tamaños de incisión y necesidad o no de sutura), todas las técnicas conllevan complicaciones siendo la más relevante el adormecimiento duradero del labio inferior que ocurre hasta en un 6% de los procedimientos (144).

El mayor problema que sigue existiendo hasta el día de hoy es la falta de estandarización en la lectura de las biopsias de glándulas salivares. Tavoni y cols. (146) observaron que existían importantes discrepancias entre los diferentes lectores en la interpretación de biopsias de glándulas salivares menores.

2- Biomarcadores sanguíneos.

Se han descrito una gran cantidad de biomarcadores sanguíneos útiles en el diagnóstico, clasificación y seguimiento de los pacientes con SS (147,148).

De todos ellos, los anticuerpos dirigidos contra componentes nucleares (149), en particular, los autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos intranucleares Ro/SSA y La /SSB, que forman parte de los complejos ARN-ribonucleoproteína, son los marcadores más específicos tanto para la clasificación como para el diagnóstico de la enfermedad.

La presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro puede darse de forma exclusiva o junto con anticuerpos anti-SSB/La, mientras que la presencia en solitario de anticuerpos anti-SSB/La es rara en pacientes con SS, es más, algunos estudios parecen indicar que la presencia exclusiva de anti-SSB/La no tiene una asociación significativa con las características fenotípicas del SS (150). De hecho, como hemos visto, el último sistema de clasificación del SS propuesto por miembros de la ACR-EULAR, solamente incluye la detección de anticuerpos anti-SSA/Ro como criterio diagnóstico de SSp.

El antígeno SSA/Ro, que forma parte de los denominados antígenos nucleares extraíbles (ENAs), fue descrito por primera vez en 1962 por Anderson y cols (151). Su doble nombre Ro y SSA deriva de que este sistema antigénico fue descrito por dos grupos de investigación diferentes. Por un lado lo designaron como “Ro” debido al nombre de un paciente con lupus eritematoso sistémico (152), por otro lado se le denominó así (SS) por su asociación con el síndrome de Sjögren (153).

Los anticuerpos anti-Ro/SSA generalmente se encuentran en el 77-90% de los pacientes con SS. La positividad para anti-Ro/SSA se ha correlacionado con una edad más joven en el momento del diagnóstico, una mayor duración de la enfermedad y una infiltración linfocítica más grave de las glándulas salivales lo que conlleva una mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares e inflamación recurrente de las glándulas parótidas (154–156).

El antígeno SSA/Ro consta de dos componentes polipeptídicos de 52 y 60 kDa. Hasta hace relativamente poco tiempo se pensaba que formaban parte del mismo complejo macromolecular, pero múltiples estudios han demostrado que Ro52 y Ro60 no son parte de un complejo macromolecular estable ya que se encuentran en diferentes compartimentos celulares, tienen diferentes funciones y son codificados por diferentes genes (157,158). Por lo tanto los anticuerpos anti-Ro52 y anti-Ro60 tienen diferentes asociaciones clínicas. De hecho ya se han publicado algunos estudios que hablan de la importancia de distinguir por separado anticuerpos anti-Ro52 y anti-Ro60 (158–161), sin embargo se necesitan más investigaciones antes de que puedan ser empleados en un nuevo sistema de clasificación para el SS (135).

Los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR) se han utilizado en los múltiples criterios de clasificación previos, sin embargo se han descartado en los criterios del 2016 debido a su escasa especificidad (162).

Entre los biomarcadores sanguíneos que han mostrado resultados prometedores como herramienta diagnóstica de SSp en los últimos años, destaca el Receptor tipo 3 muscarínico (M3R). Algunos autores han obtenido una correlación positiva entre este biomarcador y el SSp de alrededor del 60-80% (163). Se sospecha que los anticuerpos contra M3R pueden inhibir la secreción de saliva (164–170). Son necesarios más estudios que verifiquen la eficacia de este

biomarcador en el diagnóstico de SS, para lo cual es necesario mejorar las técnicas analíticas que permitan superar los problemas de reproducibilidad que se han observado en este biomarcador (171).

3- Test Oculares.

Los describiremos posteriormente cuando desarrollemos las manifestaciones oculares de los pacientes con SS.

4- Sialometría.

Las tres principales glándulas salivales (parótida, submandibular y sublingual) proporcionan el 90 por ciento de lo que se conoce como saliva total. Las glándulas salivales menores que se encuentran dispersas por toda la boca contribuyen al 10 por ciento restante. Las glándulas submandibulares son las principales contribuyentes a la saliva en reposo (no estimulada), y las glándulas parótidas son las principales contribuyentes a la saliva estimulada. En cambio la participación de la saliva producida por las glándulas sublinguales es escasa tanto en reposo como de forma estimulada. Aunque las glándulas salivales menores no contribuyen en gran medida al volumen total de saliva, juegan un papel importante en la lubricación y protección de la mucosa oral debido a que producen una saliva muy mucosa (172).

La producción diaria normal de saliva está entre 0.5 y 1.5 litros. En la literatura, se han propuesto una gran variedad de métodos para recolectar saliva, pero ninguno es perfecto. Estos métodos se dividen en dos tipos. Por un lado, la recolección de la saliva presente en la boca conocida como técnica de saliva total (secreciones combinadas de todas las glándulas salivales) y por otro lado la recolección directamente de una glándula salival específica.

La recolección de la saliva total es una técnica sencilla y rápida que no requiere de ningún dispositivo especial para su realización. El único inconveniente que presenta esta técnica es que la saliva recogida contiene elementos no salivales como células epiteliales o restos alimenticios (173). La tasa de flujo salival en reposo de cualquier paciente en condiciones normales oscila entre 0,3-0,4 ml/min. Y se considera que existe una hiposalivación cuando la STR es menor o igual a 0,1 ml/min, recogida durante 5 a 15 minutos. Del mismo modo consideramos que un paciente sufre hiposialia cuando presenta una cantidad de saliva total estimulada (STE) menor que 0.7 ml/min, recolectada durante 5 minutos (Tabla 8) (173,174).

Para muchos investigadores, incluyendo los autores de los últimos criterios diagnósticos de SS, solamente tiene valor diagnóstico la tasa salival total en reposo (STR) (130,132,135,175). Esta prueba se ha visto que tiene una sensibilidad del 68%, una especificidad del 81%, un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 50% (176).

	Tasa flujo salival reposo	Tasa flujo salival estimulada
Normal	0,3-0,4 ml/min	2 ml/min
Disminuida	$\leq 0,1$ ml/min	$< 0,7$ ml/min

Tabla 8: Tasa de flujo salival total fisiológica y disminuida

5- Biomarcadores salivales.

El descubrimiento de que la saliva está compuesta por analitos capaces de reflejar el estado de salud de los individuos ha convertido a este fluido oral en el foco de investigación de biomarcadores para el diagnóstico de múltiples enfermedades, entre ellas el SS. (177–179). De forma que actualmente la saliva es ampliamente reconocida como un biofluido muy atractivo para el estudio del SSp, presentando varias ventajas indiscutibles sobre la sangre.

Por un lado, la saliva se puede recolectar, almacenar y enviar fácilmente en comparación con el suero. En segundo lugar, su obtención se realiza mediante una técnica no invasiva, lo cual supone para el paciente una reducción significativa en la ansiedad y la incomodidad, permitiendo que la adquisición de muestras repetidas sea un procedimiento rentable para la monitorización longitudinal (180–183). A pesar de estas ventajas, el análisis salival también cuenta con algunas dificultades que deben ser tenidas en cuenta, como la variabilidad inter e intra sujeto en la composición y la tasa de flujo salival, o la dificultad para obtener una cantidad de muestra salival suficiente en estos pacientes con gran hiposialia. Otro problema del análisis proteómico de las muestras salivales, es que algunas proteínas salivales que se encuentran en altas concentraciones como la albúmina o las mucinas, pueden eclipsar la identificación de otras proteínas interesantes que aparecen en concentraciones menores en la saliva (184,185).

Con el fin de minimizar posibles errores, en los últimos años se han optimizado mucho los protocolos de obtención y almacenamiento de la saliva. Así, con respecto a la obtención de las muestras salivales, la saliva se recoge en condiciones estándar, a primera hora de la mañana, ya que los sujetos deben haber estado sin comer ni beber al menos 2 horas antes, así como evitar maniobras de higiene oral al menos 1 hora antes de la toma de la muestra. Con el fin de minimizar la degradación de las proteínas, las muestras de saliva se procesan inmediatamente y se mantienen en hielo durante el proceso.

Uno de los criterios que se utilizan para el diagnóstico de SSp es la positividad sérica para anti Ro/SSA y/o anti-La/SSB (19). Los estudios de diferentes grupos han demostrado la presencia de estos dos autoanticuerpos en la saliva total y parotídea recogida de pacientes con SSp (186–189). Este hallazgo es fundamental para el SSp porque proporciona evidencia de que los fluidos orales son capaces de reflejar la carga de autoanticuerpos, por lo tanto, representa un procedimiento alternativo no invasivo para el diagnóstico de la enfermedad.

Otros autoanticuerpos que se han descrito en la saliva son anti-mAChR, anti-espectrina y factor reumatoide (190–193). No obstante, la gran mayoría de los datos disponibles no confirman una mayor sensibilidad de la saliva con respecto al suero en la detección de autoanticuerpos en SSp.

Algunos estudios han valorado los perfiles de citoquinas en pacientes SSp. Los datos de estos informes muestran niveles significativamente más altos de citocinas de estirpe T1c (IFN- γ , IL-2, TNF- β), T2c (IL-4,5,6,10,13) y T17c (IL-17) en la saliva de pacientes con SSp (45,194–196). Sin embargo, la mayoría de estos estudios carecen de un grupo control (grupos sicca No-SS) con el que comparar los resultados, restando evidencia a sus hallazgos respecto a la especificidad de estas citoquinas para discriminar pacientes SSp de sujetos con complejo sicca-no SS.

Como las glándulas salivales son uno de los objetivos principales de la respuesta autoinmune del SS, se cree que la saliva secretada por las mismas, puede reflejar directamente la fisiopatología que acontece en las glándulas de los pacientes con esta enfermedad. Para analizar el contenido proteómico de la saliva, los científicos a menudo emplean técnicas tradicionales que incluyen cromatografía líquida, electroforesis capilar y de gel, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas e inmunoensayos (197). Sin embargo, también se utilizan métodos más contemporáneos como los microarrays de proteínas o la electroforesis bidimensional (2DE) acoplados con espectrometría de masas, que han permitido a los investigadores analizar los componentes salivales (188,198,199).

Durante los últimos diez años, las investigaciones se han centrado en la búsqueda de biomarcadores proteómicos específicos de SSp en muestras salivales. Estos estudios se basan en que el hallazgo de un patrón de proteínas salivales puede ser más efectivo que la búsqueda de una sola proteína para diferenciar a pacientes con SSp de otras patologías autoinmunes o no que cursen con xerostomía (200). Es decir, su objetivo es el descubrimiento, la verificación y la validación de un panel de biomarcadores de proteínas para que puedan utilizarse en la detección temprana del SSp. De forma que, se han obtenido patrones proteicos característicos de SSp. Estas firmas proteicas son fundamentalmente proteínas secretoras, enzimas, proteínas de unión a calcio y moléculas relacionadas con el sistema inmune como la β -2-microglobulina (198,201–203). Otras moléculas cuyas concentraciones varían en pacientes SSp han sido la catepsina-D, α -enolasa, cistatinas, defensinas y la cadena ligera- γ de inmunoglobulinas.

Estas investigaciones han demostrado que los pacientes con SSp presentan un aumento en la concentración en saliva de proteínas inflamatorias, lo cual se corresponde con la inflamación crónica autoinmune propia de las glándulas salivales de estos pacientes. Del mismo modo, el incremento en la expresión de β -2-microglobulina y cadenas ligeras- γ y κ de inmunoglobulinas, puede asociarse a la actividad aumentada de los linfocitos B. También mostraron una disminución en la concentración de algunas proteínas acinares, ocasionado probablemente por el daño que sufren estas células, las cuales están relacionadas con una gran cantidad de funciones fisiológicas salivales como la lubricación, protección contra irritantes, regulación de la microbiota oral, etc (204).

En la tabla 9 mostramos un resumen de los principales biomarcadores salivales que han mostrado relación con el SS.

Tipo de biomarcador	Biomarcador salival
Autoanticuerpos	Anti-Ro/ SSA Anti-La/ SSB Anti-mAChR Anti-espectrina FR
Citoquinas	T1c: - IFN- γ - IL-2 - FNT- β T2c: - IL-4 - IL-5 - IL-6 - IL-10 - IL-13 T17c: - IL-17
Proteicos	β -2-microglobulina catepsina-D α -enolasa cistatinas defensinas cadena ligera- γ de Ig

Tabla 9: Biomarcadores salivales asociados con Síndrome de Sjögren primario.

FR: Factor reumatoide; T1c: Células T1 colaboradoras; T2c: Células T2 colaboradoras; T17c: Células T 17 colaboradoras; IFN: Interferón; IL: Interleuquina; FNT: Factor necrosis tumoral; Ig: Inmunoglobulinas.

En 2015 Delaleu y cols. (205) analizando mediante Multi-Analyte Profiling (MAP), 187 proteínas salivales, consiguieron identificar una firma de 4 biomarcadores salivales (clusterin, IL-5, FGF-4, IL-4) capaces de discriminar pacientes con síndrome de Sjögren de pacientes con artritis reumatoide y controles asintomáticos. con una precisión > 94%. Y muy recientemente Aqrawi y cols. (206), analizaron mediante cromatografía-espectrometría de masas la lágrima y saliva estimulada de pacientes SSp y encontraron altos niveles de proteínas relacionadas con la inmunidad innata como LCN2, con la señalización celular (CALM) y con la cicatrización de las heridas (CALML5 y GRN) en las muestras salivales de estos pacientes.

Sabemos que el SS es una enfermedad heterogénea en la que encontramos pacientes con diferentes grados de afectación inflamatoria de las glándulas salivales, así como diferentes niveles de hiposialia. En este sentido, otra utilidad relevante que se le ha dado en los últimos años a los estudios proteómicos, es la identificación de subconjuntos de pacientes de SS. Así encontramos estudios como el de Delaleu y cols. (207) que asociaron la identificación de 3 proteínas salivales (proteína A plasmática asociada al embarazo, trombospondina 1 y péptido YY) a la presencia de ELEs en las biopsias de glándulas salivales menores de los pacientes con SSp. Del mismo modo el estudio de Martini D y cols (208) identificó a la cistatina S como un biomarcador funcional estrictamente relacionado con la hiposalivación y la afectación de la glándula submandibular según los resultados mostrados por la ultrasonografía de la glándula salival.

Del mismo modo, se ha pensado que en la saliva podrían identificarse marcadores de riesgo de evolución a linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) en los pacientes con SS (209,210). En esta línea, Hu S. y cols. (211).realizaron un análisis proteómico y transcriptómico

sobre muestras de saliva de glándulas parótidas humanas de pacientes con SSp y pacientes con SSp con linfoma MALT. Este estudio reveló que 70 proteínas aparecían sobrerreguladas en muestras de pacientes SSp con linfoma MALT en comparación con muestras tanto de control sin SS como de SSp sin linfoma. La mayoría de estas proteínas sobrerreguladas estaban relacionadas con la transducción de señales, la regulación génica, la apoptosis y la respuesta inmune. De todos estos marcadores proteicos, muy pocos se habían relacionado previamente con linfomas, y en particular destacan el inhibidor de la disociación de Rho-GDP (Rho-GDI) y la ciclofilina A (CypA).

En otro enfoque proteómico para analizar la saliva de pacientes con SSp y SSp con linfoma MALT, Baldini, y cols. (212) mostraron varias modificaciones cualitativas y cuantitativas en la expresión de albúmina putativa, cadena J de inmunoglobulina, región C de la cadena kappa de inmunoglobulina, alfa-1-antitripsina, haptoglobina y región C de la cadena alfa de inmunoglobulina.

Todos estos marcadores deben ser confirmados y validados con el fin de obtener biomarcadores salivales de pronóstico precoz para pacientes con SSp susceptibles de desarrollo de linfomas.

En definitiva, la congruencia entre estas firmas proteómicas y las características patológicas de las glándulas salivales de pacientes con SS, apoya en gran medida que el proteoma salival refleja el estado biológico de las glándulas. Por lo tanto, estos datos indican que la saliva tiene la capacidad de revelar cambios en el estado biológico de las glándulas salivales, de forma que los enfoques proteómicos aparecen como una herramienta prometedora no solo para mejorar el diagnóstico precoz del SSp, sino también para distinguir subpoblaciones dentro de los pacientes con SSp (204,213).

Actualmente, las tecnologías proteómicas son extremadamente complejas, costosas y de accesibilidad limitada. Sin embargo, vista su utilidad se prevé un importante desarrollo en la investigación de este campo que permita simplificar y economizar la tecnología necesaria para el análisis de pequeñas muestras salivales que faciliten el diagnóstico y seguimiento de diversas patologías (214).

6- Ultrasonografía de Glándula Salival Mayor.

Uno de los principales objetivos en la investigación de técnicas diagnósticas en el SS es el hallazgo de una herramienta diagnóstica alternativa a la biopsia de glándula salival. Una de las herramientas con resultados más esperanzadores es la ultrasonografía de glándula salival (USGS). Se trata de una técnica de imagen no invasiva, ni irradiante, para la evaluación de las glándulas parótidas y submandibulares útil en el diagnóstico y seguimiento del SS tanto primario como secundario (215). Esta prueba de imagen permite evaluar la ecogenicidad en general, así como los cambios estructurales (como la fibrosis y la calcificación) y los cambios degenerativos, que se visualizan como falta de homogeneidad y como áreas híper e hipoeecogénicas.

Varios estudios han hallado correlaciones entre los hallazgos USGS y las puntuaciones focales obtenidas en las biopsias de glándulas salivales tanto menores (216–218), como parotídeas (219). Theander y cols (220) sugirieron un sistema de estadiaje de las imágenes del parénquima glandular con grados que varían de 0 a 3, estableciendo los grados 0 (normal) y 1 (falta de

homogeneidad inespecífica), y los grados 2 (lesiones redondeadas) y 3 (numerosas lesiones hipoecoicas confluentes) como propios de Síndrome de Sjögren. Estos mismo autores establecieron para las imágenes de USGS diagnósticas de Sjögren una especificidad y un valor predictivo positivo del 98% para ambos y una sensibilidad y valor negativo predictivo del 52% y 53% respectivamente.

Además comprobaron que los pacientes con imágenes propias de SS presentaban mayor cantidad de síntomas y signos de afectación sistémica, mayor actividad patológica y mayor frecuencia de positividad para marcadores propios de linfoma como tumefacción glandular, vasculitis cutánea, ELES en biopsias glandulares y linfopenia T-CD4.

Posteriormente, Jousse-Joulin y cols. (221), redefinieron los elementos básicos de la USGS y demostraron su fiabilidad en un estudio europeo multicéntrico. Este trabajo mostró que la homogeneidad y la ecogenicidad eran las características más importantes en el diagnóstico del SS.

Algunos autores han estudiado la adición de la tecnología Doppler a la USGS, observando que los pacientes con SS presenta un mayor grado de vascularidad comparado con los pacientes sin la enfermedad autoinmune, sugiriendo que la hipervascularización representa el desarrollo de procesos inflamatorios en el parénquima glandular (221,222). Shimizu y cols.(222), describieron que con el Doppler la sensibilidad de la USGS mejoró de un 44% a un 63%, la precisión de un 65% a un 75%, mientras que la especificidad disminuyó ligeramente de un 97% a un 90%.

Con respecto al uso de USGS como prueba que pueda sustituir a la biopsia glandular, un estudio retrospectivo que comparó los hallazgos histopatológicos con las imágenes de la ultrasonografía de glándula salival mayor, mostró que USGS tenía un valor predictivo positivo del 85% y un valor predictivo negativo del 96% comparado con la histología, estableciéndose por tanto una concordancia entre USGS y la histopatología del 91% (223).

VI. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con SS presentan algún síntoma típico del complejo sicca. Lo más frecuente es la aparición de sensación de sequedad ocular, seguida de sequedad oral. Por ello tanto los oftalmólogos como los odontólogos suelen ser los primeros profesionales sanitarios en valorar a este tipo de pacientes. El inicio de esta sintomatología sicca suele ser muy leve e inespecífico, lo cual, condiciona un importante retraso en el tiempo de diagnóstico y subregistro de estos pacientes, con un tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el establecimiento del diagnóstico de 3 años y medio (224).

El restante 20% de pacientes con SS carecen o apenas refieren sequedad de mucosas, lo cual puede dificultar más si cabe su diagnóstico. Sin embargo, los últimos estudios han mostrado que la correlación entre síntomas de sequedad y los resultados de los test objetivos es baja, siendo éste es uno de los motivos por los que los criterios diagnósticos de SS más recientes (ACR y ACR-EULAR) han dado más valor a las pruebas objetivas (135,224).

En estos pacientes sin complejo sicca, la forma de presentación de SS puede incluir dolor articular y muscular inflamatorio, fatiga crónica, tumefacción de glándulas salivales, enfermedad desmielinizante, neuropatías o simplemente alteraciones en algunos valores de laboratorio. De acuerdo con algunos autores, se debe considerar la sospecha de SS_p en aquellos pacientes sin complejo sicca que presentan alguna de las siguientes alteraciones clínicas o de laboratorio (Tabla 10) (225).

Alteraciones Clínicas	Fiebre de origen desconocido
	Inflamación parotídea recidivante
	Vasculitis leucocitoclástica
	Fenómeno de Raynaud
	Neuropatía periférica
	Mielitis
	Meningitis linfocítica
	Enfermedad pulmonar intersticial
	Acidosis tubular renal
	Madre de un bebé con bloqueo cardíaco congénito
	Linfoma de origen glándulas salivales o lacrimales
Alteraciones analíticas	Tasa de sedimentación eritrocítica alta
	Hipergammaglobulinemia o aumento en niveles de IgG
	Leucopenia o trombocitopenia
	Banda monoclonal en suero y/u orina
	Persona asintomática con ANA +, anti-Ro+ o anti-La+

Tabla 10: Posibles alteraciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con SS sin complejo sicca. Ig: Inmunoglobulina; ANA; Anticuerpos antinucleares.

Por lo tanto podemos clasificar los síntomas y signos del SS como manifestaciones glandulares y extraglandulares.

1- Manifestaciones glandulares.

1.1- Manifestaciones orales.

La xerostomía junto con la xeroftalmia, son los dos grandes síntomas asociados a SS.

La boca seca es con frecuencia el primer síntoma que refieren estos enfermos, que necesitan estar continuamente bebiendo agua o bien masticando chicles o caramelos que les ayuden a estimular la producción de saliva (9,226). Además, estos pacientes refieren problemas para hablar, alteraciones en el sentido del gusto y problemas incluso para masticar y deglutir los alimentos. Podemos decir por lo tanto, que la sequedad oral influye de manera importante en la calidad de vida de los pacientes con SS (227).

El médico de atención primaria, suele ser el primer especialista al que consultan los pacientes con sequedad oral. Este debe analizar bien cada caso para orientar un posible diagnóstico y saber a que especialista debería remitir al paciente, ya que existen una gran cantidad de patologías que cursan con xerostomía como alteraciones de estímulos aferentes, alteraciones a nivel central, alteración de vías aferentes vegetativas, inflamación crónica de las glándulas salivales (de causa inmunológica y no inmunológica), uso de fármacos asociados a xerostomía (228) (Tabla 11), alteraciones psicológicas, consumo de tabaco y otras drogas, enfermedades sistémicas, tratamiento con radioterapia de cabeza y cuello y deshidratación (8).

Anoréxicos	Broncodilatadores
Ansiolíticos	Descongestionantes
Anticonvulsiantes	Diuréticos
Antidepresivos tricíclicos	Relajantes musculares
Antieméticos	Analgésicos narcóticos
Antihistamínicos	Sedantes
Antiparkinsonianos	Antihipertensivos
Antipsicóticos	Antiartríticos

Tabla 11: Fármacos asociados a xerostomía

Si el médico de atención primaria no encuentra ninguna causa modificable que pueda justificar esta xerostomía, debe remitir al paciente a un odontólogo para una valoración exhaustiva del mismo. Si algún otro dato de la anamnesis o exploración clínica hiciese sospechar un posible síndrome de Sjögren, debería remitir al paciente también al reumatólogo (228).

En su primera visita, el odontólogo debe realizar una detallada historia clínica del paciente, que incluya una descripción minuciosa de la sintomatología del mismo.

Es fundamental la realización de una sialometría, para objetivar si realmente existe una disminución en la producción de saliva (hiposialia), lo cual es característico del SS y debe hacernos sospechar del mismo siempre que no exista otra causa conocida para esta disminución en el flujo salival (227,229,230).

Una patología muy frecuente que puede cursar con xerostomía pero sin hiposialia y que afecta fundamentalmente a mujeres de edad avanzada es el síndrome de boca ardiente (SBA). El SBA se caracteriza por una sensación de quemazón que afecta sobre todo a la punta y bordes laterales de lengua, labios, paladar duro y blando, alteraciones en el gusto y xerostomía que no se acompaña de alteraciones en el flujo salival, ni en las analíticas. Su prevalencia varía del 0,6-15% de la población, siendo mayor en mujeres posmenopáusicas, donde la prevalencia asciende al 12-18%. (231,232).

En tercer lugar, se debe realizar una exploración clínica extra e intraoral en busca de síntomas y signos que puedan ayudar a orientar el diagnóstico hacia un posible SSp.

La hiposialia es la responsable de la mayoría de síntomas y signos orales característicos del SS.

La saliva está compuesta fundamentalmente por agua, pero también contiene electrolitos, proteínas, glucoproteínas, enzimas como defensinas, proteasas, histatinas y lisozimas y otras moléculas que tienen propiedades biológicas y bioquímicas esenciales para mantener la homeostasis del entorno bucal. La composición microbiológica de la saliva es muy importante ya que de ella va a depender la predisposición a padecer enfermedades infecciosas bucales. La literatura ha mostrado que la placa bacteriana oral de los pacientes con disminución en la secreción salival está alterada con respecto a los pacientes con un flujo salival normal. Con respecto al recuento total de bacterias en saliva, se ha visto que no hay diferencias entre pacientes con SSp y pacientes control, sin embargo si que existe una alteración en la concentración en la que se encuentran algunos microorganismos como *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus mutans* y *Candida albicans*, pudiendo justificar el mayor riesgo de caries o candidiasis que se da en los pacientes con SS (8).

Las funciones de la saliva son múltiples y muy conocidas (233):

- 1- **Aclaración salival:** Permite la eliminación de microorganismos y restos alimenticios de la dieta
- 2- **Dilución y eliminación de azúcares:** Tras la ingesta de alimentos, se produce un aumento en la producción de saliva con el fin de diluir la cantidad de azúcar en la misma, disminuyendo así el riesgo de formación de caries.
- 3- **Lubrificación y protección:** La saliva lubrica y protege los tejidos orales incluyendo faringe y esófago, protegiendo de los irritantes (enzimas hidrolíticas y proteolíticas producidas en la placa bacteriana, así como sustancias químicas exógenas). La lubricación es muy importante para prevenir lesiones de los tejidos blandos por roce, para la masticación, el habla y la deglución.
- 4- **Neutralización de los ácidos:** Esta función permite proteger a los dientes de la erosión de los ácidos. El pH de la saliva oscila entre 6,5 y 7,4 debida a la acción buffer de la saliva que se produce gracias a algunos de sus componentes (bicarbonato, fosfato, urea y proteínas salivales).
- 5- **Mantenimiento de la integridad de los dientes:** Mediante esta función se facilita el equilibrio entre la desmineralización y la remineralización de la superficie del esmalte.

- 6- **Función antibacteriana y antimicótica**
- 7- **Mantenimiento de la integridad de la mucosa oral:** Mediante el factor de crecimiento epidérmico fundamental en la curación de las heridas.
- 8- **Función gustativa:** La saliva contribuye al sentido del gusto, es necesaria para que se disuelvan los diferentes sabores en ella estimulándose así los receptores gustativos.
- 9- **Función digestiva:** Diferentes enzimas salivales permiten iniciar la descomposición de los nutrientes, por otro lado lubrica los alimentos favoreciendo la formación del bolo alimenticio y su deglución.

Por lo tanto, la disminución de saliva en el paciente con SSp tiene como consecuencia el desarrollo de caries, infecciones (candidiasis), disfagia, disgeusia (alteración del gusto), dificultad para el habla, glosodinia (sensación de quemazón en la lengua), aparición de lesiones orales, inflamación de las glándulas salivales y reflujo gastroesofágico (234,235).

1.1.1- Caries.

Como hemos visto la saliva es fundamental en la prevención de la aparición de caries, por lo tanto los pacientes con hiposialia, y en lo que nos concierne, los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un mayor índice de caries y además éstas suelen aparecer en el tercio cervical dental así como en otras localizaciones atípicas como son las caras linguales, incisales y las cúspides de los dientes (8,234,235). El mayor número de caries hace que estos enfermos acudan con mayor frecuencia al dentista, pierdan mayor número de dientes y tengan mayor número de dientes restaurados en comparación con sujetos control (3).

1.1.2- Periodontitis.

Del mismo modo que la hiposialia incrementa el riesgo de caries, durante más de 30 años se han elaborado estudios para analizar si existe una asociación entre la enfermedad periodontal y el SS, con resultados dispares. Con el fin de aclarar las dudas respecto a esta relación periodontitis-SS, en 2018 de Goés Soares L y cols. (236), realizaron una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis, en el que concluyeron que no existe suficiente evidencia científica que corrobore que el SS conlleva un agravamiento del estado periodontal de los pacientes.

1.1.3- Candidiasis.

Los pacientes con SSp tienen una mayor prevalencia de infecciones fúngicas orales, fundamentalmente candidiasis (234,237). La candidiasis oral puede presentarse clínicamente de diversas formas: candidiasis eritematosa, pseudomembranosa, estomatitis protésica o queilitis angular que se caracteriza por lesiones secas, fisuradas y eritematosas en las comisuras labiales (234,235). La candidiasis crónica eritematosa puede llegar a afectar a un 70-80% de los pacientes con SSp y principalmente afecta a la lengua, paladar y comisuras labiales (235,238).

En cambio la candidiasis pseudomembranosa es poco frecuente en los pacientes con SS, con una prevalencia entre 0 - 6,8% de los casos (239).

Se ha visto que los portadores de prótesis removibles tienen un riesgo mayor de candidiasis, hasta tal punto que algunos autores han encontrado una relación directa entre el uso de prótesis y la aparición de candidiasis (240,241).

Parece ser que existe una relación inversamente proporcional entre el flujo salival y la aparición de cándida, así, cuanto menor cantidad de saliva, mayor riesgo de candidiasis (242–244).

1.1.4- Glositis atrófica y lesiones traumáticas.

Otras lesiones orales muy frecuentes en el SS son las de tipo traumático, ya que en estos pacientes la falta de saliva facilita que los alimentos ásperos o rugosos puedan lesionar la mucosa oral (228).

Es muy característico también la presencia de labios secos y fisurados, así como de lengua seca, fisurada y depilada (glositis atrófica) (3,235,238).

Estos pacientes suelen referir más problemas con sus prótesis removibles, ya que la saliva ayuda a formar una película “pegajosa” que mejora la retención de las mismas y al estar disminuida, su estabilidad es peor. A su vez, las prótesis suelen producir más lesiones traumáticas (228).

En 2018, Serrano y cols. (239) publicaron una revisión sistemática acerca de la prevalencia de lesiones orales que manifiestan los pacientes con SS comparado con grupos control. Sus resultados mostraron que los pacientes con SS presentaban más lesiones orales que los pacientes control y que estas lesiones consistían fundamentalmente en: queilitis angular, glositis atrófica, candidiasis eritematosas, úlceras recurrentes y por último surcos y fisuras linguales.

1.1.5- Glosodinia.

En muchos casos, la xerostomía se acompaña de sensación de ardor oral, lo cual es denominado como glosodinia, que es debida a la hiposialia aunque puede estar agravada por infecciones micóticas. Es importante realizar en estos casos un diagnóstico diferencial con otras situaciones que causan ardor oral como la anemia, alergias, lesiones orales y el SBA (235,245).

1.1.6- Alteración funciones orales.

Debido a la sequedad bucal el paciente con SS tiene dificultad para masticar, hablar y tragar los alimentos. Estos enfermos suelen también tolerar mal los alimentos muy sabrosos debido a la alteración del sentido del gusto (228).

1.1.7- Reflujo gastroesofágico.

El reflujo gastroesofágico es frecuente en el paciente con SS. Los síntomas más comunes son acidez o ardor de estómago y regurgitación. El reflujo puede además producir lesiones bucales, especialmente la erosión dental (228).

1.1.8- Lesiones orales autoinmunes.

Múltiples autores han mostrado una asociación entre el SS y la aparición de lesiones orales de etiología autoinmune como el liquen plano, la estomatitis aftosa recurrente, el pénfigoide o el pénfigo vulgar (246).

Likar-Manookin y cols.(247) realizaron el primer ensayo clínico que analizaba la presencia de lesiones orales autoinmunes en pacientes con SSp. Los resultados de este estudio mostraron que el 12,3% de los pacientes con SSp mostraban algún tipo de lesión oral autoinmune, siendo la mayoría de ellas lesiones de liquen plano (7,1%) y estomatitis aftosa recurrente (3,9%). Otros autores han demostrado que la aparición de aftas recurrentes en estos pacientes es relativamente frecuente con datos de prevalencia que oscilan entre 25-43% (240,244,245,248–250).

Blochowiak y cols. (251) clasifican estas lesiones en ulceraciones inespecíficas (9,1% SSp, 22,2% SSs), pequeñas aftas (13,6% SSp, 11,1% SSs) o aftas de Sutton (4,5% SSp, 0% SSs).

Otras lesiones autoinmunes observadas con menos frecuencia son las lesiones liquenoides (18-35%) (248,250), o el herpes labial (2,5%) (248).

Es importante destacar que ninguno de estos autores explica la etiopatogenia de estas lesiones en los pacientes con SS.

1.2- Tumefacción glándulas salivales.

El incremento en el tamaño de las glándulas salivales, fundamentalmente la parótida y submandibular, es característico del SSp. Aproximadamente en un 30-50% de los casos tiene lugar un agrandamiento de la glándula parótida, de consistencia firme pero pastosa (1,228). Esta tumefacción puede ser uni o bilateral y de carácter crónico y/o con brotes agudos. Está causado por un infiltrado inflamatorio glandular mixto con células T y B y abundante secreción de citoquinas que promueven la quimiotaxis local, exacerbando el proceso inflamatorio (228).

Ante una tumefacción parotídea en un paciente con SS, siempre debemos considerar la posibilidad de que se esté desarrollando una linfoma, ya que como veremos posteriormente, estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar este tipo de neoplasias. Por ello, es muy importante revisar periódicamente a estos pacientes y sospechar el desarrollo de un linfoma ante las siguientes situaciones clínicas (1,228):

1. Tumefacción parotídea crónica > 6 cm
2. Aumento de tamaño glandular rápido de origen no infeccioso
3. Alteraciones en el color de la piel que recubre la glándula
4. Superficie irregular a la palpación

Ante la sospecha de un posible linfoma la prueba diagnóstica no invasiva gold estándar para diferenciar una hiperplasia glandular benigna de un linfoma es la resonancia magnética, con una posterior confirmación anatomopatológica que nos identifique el tipo histológico (155).

Una de las características clínicas más frecuentes de SS juvenil es la tumefacción parotídea, de hecho suele aparecer antes incluso que la sintomatología de sequedad oral y ocular (252,253). Además estos pacientes suelen presentar negatividad en los marcadores serológicos característicos de SS, por lo tanto esta tumefacción parotídea es clave en el diagnóstico de este tipo de pacientes (254).

La inflamación glandular también puede afectar, aunque con menos frecuencia, a las glándulas submandibulares (1,228).

Otro proceso parotídeo muy común en pacientes con SS es la obstrucción mucosa del conducto principal de la glándula salival, que se forma cuando la actividad de las células secretoras mucosas predomina sobre las demás, dando lugar a una tumefacción parotídea aguda que suele cursar con dolor. Este proceso a veces ocasiona una sobreinfección bacteriana que cursa con drenaje purulento a través del ostium del conducto de Stenon, lo cual suele requerir el uso de medicación antibiótica (228).

1.3- Alteraciones clínicas oculares.

A pesar de que la xeroftalmia es un síntoma característico del SS, la enfermedad del ojo seco , en inglés “disease eye dry” (DED) es una patología muy poco específica de SS , ya que se puede asociar a una gran cantidad de enfermedades (255).

En 2007 el *International Dry Eye Workshop* definió la DED de la siguiente forma: “Una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que produce síntomas de malestar, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a la superficie ocular. Se acompaña de una mayor osmolaridad de la película lagrimal e inflamación de la superficie ocular.” (256).

Además la DED puede dividirse en dos categorías; DED por déficit acuoso y DED evaporativo, las cuales son diferentes pero pueden darse de forma conjunta en un mismo paciente con DED (257–259). La DED por déficit acuoso o también llamada queratoconjuntivitis seca (KCS) se caracteriza por una reducción en la producción de lágrima fundamentalmente ocasionado por una disfunción de la glándula lagrimal y es la que normalmente aparece en los pacientes SS, ya que como hemos explicado anteriormente, en estos pacientes los infiltrados linfocitarios atacan a las glándulas lagrimales produciendo la muerte celular y la consecuente hiposecreción lagrimal (256). Si bien, en algunos casos estos pacientes también presentan una DED evaporativa (260).

La DED evaporativa se caracteriza por una elevada tasa de evaporación de la película lagrimal, lo cual es ocasionado por una disfunción en las glándulas meibomianas. Éstas son unas glándulas sebáceas ubicadas en los párpados (superior e inferior) y que producen una secreción compuesta por diferentes sustancias entre las que abundan lípidos diversos como fosfolípidos, triglicéridos y esteroides libres, los cuales previenen la evaporación de la película lagrimal de la que forman parte (256,259).

También se ha visto que la DED evaporativa puede estar ocasionada por un déficit de células caliciformes, por una disminución en la cantidad de mucina o por defectos anatómicos que ocasionen una exposición ocular prolongada al medio ambiente (261).

Uno de los problemas de la DED es que los síntomas y los signos no siempre encajan. Así algunos pacientes no manifiestan síntomas y sin embargo las pruebas clínicas muestran una disminución en la cantidad de lágrima, mientras que hay muchos pacientes que se quejan de sequedad ocular pero los hallazgos clínicos muestran muy pocos cambios en sus superficies oculares (262). Un estudio reciente trata de comprobar la concordancia existente en los pacientes entre su sintomatología clínica y los test objetivos (Test Schirmer y Test de tiempo de ruptura lagrimal), y observaron que esta concordancia síntomas-signos era muy pobre (263). En esta misma línea, otras investigaciones han demostrado que aunque los pacientes con DED suelen manifestar síntomas, más del 40% de los pacientes con evidentes pruebas objetivas de sequedad ocular, no manifiestan ninguna sintomatología (264).

Los síntomas oculares asociados a SS pueden incluir sensaciones de cuerpo extraño, aspereza, picor, ardor y dolor a pesar de una apariencia ocular normal (259,265,266). Los pacientes pueden quejarse de fotosensibilidad, fatiga ocular, eritema, agudeza visual reducida y fluctuante y la sensación de una película que entorpece el campo visual (258,265). Algunos pacientes pueden requerir el uso de sustitutos lagrimales varias veces a lo largo del día y los portadores de lentes de contacto pueden empezar a no tolerar su uso (266). También puede producir dificultad para abrir los ojos por las mañanas debido a la acumulación de moco pegajoso (266).

Los síntomas oculares pueden verse exacerbados por ambientes poco húmedos, la exposición al humo del cigarrillo, los fármacos anticolinérgicos, las alergias, así como por el uso de ordenadores, tabletas y teléfonos (265).

En cuanto a los hallazgos clínicos oculares, en los pacientes con SS podemos observar una secreción lagrimal disminuida, aunque ya hemos dicho que las tasas de flujo lagrimal no se correlacionan con la incomodidad (265,266). La desecación puede provocar erosiones superficiales del epitelio corneal, incluso en casos más severos puede ocasionar una queratitis filamentosa. Algunos pacientes presentan conjuntivitis debido a la infección con *Staphylococcus aureus* u otros organismos. En raras ocasiones, se puede observar agrandamiento de la glándula lagrimal, incluso el desarrollo de linfomas (267). Otras posibles complicaciones oculares de SS incluyen ulceración, opacificación y en raros casos perforación corneal (265,266).

El diagnóstico de DED puede ser el primer hallazgo en la detección del SS, y se establece mediante la evaluación de los síntomas y los signos que manifiesta el paciente. A día de hoy, no existe ninguna prueba que de forma individual permita llegar a un diagnóstico definitivo de DED (268).

El primer paso para el diagnóstico es la realización de un cuestionario en torno a la sintomatología que refiere el paciente. En la literatura se han descrito una gran cantidad de cuestionarios, siendo los más empleados en los ensayos clínicos; el *Ocular Surface Disease Index* (OSDI), el cuestionario McMonnies, el cuestionario Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED), el *Symptom Assessment in Dry Eye survey* (SANDE) y el *Impact of Dry Eye on Everyday Life survey* (IDEEL).

Si el cuestionario acerca de la sintomatología del paciente encaja con un posible caso de DED, debe confirmarse mediante test objetivos. Del mismo modo si tenemos pacientes con algún signo aparente de afectación de la superficie ocular aunque no refiere sintomatología podría tratarse de una DED por lo que se recomienda ser sometido a estos test objetivos.

A continuación se describen los diferentes test para evaluar posibles casos de DED.

- 1- Tiempo de rotura lagrimal (TBUT):
Se trata de una prueba indirecta que permite valorar la calidad de la película lagrimal. Se define como el tiempo transcurrido entre el último parpadeo y la aparición de islotes de desecación en la superficie corneal por evaporación de la lágrima o su caída por pérdida de cohesión. Para su realización se tiñe la película lagrimal con fluoresceína y se visualiza con la luz azul cobalto en la lámpara de hendidura. Un TBUT se considera normal con un tiempo de rotura superior a 10 segundos. Un tiempo inferior puede ser debido a una DED evaporativa o a irregularidades en la superficie ocular (259,268,269).
- 2- Técnicas tinción superficie ocular:
La fluoresceína, el verde lisamina y el rosa de bengala son tinciones utilizadas para evaluar la superficie ocular. Todos pueden usarse individualmente para teñir el epitelio dañado de la córnea y la conjuntiva, sin embargo, la fluoresceína se usa normalmente para determinar la integridad de la córnea, y el verde lisamina así como el rosa de Bengala se observan con mayor facilidad en la conjuntiva. Estos colorantes vitales colocados en la película lagrimal muestran cambios en la superficie ocular: hebras mucosas, filamentos y áreas de epitelio desprotegidas por la mucina. La gravedad de la DED es directamente proporcional a la cantidad de superficie teñida. Las pruebas para el diagnóstico de DED que utilizan estas tinciones son las siguientes (268,269):

a. Ocular Staining Score (OSS):

Esta prueba fue introducida como herramienta para el diagnóstico del SS por el grupo SICCA en 2012 y ha mantenido su validez en el sistema de clasificación de la ACR-EULAR.

OSS proporciona un sistema simplificado, no irritativo y cuantitativo de clasificación que es fácilmente aplicable a la práctica clínica.

Esta prueba consiste en la aplicación por un lado del colorante verde de lisamina para evaluar la conjuntiva y por otro lado la fluoresceína para valorar la córnea. De forma que la puntuación total del OSS para cada ojo es la suma de la puntuación de fluoresceína y verde lisamina (270).

En primer lugar se realiza la instilación de fluoresceína a ambos ojos y a los 4-8 minutos se examinan las córneas mediante lámpara de hendidura con filtro de azul cobalto para establecer el patrón de tinción corneal a través de la evaluación de erosiones epiteliales puntiformes (PEE) teñidas con fluoresceína, de la siguiente manera:

- No evidencia de PEE: 0 puntos
- 1-5 PEE: 1 punto
- 6-30 PEE: 2 puntos
- >30 PEE: 3 puntos

Se añadirá un punto adicional si:

- Las PEE se producen en la parte central de 4 mm de diámetro de la córnea
- Se ven uno o más filamentos en cualquier parte de la córnea
- Se encuentran en cualquier parte de la córnea, uno o más parches de tinción confluyentes

La máxima puntuación obtenida para cada córnea es de 6 puntos. A continuación se aplica una gota de tinte verde de lisamina al 1% en el fondo de saco conjuntival inferior de ambos ojos. Inmediatamente después, las conjuntivas se examinan con la lámpara de hendidura a 10 aumentos, utilizando un filtro de densidad neutra sobre la fuente de luz para evitar el blanqueamiento de la conjuntiva. El verde lisamina tiñe las células conjuntivales y corneales que carecen de una barrera protectora de mucina, identificando así las células epiteliales dañadas. La evaluación se realiza a través de la medición de los puntos teñidos en la conjuntiva bulbar interpalpebral, valorando por un lado la conjuntiva nasal y por otro la temporal, tal y como se explica a continuación:

- 0: 0-9 puntos
- 1: 10-32 puntos
- 2: 33-100 puntos
- 3: >100 puntos o cualquier área de tinción $\geq 4\text{mm}^2$

La puntuación máxima para cada área de conjuntiva (nasal y temporal) es de 3 puntos, por lo tanto cada ojo puede obtener una puntuación máxima de 6.

El OSS total para cada ojo es la suma de la puntuación de tinción de fluoresceína de la córnea y las puntuaciones de verde de lisamina para la conjuntiva nasal y temporal. Por lo tanto, la puntuación máxima posible para cada ojo es 12 (271).

b. Sistema de Puntuación de Van Bijsterveld (VBS); Tinción con Rosa de Bengala:

El Rosa de Bengala (RB) es un derivado de la fluoresceína que tiñe filamentos mucosos y células muertas y degeneradas de conjuntiva y córnea. Se utiliza con una concentración del 1%, o menor, ya que es citotóxica y produce irritación cuando se instila (272). La técnica consiste en la aplicación de 2 a 5 μL de RB

al 1% examinándose con lámpara de hendidura mediante la ayuda del filtro verde. Para su evaluación, la superficie ocular se divide en tres sectores (conjuntiva nasal, conjuntiva temporal y córnea), graduando la tinción de cada uno de ellos de 0 a 3 según el criterio de Van Bijsterveld:

- 1: Pocos puntos separados
- 2: Muchos puntos separados
- 3: Muchos puntos que confluyen

3- Test de Schirmer:

Se define como una prueba para medir el cambio en el volumen de lágrimas (producción) por la humectación observada de una tira de papel estandarizada colocada sobre el párpado inferior durante un período de tiempo determinado. Se usa como uno de los principales signos para diagnosticar DED por déficit acuoso. Sin embargo, puede haber una considerable variación intrasujeto, día a día y visita a visita dependiendo de la gravedad de la DED, aunque esta variación se reduce en gran medida en sujetos con DED por déficit acuoso, caso de los pacientes con SS (268).

El test de Schirmer puede realizarse de dos formas: con o sin anestesia (268,273). La prueba de Schirmer sin anestesia mide lagrimeo reflejo (desgarro en respuesta a un estímulo), mientras que la prueba con anestesia mide los desgarros basales (no reflejo) (258). Por lo general, se establece DED cuando la cantidad de tira humectada es <5 mm en la prueba sin anestesia, y <3 mm con anestesia (258,268,270).

Aunque estas pruebas se usan de manera rutinaria para ayudar a diagnosticar DED, no existe consenso sobre cuáles deben emplearse específicamente. El uso conjunto de estas pruebas puede ayudar a identificar si el paciente sufre DED evaporativo, DED por deficiencia acuosa o ambos (269,274).

Otros dos test que recientemente se han aprobado en EEUU para el diagnóstico en consulta de la DED son la osmolaridad lagrimal (TO) y el nivel de matriz metaloproteinasa-9 (MMP-9) en la lágrima, aunque los autores discrepan en torno a su sensibilidad y especificidad (269)

Una vez confirmado el diagnóstico de DED, el oftalmólogo debe remitir al paciente a su reumatólogo para que este evalúe si el paciente cumple el resto de requisitos para el diagnóstico de SS, ya que a día de hoy ninguna prueba ocular por sí misma permite distinguir pacientes DED con SS de los pacientes DED no SS. Sin embargo los autores coinciden en que la DED suele ser mas severa en pacientes con SS y que los test que mas frecuentemente dan resultado positivo en estos pacientes son el test de Schirmer junto con las técnicas de tinción de superficie ocular (OSS y VBS) (275).

Junto con la sequedad ocular y oral, Hasta 60% de los pacientes con SS se quejan de sequedad sistémica que afecta a nariz, tráquea y, en las mujeres, la vagina, lo cual sugiere que otras glándulas también se ven afectadas en el contexto de la afectación exocrina (276).

2- Manifestaciones Extraglandulares.

Al menos la mitad de los pacientes con SS sufren manifestaciones extraglandulares de algún tipo (277). Las manifestaciones sistémicas se subdividen en no viscerales (piel, artralgia, mialgia) y viscerales (pulmón, corazón, riñón, gastrointestinal, endocrino, sistema nervioso central y periférico).

Existen dos mecanismos fisiopatológicos por los que se pueden producir estas manifestaciones sistémicas. Por un lado pueden ser el resultado de la infiltración linfocítica en el epitelio que rodea órganos como el hígado, los riñones o el sistema de bronquios y bronquiolos. Por otro lado puede deberse al depósito sistémico de inmunocomplejos dando lugar a vasculitis que puede afectar a diferentes tejidos, siendo los más frecuentes la piel, los riñones o el sistema nervioso periférico (278). La prevalencia de vasculitis en pacientes con SS oscila entre el 5-10% de los casos. El motivo exacto por el que se producen las vasculitis en el SS no es del todo claro, se cree que los linfocitos B sintetizan anticuerpos frente antígenos SS-Ro y SS-La lo cual da lugar a la formación de inmunocomplejos difíciles de eliminar y que acaban ocasionando esta dilatación vascular.

A continuación repasaremos los principales tejidos/sistemas extraglandulares que suelen afectarse con más frecuencia en pacientes con SS (Tabla 12).

2.1- Cutáneo.

La afectación cutánea es bastante común en pacientes con SS, pudiendo manifestarse de diversas formas, entre ellas como xeroderma, dermatitis palpebral, eritema anular (EA) o vasculitis cutánea.

El xeroderma o la sequedad cutánea, es la manifestación cutánea más frecuente en pacientes con SS, afectando hasta al 67% de los mismos (279). La etiología del xeroderma no está clara todavía. Inicialmente se pensaba que podría deberse a una infiltración linfocitaria de las glándulas sudoríparas lo que provocaría la disminución en la sudoración, sin embargo se ha comprobado que los pacientes con SS y xeroderma no padecen una atrofia de glándulas sudoríparas ni una disminución en la tasa de sudoración. No obstante, si que se ha observado una alteración en las citoqueratinas e involucrininas cutáneas, lo cual parece indicar que el xeroderma podría tener su origen en una alteración en las propiedades bioquímicas de la epidermis (279).

La dermatitis palpebral es una manifestación cutánea que aparece asociado a diversas enfermedades autoinmunes como la dermatomiositis o la psoriasis. En pacientes con SS se ha observado una prevalencia del 40% de los pacientes (280,281).

Con respecto a la vasculitis cutánea, los estudios señalan una prevalencia del 9,7% de los pacientes con SS. Su presentación clínica más frecuente es en forma de púrpura cutánea (88%

de los casos), otras formas fueron lesiones nodulares, digitales, rash maculopapular o úlceras cutáneas (282). Algunos pacientes también tienen vasculitis urticarial y vasculitis necrotizante de vasos medianos, así como lesiones trombóticas venosas y arteriales.

El eritema anular (EA) es un exantema eritematoso, caracterizado por un borde de delimitación ancho y elevado asociado a una palidez central (lesiones policíclicas anulares). Las lesiones curan sin cicatrices ni atrofia, pero pueden provocar hipopigmentaciones (283).

Los estudios retrospectivos (282,284) indican una prevalencia de EA del 9% de los pacientes con SS. Las localizaciones más frecuentes son la cara, las extremidades superiores y el cuello. Las biopsias tomadas a los pacientes muestran en todos los casos un infiltrado linfocitario perivascular.

Otras manifestaciones incluyen el vitíligo, la xerosis, anetodermia, alopecia y linfomas cutáneos (285,286).

Estudios recientes (11,287) han mostrado que otra de las manifestaciones sistémicas que pueden padecer los pacientes con SS son las lesiones mucocutáneas tipo erupciones purpúricas, urticaria, fenómeno de Raynaud o estomatitis comisural. Además en estos estudios se ha observado que los pacientes con estas lesiones mucocutáneas, presentan con más frecuencia enfermedades pulmonares, leucopenia, anemia, altos niveles de IgG, hipocomplementemia e incluso un mayor riesgo de desarrollo de linfomas, lo cual sugiere que estas lesiones surgen en pacientes con SS con alta actividad autoinmune sistémica.

2.2- Articular – Muscular.

La artralgia, dolor articular sin signos inflamatorios, en los pacientes con SS es de las manifestaciones clínicas más frecuentes. De acuerdo con la revisión sistemática de Ramos-Casals y cols. (282) que recogen 27 artículos sobre la frecuencia de pacientes con SS que padecen artralgias, la prevalencia media de artralgias es del 53% de los mismos.

Otra entidad articular muy frecuente en pacientes con SS es la artritis, caracterizada clínicamente por dolor, calor, enrojecimiento y sudoración durante el examen físico. La revisión de Casals y cols. (282) sitúa su prevalencia en un 16% de todos los pacientes con SS. Su aparición suele ser poliarticular y simétrica (282,288–290), de hecho, la forma clínica más frecuente de artritis que se asocia al SS es la artritis simétrica no erosiva que representa entre el 35% y el 55% de los casos. El cuadro clínico articular, puede ser persistente pero en la mayoría de ocasiones aparece con las exacerbaciones de la enfermedad. Otros pacientes pueden mostrar otro patrón denominado osteoartritis erosiva (291).

Aunque el número de articulaciones afectas varíe de unos pacientes a otros, en la mayoría de ellos no abarca más de cinco articulaciones, y de éstas, las que suelen afectarse con más frecuencia son la interfalángica, la metacarpofalángica y las muñecas (282).

La fatiga y los dolores musculares también se dan con frecuencia en los pacientes con SS. Se ha demostrado la asociación entre la polimiositis y el complejo sicca. Otros problemas musculares que pueden sufrir estos pacientes son la polimialgia reumática, la miositis por cuerpos de inclusión y la miopatía debida a medicamentos (estatinas y esteroides) (292). Por otra parte se

ha documentado la asociación entre fibromialgia y SS, justificando las mialgias en estos pacientes (293).

2.3- Pulmonar.

En el pulmón hay una gran cantidad de glándulas exocrinas que pueden afectarse por la infiltración linfocitaria típica del SS dando lugar a diferentes procesos patológicos. Puede estar afectada cualquier parte del órgano respiratorio ; vía respiratoria superior, inferior, parénquima, pleura, diafragma o sistema vascular pulmonar (1).

La prevalencia de pacientes con SS que presentan una afectación pulmonar según la literatura puede variar entre un 9-75% en función de los métodos diagnósticos empleados (294). Sin embargo, si nos fijamos en aquellos estudios que definen claramente la afectación pulmonar a través de los síntomas junto con anomalías en las pruebas de función respiratoria y alteraciones halladas en las imágenes de tomografía computerizada (TC), el rango de prevalencia de pacientes SS con afectación pulmonar se reduce entre el 9-22% (282).

Se han definidos algunos de los factores de riesgo asociados a afectación pulmonar, entre ellos: Hipergammaglobulinemia; linfopenia; positividad para marcadores de autoinmunidad como FR, anti-Ro, anti-La; disminución en la capacidad vital forzada (FVC) y en el volumen espiratorio forzado en un segundo; antecedente de hábito tabáquico; sexo masculino y edades avanzadas (295).

La parte del sistema respiratorio que con mayor frecuencia está involucrada en SS son las vías respiratorias y su afectación puede estar ocasionada por la disminución en la secreción mucosa debido a la destrucción glandular ocasionada por la infiltración linfocitaria. De hecho, se ha demostrado la presencia de infiltrados LT CD4+ en la mucosa bronquial de pacientes incluso en ausencia de sintomatología o de hallazgos patológicos en las pruebas de imagen (296).

La porción de vía respiratoria más afectada suele ser la tráquea, dando lugar a la llamada xerotráquea, que se caracteriza por una tos seca no productiva, aunque también puede verse afectada la mucosa nasal, oral, los bronquios o bronquiolos (297,298).

De hecho, la tos es la queja de tipo respiratorio más frecuente que manifiestan los pacientes con SS con una prevalencia entre el 41-61% de los mismos, afectando de forma considerable la calidad de vida de los pacientes en el 50% de los casos. Incluso puede aparecer este signo clínico con varios años de antelación al diagnóstico de la enfermedad. Su severidad dependerá de la sequedad traqueal que presente el paciente (298).

Otra complicación frecuente de las vías aéreas en pacientes con SS es la bronquiolitis, es decir la inflamación de los bronquiolos, que corresponden a la parte de la vía aérea que conduce a los alveolos. La bronquiolitis puede aparecer asociada a enfermedad pulmonar intersticial (EPI). La prevalencia de bronquiolitis ronda el 24% de todos los pacientes con SS, de acuerdo con criterios radiológicos actualizados. Los síntomas más asociados a las bronquiolitis son la tos seca, la disnea, las sibilancias e infecciones recurrentes (299).

Las bronquiectasias son otra de las posibles complicaciones respiratorias asociadas al SS. Se trata de una dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial y suele cursar con tos crónica asociada a intensa producción de moco y en casos más avanzados puede aparecer disnea,

sibilancias, hemoptisis y dolor torácico. Su frecuencia de aparición en pacientes con SS, varía entre el 7-54% de los casos. Entre los factores que se asocian con un mayor riesgo de aparición tenemos; mujeres, edad avanzada, la presencia de hernia de hiato y anticuerpos anti músculo liso (300–303).

Respecto a la afectación del parénquima pulmonar, tenemos que hablar principalmente de la enfermedad pulmonar intersticial. Estudios actuales indican que esta patología respiratoria tiene una prevalencia del 3-11% de los pacientes con SS (304). Las manifestaciones clínicas más frecuentes de EPI de acuerdo con la *European League Against Rheumatism-Sjögren Syndrome Task Force*, incluyen disnea, tos no productiva, crepitaciones, dolor torácico y fiebre (294). Los factores de riesgo de EPI-SS son: títulos elevados de anticuerpos antinucleares; positividad anti-*FR*, anti-*Ro*, anti-*La*; hipergammaglobulinemia; edad avanzada; diagnóstico de Fenómeno de Raynaud; artritis periférica o afectación esofágica (294,298,305).

Tanto los pacientes con sintomatología como aquellos que no la tengan pero acumulen factores de riesgo deben ser sometidos a la realización de un TC, ya que es la prueba diagnóstica más sensible hasta el momento (306). Entre las alteraciones más visibles en el TC podemos encontrar; adelgazamiento de la pared bronquial, nódulos, bronquiectasias, atrapamientos de aire, opacificaciones en vidrio esmerilado o consolidaciones (307).

Entre los subtipos de EPI, la más frecuentemente asociada a SS es la Neumonitis intersticial inespecífica (NSIP) (282,299). Las características histológicas de la NSIP incluyen inflamación intersticial junto con fibrosis (308).

Debemos mencionar que se han descrito casos de pacientes SS con hipertensión pulmonar ya sea originada por hipertensión arterial pulmonar, enfermedad venooclusiva pulmonar, enfermedad cardiaca valvular o por la propia EPI (295). Sin embargo su prevalencia exacta es desconocida, ya que hay muy pocos estudios que hayan monitorizado las presiones de llenado cardiaco mediante cateterismo (309). Los casos descritos en la literatura, están compuestos fundamentalmente por mujeres asiáticas entre 30-40 años que presentan disnea, tos y dolor torácico (297).

Los pacientes con SSp también pueden desarrollar neoplasias pulmonares, entre ellas las más frecuentemente asociada a SS son los linfomas no-hodking (LNH), y entre ellos el subtipo más común es el MALT (296). La prevalencia de linfomas pulmonares es del 1-2% de todos los pacientes con SSp (295). Un estudio reciente que recoge 7 casos de pacientes con linfoma pulmonar tipo MALT nos muestra una tendencia a la aparición en mujeres de edad avanzada (66 años de media) y con síntomas poco específicos como tos o disnea (310).

Estos linfomas tiene un pronóstico favorable con una tasa de supervivencia media a los 5 años del 65-90% de los casos con el tratamiento hematológico adecuado (298).

Otras enfermedades pulmonares asociadas a SSp aunque con prevalencias inferiores al 2% son la amiloidosis o la sarcoidosis (298).

Por último debemos tener en cuenta que los pacientes con SS pueden desarrollar infecciones oportunistas producidas por fármacos inmunosupresores, siendo de especial importancia las pneumonitis asociadas a fármacos como el infliximab o retuximab (311–313).

2.4- Cardiovascular.

Desde hace mucho tiempo se conoce la asociación existente entre enfermedades autoinmunes y patologías cardiovasculares, y la literatura también ha demostrado que los pacientes con SS tienen mayor riesgo de padecer algunas alteraciones cardiovasculares. Junto con los linfomas y las infecciones, las enfermedades cardiovasculares (ECV) han demostrado ser una de las principales causas de mortalidad en pacientes con SS (314,315). Sin embargo esto podría ser debido simplemente al hecho de que las ECV son la primera causa de muerte también en la población general. En los últimos años se ha evidenciado una clara asociación entre algunas enfermedades autoinmunes como la AR o el LES con un mayor riesgo de sufrir aterosclerosis coronaria, lo cual parece dejar claro que las enfermedades autoinmunes son en sí, un factor de riesgo independiente de aterosclerosis (316–319).

Con respecto al SS, algunos autores señalan que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar ECV (316,319–321), tanto por el hecho de padecer una enfermedad autoinmune con un importante componente inflamatorio que parece facilitar la formación de placas de ateroma, como por el hecho de que los pacientes con SSp acumulan más factores de riesgo que la población en general, tales como la hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, el tabaco y alcohol. Sin embargo otros autores han obtenido resultados contradictorios por lo que son necesarios más estudios que evalúen esta asociación SS-aterosclerosis (322–324).

2.5- Neurológico.

Las manifestaciones neurológicas pueden preceder a los síntomas de sequedad en el 40-93% de los casos. Alrededor del 20% de los pacientes con SS presentan o han presentado algún tipo de neuropatía, pudiendo afectar tanto al sistema nervioso central como al periférico, incluyendo: neuralgia del trigémino, hemorragia o ictus cerebral, convulsiones, meningoencefalitis aséptica o mielitis transversa (325). Estas lesiones pueden estar ocasionadas por la vasculitis propia de la enfermedad autoinmune o incluso por lesiones neuronales directas que podrían ser causadas por anticuerpos antineuronales o anti-Ro (326).

La literatura ha mostrado que la prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con SSp varía mucho de unos estudios a otros, con valores que oscilan entre el 2-60% de los casos (327). Sin embargo, la mayoría de estos estudios basan el diagnóstico de las neuropatías en los síntomas y signos que manifiestan los pacientes, sin los pertinentes estudios electrodiagnósticos necesarios para confirmar y concretar el tipo de neuropatía. Centrándonos en aquellos estudios que basan su diagnóstico de la neuropatía periférica en pruebas objetivas, la prevalencia de estas alteraciones neurológicas en pacientes con SSp se limita a un 2-11% de los casos (327–329).

En cuanto al tipo de neuropatía periférica, las más frecuentes entre los pacientes con SS fueron la polineuropatía axonal, es decir la pérdida de sensibilidad producida en múltiples nervios del cuerpo generalmente de forma bilateral, la mononeuropatía múltiple en la que están afectados dos o más nervios periféricos en zonas separadas del cuerpo, y finalmente la neuropatía sensorial causado por lesión de las neuronas sensoriales de la raíz dorsal y de los ganglios de Gasser (330,331).

La más frecuente a nivel craneal es la neuropatía trigeminal, que normalmente ocurre de forma bilateral y progresiva. Ésta se caracteriza por adormecimiento o parestesia con o sin dolor. Las

neuropatías sensoriales son más frecuentes que la disfunción motora, que si aparece puede afectar al nervio facial (228).

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario pueden presentar un amplio espectro de manifestaciones neurológicas centrales que pueden ser difíciles de diferenciar de otras enfermedades neurológicas como esclerosis múltiple progresiva primaria, mielopatía progresiva o mielitis transversa. Morreale y cols. (332) obtuvieron en su estudio una prevalencia de afectación del sistema nervioso central de más del 70% de los 120 pacientes con SSp, incluyendo todos aquellos pacientes con signos clínicos como dolor, fibromialgia, fatiga, dolor de cabeza y trastornos psiquiátricos o cognitivos. Por el contrario, Jamilloux y cols. (333) encontraron una prevalencia siete veces menor (10%) entre sus 420 pacientes, pero este grupo solo incluía pacientes con compromiso neurológico confirmado por pruebas diagnósticas específicas. Tjensvollf y cols. (334) confirmaron una alta frecuencia de cefalea en pacientes con síndrome de Sjögren primario (70%), aunque la prevalencia en el grupo control emparejado por edad y sexo fue muy similar (60%).

2.6- Psiquiátrico.

El componente psiquiátrico de los pacientes con SS también ha sido ampliamente analizado. Los estudios de Valtysdottir y cols.(335) mostraron que los pacientes con SSp presentaban con más frecuencia cuadros de ansiedad y depresión que los pacientes con otra enfermedad autoinmune como la AR. Del mismo modo, los pacientes con SSp referían más problemas de concentración y peor humor. Mediante el uso del Índice General de Bienestar Psicológico, se llegó a la conclusión de que los pacientes con SSp tenían peor calidad de vida y sensación de bienestar que los pacientes con AR.

La fatiga es otra de las principales manifestaciones extraglandulares, afectando alrededor del 70% de los pacientes con SSp. (336). La fatiga empeora la calidad de vida de los pacientes y su fisiopatología es desconocida incluyendo probablemente múltiples factores (336).

Un estudio reciente en el que comparaban variables de calidad de vida, fatiga, depresión y ansiedad entre pacientes con SSp y pacientes con complejo sicca no-SS, determinó que no existían diferencias significativas para ningún parámetro entre ambos grupos, lo cual parece indicar que tanto la fatiga como la ansiedad y/o la depresión de los pacientes puede estar más ligada a la sequedad de las mucosas que a la propia enfermedad autoinmune (337).

Estos estudios señalan la importancia del factor psicológico de los pacientes con SS a la hora de plantear un tratamiento integral del mismo (277).

2.7- Gastrointestinal.

Se han encontrado una gran variedad de manifestaciones gastrointestinales en los pacientes con SS, siendo la más común entre ellas la disfagia, estableciéndose una afectación del 80% de los pacientes con SS, con diferentes grados de intensidad (338,339) . Su etiología no está clara, aunque parece que podría ser debida a una combinación entre la hiposaliva y la alteración en la motilidad que presentan también los pacientes con SS, la cual a su vez podría estar ocasionada por una disfunción del sistema nervioso autónomo (340,341).

Las alteraciones gástricas pueden manifestarse de formas muy diversas con más de un 23% de los pacientes que manifiestan algún tipo de dispepsia. Las alteraciones pueden incluir una reducción en la producción de ácido, una disminución en la cantidad de anticuerpos antiparietales y gastritis (342). Esta última suele presentarse como un dolor abdominal junto con náuseas, vómitos, hinchazón y saciedad precoz.

La gastritis más prevalente entre los pacientes con SS es la gastritis atrófica, la cual se ha visto que afecta hasta el 65% de los pacientes. Esta gastritis parece incrementar su presencia con la edad. Existe una relación directa entre el grado de gastritis atrófica y el grado de infiltración linfocítica de la mucosa gástrica, siendo estas infiltraciones muy similares a las observadas en las glándulas salivales (343).

Los estudios que investigan la epidemiología de la enfermedad celíaca han observado una tendencia a su asociación con el SS (344). Así, los resultados del estudio de Szodoray y cols. (345), mostraron que el 4,5% de los pacientes con SSp eran celíacos, una prevalencia 10 veces mayor que la población general. El síntoma más común observado en los pacientes SS con celiaquía concomitante es el malestar abdominal generalizado (344). Esta enfermedad celíaca observada en pacientes con SS, suele ser de tipo latente y aparece con más frecuencia entre pacientes jóvenes con SS. También debemos destacar que algunos pacientes con SS pueden experimentar sensibilidad al gluten sin enfermedad celíaca (338,344).

2.8- Páncreas.

El páncreas comparte características similares tanto histológicas como funcionales con las glándulas salivales (346). La pancreatitis de origen autoinmune representa alrededor del 5% de todas las pancreatitis (347). Actualmente, no se han publicado estudios formales que relacionen la pancreatitis autoinmune con el SS; sin embargo, los investigadores han estimado que entre un 25-33% de los pacientes con SS presentan cambios morfológicos crónicos parecidos a la pancreatitis (348).

2.9- Hepático.

Se estima que los pacientes con SS tienen una prevalencia de coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) del 13% (349), observándose una mayor frecuencia entre varones de edades avanzadas del área mediterránea (350). Varios estudios han sugerido que los pacientes con SS primario tienen una respuesta inmunológica alternativa frente al VHC, lo que conduce a la aceleración del daño hepático (351). Analizando algunos marcadores de laboratorio, en comparación con pacientes SS sin infección por VHC, los pacientes con SS infectados por VHC tenían una tasa más alta de crioglobulinas y alteraciones en el patrón de autoanticuerpos (mayor frecuencia de FR, menor frecuencia de anti-La y anti-Ro). Estas alteraciones inmunológicas pueden reflejar cambios en la vigilancia neoplásica que también podrían explicar la mayor prevalencia de linfoma en pacientes VHC con SS (338).

Con respecto a la hepatitis autoinmune, parece ser que su incidencia en pacientes con SS es bastante menor a la ocasionada por VHC. Los estudios que han recogido casos de hepatitis autoinmune en paciente con SSp, muestran que ésta suele afectar con más frecuencia a mujeres jóvenes (338).

Tejido	Patología	Prevalencia	Autor (año)
Cutáneo	Xeroderma	67%	Bernacchi y cols. (2005)
	Dermatitis Palpebral	40%	Bernacchi y cols. (2004) Katayama y cols. (1994)
	Vasculitis cutánea	9,7%	Ramos-Casals y cols. (2015)
	Eritema Anular	9%	Ramos-Casals y cols. (2015)
Articular	Artralgia	53%	Ramos-Casals y cols. (2015)
	Artritis	16%	Ramos-Casals y cols. (2015)
Fatiga	Fatiga	70%	Wang-Fai Ng y Bowman J (2010)
Pulmonar	Xerotráquea	41-61%	Flamment y cols. (2016)
	Bronquiolitis	24%	Ito y cols. (2005)
	Bronquiectasias	7-54%	Mittoo y cols. (2014)
	Enfermedad pulmonar intersticial	3-11%	Parambil y cols. (2006)
Neurológico	Neuropatías periféricas	2-11%	Ramos-Casals y cols. (2008) Pavlakís y cols. (2011) Brito-Zeron y cols. (2013)
	Neuropatías centrales	10%	Jamilloux y cols. (2014)
Gastrointestinal	Disfagia	80%	Popov y cols. (2018) Sheikh y cols. (1995)
	Dispepsia	>23%	Ebert y cols. (2012)
Renal	Nefritis intersticial	9%	Ramos-Casals y cols. (2015)
	Glomerulonefritis	4%	Ramos-Casals y cols. (2015)

Tabla 12: Prevalencia manifestaciones extraglandulares más frecuentes en pacientes con SS

2.10- Renal.

Los pacientes con SSp pueden manifestar dos tipos de alteraciones a nivel renal, por un lado la nefritis intersticial (NI) ocasionada por el infiltrado linfocitario del epitelio tubular, y por otro lado la glomerulonefritis (GN) consecuencia de la vasculitis sistémica mediada por inmunocomplejos (352,353).

Se han publicado una gran cantidad de estudios que analizan la prevalencia de afectación renal en pacientes SSp, obteniéndose resultados que oscilan desde un 1% en grandes series retrospectivas (354,355), un 5-14% en estudios europeos (66,356), hasta >30% en una cohorte

de pacientes de China (357). Los estudios en los que se ha verificado la patología renal mediante biopsia, han demostrado que la NI se da en 2 de cada 3 casos (355,358,359). La revisión sistemática de Ramos-Casals en el año 2015 (282) señala que la prevalencia de nefritis intersticial es del 9% de los pacientes con SSp mientras que la de GN apenas alcanza el 4%. De todas formas, los autores coinciden en que estos datos de prevalencia de afectación renal pueden estar subestimados, ya que la función renal puede deteriorarse y no dar sintomatología en sus fases iniciales (360). De hecho la NI no suele conllevar sintomatología clínica inicialmente, más allá de alteraciones electrolíticas, aumento de la creatinina en suero así como proteinuria. Sin embargo, aunque suele tener un curso benigno, la progresión de la nefritis intersticial ocasionará un agravamiento de la función renal que puede conducir al desarrollo de una hipertensión arterial y una acidosis tubular renal grave que puede conllevar la aparición de complicaciones potencialmente graves como el síndrome de Fanconi e incluso parálisis hipopotasémica (360). Por ello es recomendable valorar periódicamente la función renal de los pacientes con SSp y ante la sospecha de posible NI, confirmar el diagnóstico mediante una biopsia renal.

En cambio la GN es una complicación renal que conlleva una gran sintomatología por lo que puede ser diagnosticada rápidamente. Estos pacientes suelen presentar hipertensión, proteinuria muy elevada, hematuria e insuficiencia renal aguda que conduce al síndrome nefrítico, poniendo en peligro la vida del paciente (360).

3- Actividad Sistémica de la Enfermedad.

Con el fin de determinar de una forma objetiva y medible, el grado de actividad sistémica autoinmune de los pacientes con SS, en 2009 la EULAR elabora la escala ESSDAI (66). Se trata de un sistema de puntuación, que analiza la situación del enfermo órgano por órgano, incluyendo un total de 12 sistemas, es decir dominios; cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso periférico (SNP), sistema nervioso central (SNC), hematológico, glandular, constitucional, linfadenopático y biológico. Cada uno de estos sistemas se divide en tres o cuatro niveles de actividad que se encuentran perfectamente definidos, y se les asigna una puntuación diferente a cada uno de estos niveles de actividad (Tabla 13) (66,361). De esta forma, tras el análisis de los 12 órganos, se obtiene una puntuación total que permite clasificar al paciente con SS en función de su actividad sistémica, de la siguiente forma; actividad sistémica baja ($ESSDAI < 5$), actividad sistémica moderada ($5 \leq ESSDAI \leq 13$), actividad sistémica alta ($ESSDAI \geq 14$) (362).

En 2014 Ramos-Casals y cols. (156) aplicaron la herramienta ESSDAI a una serie de 921 pacientes con SSp, confirmando que más del 80% de los pacientes presentaban un índice $ESSDAI > 1$, es decir una enfermedad con implicación sistémica ya en el momento de su diagnóstico. En ellos, los órganos más frecuentemente afectados fueron las articulaciones, pulmones, piel y SNP.

Otros estudios, que aglutinan más de 2.500 pacientes de diferentes poblaciones europeas, en los que se ha empleado el sistema ESSDAI, han demostrado que el SSp es a todas luces una enfermedad autoinmune sistémica (155,363).

Por otra parte, este panel de expertos de la EULAR también crea el índice ESSPRI (*EULAR SS Patient Reported Index*) (364). Este índice modelado sobre un grupo de 230 pacientes con SS de múltiples nacionalidades fue diseñado para evaluar la gravedad de los principales síntomas

asociados al SS. Tal como el ESSDAI, el objetivo de este índice es la creación de una herramienta que sea útil para su uso tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria. El ESSPRI está constituido por 3 dominios, sequedad (incluye oral, ocular y global), fatiga y dolor (articular o muscular), evaluables cada uno de ellos en una escala del 0 al 10 (364).

La eficacia tanto del ESSDAI como del ESSPRI ha sido validada por una gran cohorte independiente, demostrándose su reproducibilidad y su gran eficacia para evaluar la actividad sistémica del paciente y monitorizar sus cambios (365).

Dominio	Actividad	Descripción
Constitucional Excluir fiebre de origen infeccioso o pérdida de peso voluntaria	No=0	Ausencia de los siguientes síntomas
	Baja=3	Fiebre leve o intermitente (37,5-38,5°C), sudoración nocturna y/o pérdida de peso involuntaria (5-10% del peso corporal)
	Moderada=6	Fiebre alta (>38,5°C), sudoración nocturna y/o pérdida de peso involuntaria >10% del peso corporal)
Linfadenopatía y linfoma Excluir infecciones	No=0	Ausencia de los siguientes acontecimientos
	Baja=4	Linfadenopatía ≥ 1 cm en alguna región nodal o ≥ 2 cm en región inguinal
	Moderada=8	Linfadenopatía ≥ 2 cm en alguna región nodal o ≥ 3 cm en región inguinal y/o esplenomegalia (palpable clínicamente o evaluado mediante imágenes)
	Alta=12	Actual trastorno linfoproliferativo maligno de células B
Glandular Excluir sialolitos o infecciones	No=0	Ausencia de tumefacción glandular
	Baja=2	Pequeña tumefacción glandular con agrandamiento parotídeo (≤ 3 cm) o leve tumefacción submandibular o lacrimal
	Moderada=4	Gran tumefacción glandular con agrandamiento parotídeo (> 3 cm) o importante tumefacción submandibular o lacrimal
Articular Excluir osteoartritis	No=0	Ausencia de afectación articular activa actualmente
	Baja=2	Artralgias en manos, muñecas, tobillos y pies acompañadas de rigidez matutina (> 30 min)
	Moderada=4	1-5 sinovitis (de 28 articulaciones)
	Alta=6	≥ 6 sinovitis (de 28 articulaciones)
Cutáneo Calificar como “No actividad” a las características estables de larga duración	No=0	Ausencia de afectación cutánea activa actualmente
	Baja=3	Eritema multiforme
	Moderada=6	Vasculitis cutánea limitada, que incluye vasculitis urticarial, o púrpura limitada a pies y tobillo, o lupus cutáneo subagudo
	Alta=9	Vasculitis cutánea difusa, que incluye vasculitis urticarial o púrpura difusa o úlceras relacionadas con vasculitis

Tabla 13: EULAR Sjögren Syndrome disease activity index (ESSDAI), dominios, definiciones y puntuaciones.

Dominio	Actividad	Descripción
Pulmonar Calificar como "No actividad" las características estables y duraderas relacionadas con el daño o la afección respiratoria no relacionada con la enfermedad (uso de tabaco, etc.)	No=0	Ausencia de afectación pulmonar activa actualmente
	Baja=5	Tos persistente debido a afectación bronquial sin anomalías radiográficas en la radiografía o evidencia radiológica o en el HRCT de enfermedad pulmonar intersticial con: ausencia de disnea y prueba de función pulmonar normal
	Moderada=10	Implicación pulmonar moderadamente activa, como enfermedad pulmonar intersticial que se muestra mediante HRCT con falta de aliento durante el ejercicio (NYHA II) o pruebas de función pulmonar anormal restringidas a: 70%> DLCO \geq 40% u 80%> FVC \geq 60%
	Alta=15	La afectación pulmonar muy activa, como la enfermedad pulmonar intersticial que se muestra por HRCT con dificultad para respirar en reposo (NYHA III, IV) o con pruebas de función pulmonar anormales: DLCO <40% o FVC <60%
Renal Calificar como "No actividad" las características estables de larga duración y la afectación renal no relacionada con la enfermedad. Si se ha realizado una biopsia, califique la actividad según las características histológicas primero	No=0	Ausencia de afectación renal actualmente activa con proteinuria <0,5 g / día, ausencia de hematuria, ausencia de leucocituria, ausencia de acidosis o proteinuria estable y duradera
	Baja=5	Evidencia de compromiso renal leve activo, limitado a acidosis tubular sin insuficiencia renal o compromiso glomerular con proteinuria (entre 0.5 y 1 g / día) y sin hematuria o insuficiencia renal (FGR \geq 60 ml / min)
	Moderada=10	Implicación renal moderadamente activa, como acidosis tubular con insuficiencia renal (FGR <60 ml / min) o compromiso glomerular con proteinuria entre 1 y 1,5 g / día y sin hematuria o insuficiencia renal (FGR \geq 60 ml / min) o evidencia histológica de glomerulonefritis extramembranosa o importante infiltrado linfocitario intersticial
	Alta=15	Compromiso renal muy activo, como afectación glomerular con proteinuria > 1,5 g / día, o hematuria o insuficiencia renal (FGR <60 ml / min), o evidencia histológica de glomerulonefritis proliferativa o compromiso renal relacionado con la crioglobulinemia

Tabla 13 (cont): EULAR Sjögren Syndrome disease activity index (ESSDAI), dominios, definiciones y puntuaciones.

HRCT: Tomografía computerizada de alta resolución. NYHA: New York Heart Association. DLCO: Transferencia pulmonar de monóxido de carbono, FVC: capacidad vital forzada; FGR: Filtrado glomerular,

Dominio	Actividad	Descripción
Muscular Excluir debilidad debida a corticoesteroides	No=0	Ausencia de afectación muscular activa actualmente
	Baja=6	Miositis leve activa mostrada por EMG anormal, RM o biopsia, sin debilidad muscular y creatina quinasa ($N \leq CK \leq 2N$)
	Moderada=12	Miositis moderadamente activa comprobada por EMG anormal, RM o biopsia, con debilidad muscular (déficit máximo de 4/5) o creatina quinasa elevada ($2N < CK \leq 4N$),
	Alta=18	Miositis altamente activa que se muestra por EMG anormal, RM o biopsia, con debilidad muscular (déficit $\leq 3/5$) o creatina quinasa elevada ($>4N$)
Sistema Nervioso Periférico (SNP) Calificar como "No actividad" las características estables y duraderas o la afectación del SNP no relacionada con la enfermedad	N=0	Ausencia de afectación activa del SNP actualmente
	Baja=5	Participación del SNP activa leve, como polineuropatía axonal sensorial pura que se muestra por NCS o neuralgia trigeminal (V) * Neuropatía de fibra pequeña comprobada
	Moderada=10	Afectación del SNP moderadamente activa mostrada por NCS, como la neuropatía sensorial motora axonal con un déficit motor máximo de 4/5, neuropatía sensorial pura con presencia de vasculitis crioglobulinémica, ganglionopatía con síntomas restringidos a ataxia leve / moderada, polineuropatía desmielinizante inflamatoria (CIDP) con Insuficiencia funcional leve (déficit motor máximo de 4/5 o ataxia leve) O afectación del nervio craneal de origen periférico (excepto neuralgia del trigémino (V))
	Alta=15	Participación del SNP altamente activa mostrada por NCS, como neuropatía sensorial motora axonal con déficit motor $\leq 3/5$, afectación del nervio periférico debido a vasculitis (mononeuritis múltiple, etc.), ataxia severa debido a ganglionopatía, polineuropatía desmielinizante inflamatoria (CIDP) con severo deterioro funcional: déficit motor $\leq 3/5$ o ataxia severa
Sistema Nervioso Central (SNC) Calificar como "No actividad" las características duraderas o la afectación del SNC no relacionada con la enfermedad	No=0	Ausencia de afectación activa del SNC actualmente
	Moderada=10	Características de afectación del SNC moderadamente activas, como afectación del nervio craneal de origen central, neuritis óptica o síndrome similar a la esclerosis múltiple con síntomas restringidos a la insuficiencia sensorial pura o deterioro cognitivo comprobado
	Alta=15	Características de afectación del SNC altamente activas, como vasculitis cerebral con accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica, síndrome similar a la esclerosis múltiple con déficit motor

Tabla 13 (cont): EULAR Sjögren Syndrome disease activity index (ESSDAI), dominios, definiciones y puntuaciones.
EMG: electro miograma, RM: Resonancia Magnética; NCS: Estudio de conducción nerviosa.

Dominio	Actividad	Descripción
Hematológico Para la anemia, la neutropenia y la trombopenia, solo se debe considerar la citopenia autoinmune Excluir de deficiencia de vitamina o hierro y la citopenia inducida por fármacos	No=0	Ausencia de citopenia autoinmune
	Baja=2	Citopenia de origen autoinmune con neutropenia ($1000 < \text{neutrófilos} < 1500 / \text{mm}^3$) y / o anemia ($10 < \text{hemoglobina} < 12 \text{ g / dl}$) y / o trombocitopenia ($100\ 000 < \text{plaquetas} < 150\ 000 / \text{mm}^3$) o linfopenia ($500 < \text{linfocitos} < 1000 / \text{mm}^3$)
	Moderada=4	Citopenia de origen autoinmune con neutropenia ($500 \leq \text{neutrófilos} \leq 1000 / \text{mm}^3$) y / o anemia ($8 \leq \text{hemoglobina} \leq 10 \text{ g / dl}$) y / o trombocitopenia ($50\ 000 \leq 100\ 000 / \text{mm}^3$) o linfopenia ($\leq 500 / \text{mm}^3$)
	Alta=6	Citopenia de origen autoinmune con neutropenia ($\text{neutrófilos} < 500 / \text{mm}^3$) y / o anemia ($\text{hemoglobina} < 8 \text{ g / dl}$) y/o trombocitopenia ($\text{plaquetas} < 50\ 000 / \text{mm}^3$)
Biológico	No=0	Ausencia de cualquiera de las siguientes características biológicas
	Baja=1	Componente clonal y / o hipocomplementemia (bajo C4 o C3 o CH50) y / o hipergammaglobulinemia o nivel alto de IgG entre 16 y 20 g / L
	Moderada=2	Presencia de crioglobulinemia y / o hipergammaglobulinemia o niveles altos de IgG $> 20 \text{ g / L}$, y/o hipogammaglobulinemia de inicio reciente o disminución reciente del nivel de IgG ($< 5 \text{ g / L}$)

Tabla 13 (cont): EULAR Sjögren Syndrome disease activity index (ESSDAI), dominios, definiciones y puntuaciones.

4- Síndrome de Sjögren y Embarazo.

Como hemos dicho el SS es una enfermedad que afecta con más frecuencia a mujeres y aunque predomina en edades avanzadas, también afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. En este sentido surge la cuestión de si el SS puede afectar de alguna forma al embarazo o viceversa. Con el objetivo de aclarar esta cuestión, en 2017 Gupta S. y cols publicaron una revisión de la literatura (366). De acuerdo con estos autores, parece ser que los marcadores serológicos más característicos del SS como son los anticuerpos anti-SSA, anti-SSB, el incremento en los niveles de microglobulinas y el descenso en los de complemento, pueden ocasionar complicaciones en los embarazos de las mujeres con SS. Parece ser que estos anticuerpos son capaces de cruzar la barrera placentaria sobre la semana 12 de embarazo dando lugar a las siguientes complicaciones:

- Aborto espontáneo y pérdida del feto: Múltiples estudios han mostrado una tasa mayor de abortos en mujeres embarazadas con SS. Esto puede explicarse en primer lugar por la edad generalmente avanzada de las pacientes en el momento de la concepción y, en segundo lugar, por un posible factor inmunológico involucrado en los mecanismos de aborto involuntario.
- Incremento de partos prematuros: Parece que existe una mayor incidencia de partos prematuros en mujeres embarazadas con SS, lo cual podría estar ocasionado por una restricción en el crecimiento intrauterino.
- Patologías fetales:
 - Bloqueo cardiaco congénito (BCC): Se ha demostrado una mayor incidencia de bloqueos cardiacos congénitos en bebés de madres con elevados niveles de anticuerpos anti-SS (367). De hecho este BCC es la complicación fetal más grave que puede ocurrir y podría estar ocasionada por la lesión del nódulo atrioventricular por parte de los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB (366,368). La prevalencia de BCC en recién nacidos de mujeres con anticuerpos anti-SSA, se ha estimado del 1-2%, y por otro lado la tasa de recurrencia en una paciente con estos anticuerpos que haya tenido previamente un hijo con este problema, es aproximadamente 10 veces mayor (366,369,370).
 - Lupus neonatal: La incidencia de lupus neonatal en la descendencia de una madre con anticuerpos anti-SSA se estima en aproximadamente 1- 2% de los casos.

Por otro lado, el SS parece que puede agravarse durante el embarazo y en el periodo de post-parto, esto es debido fundamentalmente a que el embarazo y el periodo postnatal pueden agravar la hipertensión pulmonar que ya pueden padecer las pacientes asociado a su SS (366).

5- Síndrome de Sjögren en varones.

Como hemos visto el SS es una enfermedad predominante en el sexo femenino, y la pregunta que se han hecho muchos autores es la siguiente: ¿El SS se comporta igual en hombres que en mujeres?. Para responder a esta cuestión, Ramirez Sepúlveda y cols han publicado dos estudios de cohortes en los que analizan las diferencias entre hombres y mujeres con SSp (371,372). Sus resultados muestran en primer lugar que los varones son diagnosticados en edades más jóvenes que las mujeres, y en segundo lugar que la enfermedad parece ser más agresiva en los hombres que en las mujeres, lo cual se evidencia en que los hombres padecen con más frecuencia manifestaciones extraglandulares (complicaciones pulmonares, vasculitis cutáneas, linfadenopatías y linfomas) y expresan más frecuentemente positividad para anticuerpos anti-Ro, sobre todo anti-Ro52 y anti-La, lo cual sugiere que los varones presentan una mayor actividad del sistema inmunológico.

VII. LINFOMAS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN.

Numerosos artículos científicos (373–377) han evidenciado que los pacientes con SS tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma no-Hodgkin (LNH) que la población general. Sin embargo, los estudios señalan riesgos relativos de LNH muy dispares. En 2005 se publicó el primer meta-análisis que recogió 5 estudios que analizaban el riesgo de desarrollo de linfomas; sus resultados indicaron que los pacientes con SSp tenían un riesgo de desarrollar LNH 18 veces superior al de la población general (378). En 2014, Liang Y y cols. publicaron una nueva revisión sistemática y metaanálisis respecto al riesgo de desarrollar neoplasias malignas por parte de los pacientes con SSp (379). Esta vez la revisión recopiló un total de 11 estudios que analizaban la relación SSp-LNH y concluyeron que los pacientes con SSp tienen un riesgo 14 veces mayor de desarrollar un LNH que la población general. Es importante destacar que ambos metaanálisis incluyen pacientes diagnosticados de SS con criterios anteriores incluso a los de 2002 de la AECG, con lo cual pueden estar incluyendo pacientes que bajo los criterios de hoy en día no se considerarían SS, y por lo tanto estas cifras de riesgo de desarrollo de linfomas podrían estar infra-estimadas.

De acuerdo con Vivino y cols., entre un 5-7% de los pacientes con SS, desarrollarán un linfoma en un periodo de 10 años (224).

Recientemente se ha publicado un estudio en nuestro país (380), en el que se establece un seguimiento durante una media de 66 meses a un total de 1300 pacientes con SS, con el objetivo de valorar la aparición de cualquier tipo de neoplasia en estos pacientes. Los resultados mostraron que los pacientes con SS tienen 11 veces más riesgo de desarrollar una neoplasia hematológica que la población general, siendo la mayoría de estas neoplasias (60%) linfomas (380).

La mayoría de los linfomas son de linfocitos B y sin duda, el tipo más frecuente es el linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas o MALT (60% de los casos) seguido del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y del linfoma nodal de zona marginal de células B (NMZL) (314,381,382).

El linfoma MALT suele ser de bajo grado, en el 70% de los casos se presenta como una pequeña masa tumoral de curso indolente, de localización nodal en el 15%, extranodal en el 46%, nodal y extranodal en el 39% de los casos. La localización más frecuente son las glándulas salivales, especialmente la parótida. Otras localizaciones descritas son: estómago, representando la localización extraglandular y extranodal más frecuente en pacientes SS, nasofaringe, piel, hígado, riñón y pulmón (383). La mayoría de veces cursa con ausencia de síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna), presentándose estos solamente en un 25% de los casos.

Del mismo modo que ocurre en la etiopatogénesis del SS, diversos estudios recientes han evaluado el papel de los mecanismos genéticos y epigenéticos en la etiopatogénesis del desarrollo de linfomas en pacientes con SSp, de tal forma que hoy en día se considera que las anomalías cromosómicas y genéticas, junto con los mecanismos epigenéticos como la metilación de ADN, son los principales responsables de estos procesos linfoproliferativos (384).

Uno de las anomalías cromosómicas que se ha relacionado con un alto grado de desarrollo de linfomas MALT son las translocaciones cromosómicas que producen un incremento en la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) el cual es un factor de transcripción clave en la regulación de la respuesta inmune (385,386).

En segundo lugar, sabemos que BAFF es una molécula muy implicada en la activación y estimulación de los linfocitos B y es un actor principal en la patogénesis de SSp. Pues bien, se ha observado que una mutación del receptor BAFF, His159Tyr, confiere un mayor riesgo de linfoproliferación en pacientes con LNH a través de la activación de la ruta de NF- κ B (387). Por otro lado, algunos polimorfismos del gen BAFF han demostrado estar asociados a mayor riesgo de linfomas (388).

En tercer lugar, se han demostrado asociaciones entre algunas infecciones virales y bacterianas que inducen inflamación crónica, y los linfomas MALT extraganglionares, incluyendo el VHC, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydomphila psittaci* y *Borrelia burgdorferi* (389,390).

Brito-Zeron y cols. (351) estudiaron la presencia de VHC en una población española de 783 pacientes con SS, y determinaron que el 13% de ellos eran VHC positivos. El linfotropismo del VHC sugiere que el virus podría actuar no solo como un estímulo para producir y liberar inmunoglobulinas, sino también para promover el proceso de linfomagénesis.

Por último, muchos autores postulan que la estimulación antigénica crónica por autoantígenos podría estar muy relacionada con el proceso linfoproliferativo que se puede dar en los pacientes SSp. Además, se ha visto que algunas alteraciones moleculares oncogénicas, como la inestabilidad de microsátélites, la pérdida del control del ciclo de las células B y posiblemente la sobreproducción forzada de estimuladores biológicos específicos de las células B también podrían desempeñar un papel importante (209,391,392).

Dado el impacto considerable del linfoma sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con SSp, es fundamental encontrar posibles marcadores clínicos o inmunológicos, que nos permitan identificar cuales de los pacientes con SS tienen un mayor riesgo de desarrollo de linfomas, con el fin de establecer un seguimiento más cercano de los mismos (393).

En la literatura se han publicado y propuesto una gran cantidad de posibles factores de riesgo asociados a linfomas. En este sentido cabe destacar que algunos autores han propuesto una subclasificación de los pacientes con SS en función de su riesgo a desarrollar linfomas. Así se referían a pacientes SS tipo I como aquellos con alto riesgo de evolución a linfomas, y tipo II aquellos pacientes con bajo riesgo de linfomatogénesis (376,394,395).

En 2015 se publicó una revisión sistemática y metaanálisis que recopilaba estudios publicados que analizaran factores de riesgo de evolución a linfoma/enfermedad linfoproliferativa (ELP), seleccionándose finalmente un total de 18 artículos (393). Los resultados mostraron que los aspectos clínicos más frecuentemente asociados a linfoma/ELP fueron; linfadenopatías, agrandamiento parotídeo y púrpura palpable, mientras que los marcadores serológicos más asociados al desarrollo de linfomas/ELP fueron; crioglobulinemia y bajos niveles de complemento C4 (Tabla 14). Además, la presencia de más de un factor de riesgo clínico o serológico incrementó la probabilidad de progresión hacia la malignidad (396–398).

La crioglobulinemia en SSp está probablemente relacionada con la activación policlonal de células B (399). Distinguimos 3 tipos de crioglobulinas. Las crioglobulinas de tipo I son inmunoglobulinas monoclonales únicas unidas a un trastorno linfoproliferativo de células B, las crioglobulinas de tipo II que consisten en IgG policlonal de inmunoglobulina junto con IgM monoclonal con actividad de factor reumatoide y las crioglobulinas de tipo III que comprenden IgG policlonal e IgM policlonal con actividad de factor reumatoide (399). El SSp generalmente se asocia con la presencia de crioglobulinas tipo II y tipo III, un entorno denominado crioglobulinemia mixta (396).

Otros marcadores que han evidenciado una notable asociación con riesgo de linfoma/ELP han sido la esplenomegalia, niveles bajos de complemento C3, linfopenia CD4+ y neutropenia. En cambio, otros marcadores propuestos previamente como posibles factores de riesgo como; anemia, ANA+, FR+ o hipergammaglobulinemia, no han mostrado asociación con linfoma/ELP según esta revisión (393).

Los resultados de este metaanálisis parecen mostrar que el riesgo de desarrollo de linfomas aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad. Así se observó que una media de un 4% de los pacientes con SSp desarrollaron linfoma durante los primeros 5 años de seguimiento, un 10% a los 15 años y un 18% a los 20 años (393).

	Clinicos	Serológicos
Alto riesgo evolución linfoma/ELP	Tumefacción parotídea	Crioglobulinemia
	Linfadenopatías	Bajos niveles C4
	Púrpura palpable	
Notable riesgo evolución linfoma/ELP	Esplenomegalia	Bajos niveles C3
		Linfopenia CD4+
		Neutropenia

Tabla 14: Factores riesgo desarrollo Linfoma en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

*ELP: Enfermedad Linfoproliferativa

Un estudio realizado en 2017 sobre el desarrollo de neoplasias en una población española de pacientes con SS, también analizó posibles factores de riesgo asociados a estas neoplasias, encontrando un mayor riesgo de linfoma MALT en pacientes que presentaban actividad sistémica elevada de acuerdo con el sistema ESSDAI, positividad para crioglobulinas y niveles bajos de C3, mientras que el riesgo de linfomas de células B no MALT no se vio relacionado con el nivel de actividad sistémica ESSDAI pero si que se relacionó con anemia, gammapatía monoclonal, crioglobulinas y bajos niveles de C4 (380).

Hay que destacar el estudio de Theander y cols.(35) en el que analizaron la relación entre la detección de ELEs en las biopsias de pacientes con SSp y el desarrollo de linfomas. Según sus resultados, la presencia ELEs en biopsias de glándulas salivales labiales de pacientes con SSp alcanzó un valor predictivo positivo del 16% para el LNH, mientras que su valor predictivo

negativo alcanzó casi el 99%. Por el contrario Haacke y cols. (400) no confirmaron el papel de las ELEs como biomarcadores para el desarrollo de linfoma, por lo que es necesario una mayor investigación sobre la relación ELEs - riesgo linfoma.

Otro parámetro histológico que recientemente ha sido analizado en relación con el riesgo de desarrollo de LNH es el eje inflamósoma NLR3P, el cual parece asociarse a SS mas grave y a riesgo de linfomatogénesis (401,402).

El pronóstico de estos linfomas tipo MALT suele ser bueno, con tasas de mortalidad que oscilan entre el 23-33% de los casos (224). Si nos fijamos en las tasas de supervivencia a los 5 años, el mejor pronóstico lo tienen los linfomas tipo MALT con un 94,12%, seguido de los NMZL con un 87,5% y por último los DLBCL con una supervivencia del 75% (387,403)

VIII. PRONÓSTICO DEL PACIENTE CON SINDROME DE SJÖGREN.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con SS no está claro. La supervivencia estimada a los 5, 10 y 20 años tras del diagnóstico de SSp es 95%, 90% y 81% respectivamente (404). Las tasas de mortalidad han ido disminuyendo con el paso de los años, desde el 40% publicado por Kasan y cols. en 1978 (374), pasando por tasas de entre 20-26% publicadas en estudios de los años 90 (405–407), hasta tasas del 5-15% ya en estudios del siglo XXI (22,376,408–410).

Actualmente existe controversia en torno a si los pacientes con SSp tienen un mayor riesgo de mortalidad que la población general. Los estudios poblacionales publicados muestran resultados contradictorios acerca de la mortalidad de estos pacientes con SS. Mientras que algunos estudios no determinaron un mayor riesgo de mortalidad en pacientes SSp comparado con la población general (poblaciones emparejadas por edad y sexo) (411), estudios como el de Thomas y cols. sobre una población escocesa, mostró que los pacientes con SSp tenían una mortalidad 2 veces superior a la del resto de población (412). A priori podría pensarse que estos pacientes tienen un riesgo de mortalidad mayor asociado a su mayor predisposición al desarrollo de linfomas, sin embargo como hemos visto anteriormente el pronóstico de estos linfomas tipo MALT suele ser bueno.

Con el objetivo de arrojar algo de luz en torno a este asunto, en 2015 Singh y cols. publicaron una revisión sistemática y metaanálisis en el que analizaron la literatura publicada hasta la fecha acerca de la mortalidad, sus factores de riesgo y sus causas en pacientes con SS (314). Esta revisión seleccionó 10 estudios de cohortes que incluyeron un total de 7888 pacientes con SSp, de los cuales fallecieron 692 tras un periodo de seguimiento medio de 9 años, por lo tanto se observó que los pacientes con SSp no tenían un mayor riesgo de fallecimiento que la población general. Las principales causas de mortalidad de acuerdo con esta revisión fueron patologías cardiovasculares, neoplasias linfoides e infecciones, sin embargo en la mayoría de los diez estudios incluidos no se especificó si estas causas de muerte eran proporcionalmente más frecuentes en el grupo SS comparado con la población general (314).

Solamente observamos un mayor riesgo de mortalidad si seleccionamos un subconjunto de pacientes con características de enfermedad severa. Pero, ¿quiénes pertenecen a este subgrupo con mayor riesgo de mortalidad?. Pues fundamentalmente varones de edad avanzada, con importantes signos de afectación extraglandular y agrandamiento parotídeo. Mientras que a nivel serológico incluimos en este grupo pacientes con bajos niveles de complemento y crioglobulinemia (Tabla 15).

Características demográficas	Sexo masculino
	Edad avanzada
Características clínicas	Tumefacción parotídea
Características serológicas	Niveles bajos complemento
	Crioglobulinemia
Nivel de actividad sistémica ESSDAI	Máximo nivel actividad en algún dominio
	ESSDAI ≥ 14

Tabla 15: Factores que incrementan el riesgo de mortalidad en pacientes SSp
ESSDAI: EULAR Sjögren syndrome disease activity

Con respecto a la mortalidad de pacientes con SSp, también es muy interesante el estudio publicado por Brito-Zeron y cols en el que analizan el riesgo de mortalidad en función de la actividad ESSDAI de una cohorte española de 1045 pacientes (404). Sus resultados muestran que uno de los factores más asociados al riesgo de fallecimiento de los pacientes con SSp, es un elevado índice de actividad de enfermedad ESSDAI. De hecho, al analizar las diferentes causas de muerte, se observó que los pacientes que fallecieron lo hicieron mayoritariamente debido a enfermedad sistémica, es decir aquella muerte ocasionada por un daño específico a alguno de los órganos incluidos en el sistema ESSDAI, o a enfermedad infecciosa. Estos tenían una puntuación basal ESSDAI dos veces mayor en comparación con los pacientes que fallecieron por causas no relacionadas con SS, lo que sugiere que una actividad sistémica basal alta puede estar relacionada con un mayor riesgo de muerte. Sus resultados muestran que tanto aquellos pacientes con el nivel máximo de actividad en algunos de los dominios ESSDAI, como aquellos individuos SSp con una puntuación ESSDAI ≥ 14 tienen una tasa de mortalidad mayor a la de la población en general, y por lo tanto proponen que estos pacientes sean revisados con más frecuencia (3-6 meses) que los pacientes SSp sin niveles altos de actividad ESSDAI, los cuales proponen que deben ser revisados de forma anual (404).

IX. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN.

Los expertos sugieren que los pacientes con síndrome de Sjögren deben ser manejados por un equipo multidisciplinario que incluya al menos un reumatólogo, un dentista y un oftalmólogo (413).

El SS es una enfermedad que a día de hoy continúa siendo incurable. No existe ninguna herramienta terapéutica eficaz en la resolución de este proceso autoinmune, por lo tanto el tratamiento utilizado para manejar a los pacientes con esta exocrinopatía se centra en dos aspectos fundamentales:

- 1- Tratamiento sintomático de las manifestaciones sicca
- 2- Tratamiento de las complicaciones extraglandulares

1- Tratamiento sintomático de las manifestaciones sicca.

El tratamiento sintomático del complejo sicca de la enfermedad es fundamental para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Se han propuesto una gran variedad de intervenciones tópicas y sistémicas en individuos con SS para intentar restaurar / estimular la función de las glándulas salivales/lagrimales o reemplazar la saliva/lágrima ausente (414). No obstante, la mayoría de estrategias terapéuticas se basan en una combinación de experiencia personal, opinión de expertos y evidencia científica de baja calidad.

En la tabla 16 se resumen las principales herramientas terapéuticas descritas para el manejo de la sequedad oral/ocular con su nivel de recomendación de acuerdo con los niveles de evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CMBEO), expuestos en la tabla 17.

Manifestación de SSp	Tratamiento
Sequedad oral	Flúor tópico (A) Estimulación masticatoria (C) Barniz, gel o enjuagues Clorhexidina (C) Neuro-electro estimulación (C) Secretagogos: Pilocarpina y Cevimelina (A) Educación y modificación del medio ambiente; eliminación de fármacos perjudiciales (A)
Sequedad ocular	Educación y modificación del medio ambiente; eliminación de fármacos perjudiciales, lágrimas artificiales, geles y ungüentos (A) Ciclosporina local (B) Glucocorticoides (C) Tapones lagrimales (C) Secretagogos: Pilocarpina y Cevimelina (A)

Tabla 16: Herramientas terapéuticas del complejo sicca del SS y sus grados de recomendación según el CMBEO.

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio	Grado de recomendación	
1a	Revisión sistemática de ECCAs	A	Se asigna cuando hay una evidencia consistente de nivel 1
1b	ECCA individual		
1c	Series de casos, todos o ninguno		
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes	B	Se asigna cuando hay una evidencia consistente de nivel 2 o 3 Se asigna cuando se puede hacer una extrapolación a partir de estudios de nivel 1
2b	Estudio de cohortes individual		
2c	Estudios de resultados		
3a	Revisión sistemática de estudio de casos-control		
3b	Estudio de caso-control individual		
4	Series de casos	C	Se asigna cuando hay una evidencia consistente de nivel 4 Se asigna cuando se puede hacer una extrapolación a partir de estudios de niveles 2 o 3
5	Opinión de expertos	D	Se asigna cuando hay evidencia de nivel 5 o estudios inconsistentes o inconclusos de cualquier nivel.

Tabla 17: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación según el CMBE0

*ECCA: Ensayo clínico controlado aleatorizado

1.1- Sequedad Oral.

Los principales objetivos del tratamiento de la sequedad oral son aliviar los síntomas de sequedad al reemplazar o estimular la producción de saliva, restablecer la función y prevenir el daño de los tejidos blandos y duros de la cavidad oral (415).

En general a todos los pacientes con xerostomía se les recomienda evitar ambientes secos y medicación que puedan provocar hiposalivación así como tener a mano siempre una botella de agua para poder dar sorbos pequeños que alivien su sequedad (414–416).

La determinación del tipo de tratamiento que se implemente en el paciente con SS para el manejo de su sequedad oral, debe basarse en una minuciosa exploración oral por parte del odontólogo que determine el nivel de hiposialia (leve, moderada, severa)

En pacientes con hiposialia leve, teniendo en cuenta que aún conservan un buen potencial de secreción salival, el tratamiento se basará en la combinación de sustitutos salivales, agentes lubricantes y la estimulación mecánica mediante el uso de chicles o caramelos sin azúcar (417). No existe ninguna evidencia científica que avale la eficacia de ninguno de estos productos tópicos en la mejora de la xerostomía de los pacientes con SSp (418). Estos sustitutos salivales y agentes lubricantes también se recomiendan en pacientes con hiposialia muy severa en los que el potencial de secreción glandular es prácticamente nulo (414).

Para aquellos casos en los que el paciente tenga una hiposialia moderada-grave, pero con una función glandular residual demostrada mediante sialometría estimulada, se recomienda el uso de fármacos parasimpaticomiméticos como la pilocarpina o la cevimelina, siempre que no existan contraindicaciones para su prescripción (Tabla 18) (228,419).

Contraindicaciones
Asma bronquial no controlada
EPOC
Iritis
Glaucoma de ángulo estrecho
Embarazo/lactancia

Tabla 18: Contraindicaciones fármacos parasimpaticomiméticos
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Hay que destacar que estos dos fármacos son las únicas herramientas terapéuticas que han mostrado tener una evidencia científica concluyente en el tratamiento de la sequedad oral y ocular en pacientes con SSp. De acuerdo con los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs) que avalan su efectividad, las dosis orales que proporcionan el mejor equilibrio entre la eficacia y los efectos adversos son para la pilocarpina de 5 mg cada 6 h y para la cevimelina de 30 mg cada 8 h (420–425). Los efectos adversos más frecuentes ocasionados por estos agonistas muscarínicos incluyen sudoración, sensación de calor o enrojecimiento, aumento de la frecuencia urinaria, dolor de cabeza, náuseas, sinusitis, diarrea, faringitis y dolor abdominal.

Se ha estudiado el uso de dispositivos de electroestimulación para mejorar la función salival. Los resultados de estos estudios no son concluyentes. Mientras que algunos no mostraron ninguna mejoría en la salivación de los pacientes (426,427), un ECCA realizado sobre 66 pacientes con SSp determinó que la electroestimulación fue efectiva en la mejora de la función salival sin producir ningún efecto adverso (428).

También se ha analizado el efecto de los tradicionales fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (FARME) sobre la producción de saliva, sin obtener resultados positivos. Y por último, y aunque lo desarrollaremos en el apartado de terapias biológicas, se ha estudiado mucho la eficacia del Rituximab (RTX) en la mejora de la producción glandular con resultados contradictorios (429).

Como hemos visto, uno de los principales problemas odontológicos que presentan los pacientes con SS derivado de su hiposialia es la mayor incidencia de caries y por ello son muchos los autores que han evaluado diferentes estrategias para su control en estos pacientes. En 2018 Zero y cols (430) realizaron una revisión sistemática acerca de la efectividad de diferentes terapias para el control de la caries en pacientes con SS y publicaron una serie de recomendaciones basadas en la evidencia.

La herramienta terapéutica que ha demostrado una gran evidencia de efectividad en la prevención de caries en estos pacientes es el uso de flúor tópico. Estos autores no especifican que tipo de flúor ni que pauta de aplicación es la más efectiva ya que no existe ninguna evidencia científica a favor de alguna. Algunos autores recomiendan para pacientes con SS el uso diario de dentífricos y geles de flúor que contengan un 1,1% de fluoruro de sodio o al menos el uso una vez a la semana de enjuague con fluoruro neutro al 0,2%, combinado con la aplicación profesional de barniz de fluoruro neutro al 5% cada 6 meses (431).

Otra terapia evaluada fue el uso de clorhexidina. En este sentido los autores concluyen que la eficacia de la clorhexidina en la prevención de caries tiene una evidencia débil basada en los resultados contradictorios de los ECCAs publicados.

Por último, estos autores establecen como recomendación de moderada evidencia, el uso adicional de agentes mineralizantes no fluorados en pacientes SS con hiposialia y gran cantidad de caries.

Otras recomendaciones empíricas que se da a los pacientes SS con hiposialia son las siguientes (415,416):

- Evitar agentes irritantes como el tabaco y el alcohol
- Revisiones periódicas (3-6 meses) en el odontólogo para el tratamiento y la prevención del desarrollo de caries o infecciones oportunistas (candidiasis)
- Dieta baja en carbohidratos refinados y evitar las bebidas ácidas.
- Hábitos de higiene oral óptimos (cepillado tras las comidas, seda o cepillos interproximales, colutorios...)

1.2- Sequedad Ocular.

Tal como ocurre con el manejo de la hiposialia, el tratamiento de la sequedad ocular cambia en función de la gravedad de la afectación.

Cuando los síntomas son leves e intermitentes, puede ser suficiente con la aplicación de medidas preventivas como evitar ambientes secos, evitar fármacos que puedan disminuir la producción lagrimal o promover una buena higiene de los párpados (414).

Cuando estas medidas ya no son suficientes, la primera línea de tratamiento se basa en el uso de lágrimas artificiales al menos dos veces al día. Existen una gran variedad de lágrimas artificiales que varían en su composición. De todas ellas a pesar de que ninguna ha mostrado una gran superioridad frente a las demás, los estudios que analizan su efecto sobre la superficie ocular, respaldan el uso de lágrimas artificiales sin conservantes que contengan hialuronato o

carboximetilcelulosa (258,432–434). Reservándose el uso de los ungüentos lubricantes cuando los pacientes se vayan a dormir, ya que su efecto es más duradero y pueden dificultar la visión (419).

Para los pacientes que ya presentan una inflamación de la superficie ocular asociado a la queratoconjuntivitis seca, puede ser necesario el uso de antiinflamatorios tópicos (258), aunque su uso debe ser lo más corto posible para evitar los efectos adversos del uso prolongado de este tipo de fármacos (435).

ECCAs han respaldado el uso de un inmunosupresor como la ciclosporina tópica al 0,05-0,1% dos veces al día para el tratamiento de la sequedad ocular moderada-severa, aunque se ha visto que su aplicación durante periodos superiores a 6 meses, no aportó ningún beneficio (436–438).

Del mismo modo que los estudios han demostrado la efectividad de la pilocarpina y cevimelina en el tratamiento de la sequedad oral, también han demostrado su eficacia en la reducción de los síntomas y signos de la sequedad ocular (420,423,439).

Finalmente, para aquellos casos más refractarios, puede realizarse el bloqueo del sistema de drenaje lagrimal mediante el uso de taponos mucosos, lo cual aumenta el tiempo de residencia de las lágrimas naturales en la superficie ocular disminuyendo los signos y síntomas de la queratoconjuntivitis seca (258).

Respecto a las terapias biológicas, el RTX ha mostrado resultados prometedores en la mejora de la función lagrimal aunque son necesario más ECCAs que avalen estos resultados (440). Y por otro lado, un estudio reciente ha demostrado que el uso de colirio con plasma rico en factores de crecimiento obtenido a partir de plasma del propio paciente, mejora de forma significativa la xeroftalmia en pacientes con SS (441)

2- Tratamiento de las complicaciones extraglandulares.

2.1- Tumefacción Glándulas Salivales.

Todas las herramientas terapéuticas empleadas en el tratamiento del aumento de tamaño de las glándulas salivales de los pacientes con SSp, se basan en la experiencia clínica y no en los resultados de ECCAs.

La estrategia terapéutica dependerá del tipo de tumefacción y su tiempo de evolución.

A continuación describimos las pautas de tratamiento recomendadas para cada uno de los casos de sialoadenitis que suelen presentar los pacientes con SSp, entre paréntesis incluiremos el grado de recomendación de cada una de estas terapias, de acuerdo con la CMBEO (414):

-Tumefacción parotídea o submandibular unilateral aguda:

Ante esta situación, lo primero que tenemos que hacer es descartar que se trate de un proceso infeccioso ocasionado por una sialolitiasis.

- 1- Si observamos infección, pero no calcificaciones, debemos pautar solamente tratamiento antibiótico (D)
- 2- Si detectamos algún tipo de sialolito, tendremos que valorar la actitud terapéutica en función de variables como el tamaño y su localización. Estas opciones varían desde una actitud expectante aconsejando ingesta de abundante agua y sialogogos, un abordaje quirúrgico del sialolito, marsupialización, sialoendoscopia, hasta tratamientos más radicales como la submaxilectomía o parotidectomía, reservada para aquellas situaciones refractarias a todo tipo de tratamientos. Otra opción plausible son las infiltraciones intraglandulares con toxina botulínica tipo A.
- 3- Si no observamos infección aguda ni presencia de cálculos, podemos pautar un tratamiento con corticosteroides sistémicos durante un corto periodo de tiempo (D).

- Tumefacción parotídea bilateral aguda:

Si se descarta que pueda tratarse de un linfoma, podemos iniciar un tratamiento breve con glucocorticoides (B).

- Tumefacción parotídea bilateral crónica:

Controles periódicos para descartar linfoma. En raros casos puede realizarse tratamiento quirúrgico (D).

También se ha evaluado la eficacia de las nuevas terapias biológicas, como el rituximab, belimumab y abatacept, en manejo de la tumefacción glandular (442,443). Sin embargo aunque algunos estudios han mostrado resultados beneficiosos, ningún ECCA ha corroborado su efectividad en el tratamiento de estos agrandamientos glandulares (414,444).

2.2- Artralgia y Artritis.

Los fármacos más empleados en el tratamiento de estas patologías articulares son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), hidroxiquina, metotrexate, leflunomida y corticosteroides. Su aplicación se basa en la eficacia de estos en el manejo del dolor articular asociado a otras enfermedades autoinmunes como el LES o la AR, sin embargo no hay actualmente evidencia de su efectividad en pacientes con SSp (414).

Uno de los FARME más estudiados en el manejo de artralgias en pacientes con SSp es la hidroxiquina. De hecho 2 estudios retrospectivos mostraron una mejora en los pacientes que fueron tratados con 6-7 mg/kg al día de hidroxiquina (445,446). Sin embargo, posteriormente se publicaron dos ECCAs que no observaron ninguna mejoría articular en los pacientes con SSp (447,448).

El metotrexate es el medicamento de elección en el tratamiento de la artritis tanto en pacientes con AR como con LES, motivo por el cual también es el fármaco más empleado para tratar la

artritis de pacientes con SSp. Sin embargo, no existen estudios que hayan demostrado su eficacia para esta indicación, además no se conoce su dosis semanal óptima lo cual es muy importante ya que es un fármaco hepatotóxico (414).

Debido a la similitud en su mecanismo de acción, la leflunomida también es pauta en pacientes con artritis (449). Por otra parte, el uso de glucocorticoides sistémicos durante periodos de tiempo cortos, ha mostrado su eficacia para el tratamiento de esta patología articular (450).

2.3- Fatiga.

La fatiga es un factor muy difícil de evaluar de forma objetiva, ya que ésta puede ser influenciada por muchos otros factores como la ansiedad, la depresión, la fibromialgia, la sequedad o el dolor. Por ello se han publicados pocos ECCAs que evalúen terapias para su manejo (451).

Estos ECCAs han valorado la efectividad de fármacos como el ácido graso esencial omega-6, ácido gamma-linoléico (452), dehidroepiandrosterona (453,454), e hidroxicloroquina (447,448,455), no observando mejoría en la fatiga de los pacientes con SSp.

Con respecto a los fármacos biológicos, el único que ha demostrado efectividad en algunos ECCAs es el rituximab (444,456), aunque otros ensayos clínicos elaborados en poblaciones más numerosas concluyeron que el tratamiento con RTX no producía ningún efecto sobre la fatiga (457,458).

Otros fármacos que han mostrado su falta de efectividad en la mejora de la fatiga han sido etanercept, infliximab y belimumab (459–461).

2.4- Complicaciones cutáneas.

El tratamiento de las complicaciones cutáneas más leves que aparecen en los pacientes con SSp, como el xeroderma o la urticaria, es el mismo que se emplea en otros pacientes con estas alteraciones sin SS (414).

Para el tratamiento del eritema anular, se recomienda empezar con un tratamiento tópico con glucocorticoides (462).

En caso de lesiones refractarias a tratamientos tópicos o lesiones extensas, puede considerarse el uso de corticosteroides sistémicos.

Otros fármacos que se pueden emplear en lesiones refractarias de eritema anular son: hidroxicloroquina, metotrexate, azatioprina, dapsona, talidomida y mofetil micofenolato (414,463,464).

Con respecto a la vasculitis cutánea, su tratamiento puede ser complicado porque a veces se asocia a vasculitis visceral, agravando mucho el pronóstico. Los fármacos más empleados en el tratamiento de la vasculitis cutánea son los glucocorticoides sistémicos, aunque también pueden ser adecuados el metotrexate, la azatioprina o el mofetil micofenolato (465).

Todas estas terapias se recomiendan en base a su eficacia en el tratamiento de pacientes con lupus cutáneo y/o sistémico.

2.5- Complicaciones Pulmonares.

Como hemos dicho, la principal manifestación clínica de afectación pulmonar en pacientes con SSp es la tos. Su manejo se basa en la aplicación de inhaladores que incluyan glucocorticoides y/o agonistas β 2-adrenérgicos, aunque su eficacia no ha sido demostrada por ningún ECCA (414).

Con respecto a la enfermedad pulmonar intersticial, la mayoría de pacientes la padecen con una intensidad moderada que no requiere ningún tratamiento (466).

Para aquellos casos más severos, se recomiendan tratamientos sistémicos con glucocorticoides, mofetil micofenolato o azatioprina, aunque estos tratamientos tampoco están respaldados por ECCAs (414).

2.6- Complicaciones renales.

El tratamiento de las complicaciones renales, ni esta estandarizado ni está basado en ECCAs. Para todos los pacientes con algún grado de afectación renal, se les recomiendan suplementos de bicarbonato y/o electrolitos a largo plazo para evitar complicaciones graves (414).

En el manejo de la nefritis intersticial se recomiendan tratamientos sistémicos con glucocorticoides o inmunosupresores como el mofetil micofenolato (467). La ciclofosfamida ya no se recomienda, a pesar de que algunos estudios han demostrado indicios de su eficacia, debido a la gran cantidad de efectos adversos que conlleva (356).

Para los casos en los que ya hay una afectación glomerular, es decir glomerulonefritis, se establece un tratamiento con glucocorticoides sistémico, desde orales hasta intravenosos a altas dosis para conseguir la remisión de la enfermedad. Una vez ésta se ha logrado, se pauta un tratamiento de mantenimiento basado en inmunosupresores como la azatioprina o la ciclofosfamida (468). Otras opciones de tratamiento son la plasmaféresis o el mofetil micofenolato.

Algunos autores recomiendan el uso de rituximab para los pacientes SSp con nefritis, a pesar de que los estudios publicados han mostrado resultados contradictorios respecto a su eficacia para el manejo de esta complicación extraglandular (469–471).

La mayoría de estas opciones de tratamiento se basan en la evidencia de su efectividad en pacientes con nefritis secundaria a LES.

2.7- Complicaciones musculares.

Ante un paciente con SSp con mialgias, se debe confirmar el diagnóstico de miositis mediante electromiografía, resonancia magnética o biopsia, ya que se ha visto que en un 40-50% de los

casos este dolor muscular se asocia al dolor crónico generalizado relacionado con problemas de fatiga y falta de sueño (472). Para estos casos de dolor muscular sin evidencias de miositis, el tratamiento consiste en el uso de analgésicos.

El tratamiento de la miositis en pacientes con SSp se basa nuevamente en evidencias empíricas, ya que no hay ECCAs que respalden su efectividad. Para los verdaderos casos de miositis, se recomienda el uso de glucocorticoides orales o intravenosos en función de la gravedad de la afectación muscular. Para aquellos casos más severos se puede combinar el uso de corticoides con inmunosupresores con el fin de reducir la dosis de los primeros. El inmunosupresor de primera elección para estos casos es el metotrexate (473), y en casos refractarios puede utilizarse la azatioprina, mofetil micofenolato, tacrolimus, ciclosporina o inmunoglobulinas intravenosas (474,475).

Algunos ensayos clínicos han demostrado que la asociación de rituximab con glucocorticoides o inmunosupresores puede ser efectiva en el tratamiento de polimiositis refractarias (476,477).

2.8- Complicaciones neurológicas.

No existen ECCAs que hayan evaluado la efectividad de los tratamientos neurológicos en pacientes con SSp.

Para las neuropatías del SNP se recomienda el uso de glucocorticoides orales, variando la dosis en función de la gravedad de la misma. Mientras que para el mantenimiento tras la remisión se utilizan fármacos inmunosupresores como la azatioprina, la ciclofosfamida o el mofetil micofenolato (478–480).

Para los casos de afectación del SNC, el tratamiento empírico se basa en el uso de altas dosis de glucocorticoides junto con fármacos inmunosupresores si es necesario. Otros tratamientos para las manifestaciones del SNC en pacientes con SSp incluyen plasmaféresis, rituximab y fármacos orales como azatioprina, micofenolato mofetilo y metotrexate (481,482).

2.9- Linfoma.

Como hemos dicho, el tipo de linfoma más frecuentemente asociado a SSp es el Linfoma MALT. A día de hoy, no se ha establecido un tratamiento estándar debido a que se trata en muchas ocasiones de un tumor con buen pronóstico, hasta el punto de que en algunos casos puede ser adecuada la monitorización cercana sin aplicar ningún tipo de terapéutica (381,483).

En el caso en que sea necesario aplicar tratamiento, éste dependerá de los siguientes factores: tipo de paciente, tamaño, número y ubicación del tumor, linfadenopatías asociadas o el índice ESSDAI (414).

Se han descrito múltiples herramientas terapéuticas para su manejo entre las que se encuentran el tratamiento quirúrgico, la radioterapia o la quimioterapia que suele ser la opción más empleada (381,387).

Otra opción de tratamiento es el uso de rituximab, el cual puede aplicarse de forma exclusiva o en combinación con agentes alquilantes como bendamustina o fludarabina con o sin ciclofosfamida (484–486).

Para el tratamiento del linfoma difuso de células B (DLBCL) suele emplearse la combinación de rituximab con terapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) (381,487).

En la tabla 19 resumimos las principales herramientas terapéuticas para el manejo de las diferentes complicaciones extraglandulares asociadas al SS.

Complicación extraglandular	Patología	Tratamiento
Tumefacción glandular	Sialoadenitis infecciosa	Antibioterapia
	Sialoadenitis por sialolitiasis	Técnicas exéresis sialolito
	Sialoadenitis no infecciosa ni obstructiva	1° Descartar linfoma 2° Glucocorticoides sistémicos
Articulares	Artralgias y artritis	AINEs Hidroxicloroquina Metotexate Leflunomida Glucocorticoides orales
Cutáneas	Eritema anular	Glucocorticoides tópicos Lesiones refractarias: - Glucocorticoides sistémicos - hidroxicloroquina - metotexate - azatioprina - dapsona - talidomida - mofetil micofenolato
	Vasculitis cutánea	Glucocorticoides sistémicos Metotexate Azatioprina Mofetil micofenolato
Pulmonares	Tos	Inhaladores: - Glucocorticoides - Agonistas β 2-adrenérgicos
	Enfermedad pulmonar intersticial severa	Glucocorticoides sistémicos Mofetil micofenolato Azatioprina

Tabla 19: Tratamiento de las complicaciones extraglandulares del Síndrome de Sjögren.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

Complicación extraglandular	Patología	Tratamiento
Renales	Nefritis intersticial	Glucocorticoides sistémicos Mofetil micofenolato
	Glomerulonefritis	1º Glucocorticoides sistémicos 2º Terapia mantenimiento: -Azatioprina -Ciclofosfamida -Plasmaferesis -Mofetil micofenolato
Musculares	Mialgias	Analgésicos
	Miositis	Glucocorticoides sistémicos y/o Metrotrexate Casos refractarios: Glucocorticoides sistémicos y/o - Azatioprina - Mofetil micofenolato - Tacrolimus - Ciclosporina - Inmunoglobulinas intravenosas
Neurológicas	Neuropatías SNP	Glucocorticoides orales Terapia mantenimiento: - Azatioprina - Ciclofosfamida - Mofetil micofenolato
	Neuropatías SNC	Glucocorticoides sistémicos (altas dosis) + inmunosupresores
Linfoma	MALT	Monitorización Radioterapia Exéresis quirúrgica Quimioterapia: - Rituximab - Rituximab + agentes alquilantes
	DLBCL	Quimioterapia: - Rituximab + CHOP

Tabla 19 (cont): Tratamiento de las complicaciones extraglandulares del SS.

SNP: Sistema nervioso periférico; SNC: Sistema nervioso central; MALT: *Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas*; DLBCL: *Linfoma difuso de células B grandes*; CHOP: *ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona*.

3- Terapias biológicas.

Tradicionalmente las enfermedades autoinmunes han sido tratadas mediante el uso de corticosteroides y fármacos inmunosupresores poco selectivos, con grandes efectos secundarios. En cambio, hoy en día, y gracias a los avances en el conocimiento etiopatogénico de estas enfermedades, se están empleando terapias biológicas altamente selectivas con muchos menos efectos secundarios.

En el caso del SS, se han desarrollado fármacos cuyo objetivo es actuar sobre los principales componentes celulares o proteicos relacionados con la etiopatogenia actualmente conocida de esta enfermedad.

3.1- Células B.

3.1.1- Bloqueo directo de células B.

Los tratamientos biológicos más prometedores son aquellos que actúan directamente sobre los linfocitos B.

La actuación sobre los receptores de las células B puede estimular o bloquear a estas células de su entrada en el ciclo celular, así como inducir o bloquear su apoptosis, todo dependerá del tipo de receptor bloqueado y de su etapa celular (488).

Dentro de este grupo de fármacos, el más estudiado es el Rituximab. Se trata de un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a un receptor transmembrana localizado en los linfocitos B, denominado CD20 y al unirse provoca la lisis celular de la misma, ocasionando en sangre una depleción completa de células B. Si bien es cierto que el rituximab no es completamente selectivo de los linfocitos B, reduciendo también parcialmente el recuento de linfocitos TCD4+, TCD8+ y neutrófilos (489).

Tras su aplicación en pacientes con SSp, se ha visto que junto a la depleción completa de células B en suero, a nivel glandular ocasiona una disminución en el número de linfocitos B (490), un descenso en el número de linfocitos T colaboradores (491) y una disminución en la concentración de IL-17 (26) debido a que sus células productoras (T17c) también presentan el receptor de membrana CD20 (492).

En la literatura comienzan a aparecer estudios que evalúan el uso del RTX en pacientes con SS en 2005 y desde entonces se han publicado una gran cantidad de ellos (493). Estas investigaciones evalúan la efectividad del rituximab en diferentes aspectos, desde las manifestaciones clínicas del complejo sicca, la fatiga, hasta sus efectos en las características sistémicas de la enfermedad o su eficacia en el tratamiento del linfoma.

Los resultados de estos estudios han sido controvertidos. Así, mientras algunos señalan que el RTX es más eficaz que los tratamientos clásicos (corticosteroides e inmunosupresores) para el tratamiento de las características extraglandulares de los pacientes con SSp, otros no han observado dicha eficacia. En 2016 Souza y cols. (440) publicaron una revisión sistemática y metaanálisis en el que evaluaron la eficacia y seguridad del uso de rituximab en pacientes con SS. Sus conclusiones fueron las siguientes:

- El uso de un único ciclo de RTX en pacientes con SSp, ha demostrado una discreta mejoría de la función lacrimal (evidencia de calidad moderada).
- RTX es una herramienta con potencial para mejorar el flujo salival (evidencia de baja calidad).
- RTX no ocasionó ninguna mejoría a las 24 semanas con respecto a la fatiga, la mejora en la calidad de vida del paciente, la actividad sistémica de la enfermedad ni la percepción del paciente de la sequedad oral (evidencia de baja calidad).

Como consecuencia, no se recomienda el uso de RTX para el tratamiento exclusivo de los síntomas más frecuentes en el SS, es decir la sequedad, la fatiga y los dolores (494).

Por otro lado, diversos autores han demostrado que el RTX es eficaz en tratamiento de pacientes con SSp con afectación sistémica grave (495) o linfomas (491) refractarios a tratamientos con corticoides e inmunosupresores sistémicos. Por lo tanto la evidencia científica avala su uso para estos pacientes cuando no mejoran con tratamientos estándar (496).

Otros anticuerpos monoclonales anti-CD20 utilizados han sido ocrelizumab, ofatumumab y obinutuzumab. Mientras que el epratuzumab, anticuerpo monoclonal específico del receptor CD22 que ha demostrado en un ensayo clínico que ocasiona una depleción parcial de células B (497), actualmente está siendo evaluado en dos ensayos clínicos de fase III en pacientes con LES, enfermedad que comparte con el SS anomalías en la función y activación de las células B.

3.1.2- Bloqueo indirecto de Células B.

Como sabemos BAFF es una citoquina fundamental en la etiopatogénesis del SS al promover la supervivencia de los linfocitos B. De hecho se ha comprobado su correlación con el nivel de actividad sistémica, la infiltración linfocítica glandular, la formación de ELEs y el desarrollo de linfomas (498,499).

El único anticuerpo monoclonal, que actúa bloqueando la unión de BAFF a linfocitos B, aplicado en un estudio (ensayo BELISS) en pacientes con SSp es el Belimumab. En este estudio se seleccionaron pacientes con SSp diagnosticados precozmente o bien con una gran actividad sistémica y se les administraron 10mg/kg de Belimumab las semanas 0, 2 y 4 y cada 4 semanas hasta la semana 24. En la semana 28 se realizó la evaluación de los pacientes y se observó que en el 60% de ellos se había producido una mejora en 2 o más de los siguientes items: sequedad, fatiga, dolor muscular, actividad sistémica y reducción de biomarcadores (461). En un estudio de extensión, a este mismo grupo de pacientes se les mantuvo el tratamiento cada 4 semanas hasta la semana 48, siendo evaluados en la semana 52. EL 87% de los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 52, mantuvieron la mejora en los niveles de actividad sistémica y en la reducción de biomarcadores de células B, en cambio no se observaron dichas mejorías en los test de sialometría, Schirmer o índice focal (443). Un tercer estudio publicó los resultados del seguimiento de estos pacientes 6 y 12 meses tras finalizar el tratamiento de Belimumab, observando un incremento en los niveles de actividad sistémica (ESSDAI) así como en la cantidad de biomarcadores (500).

3.2- Células T.

Abatacept es una molécula que se une a los receptores CD80 y CD86 de las células presentadoras de antígeno y bloquea su interacción específica con el receptor CD28 de células T, inhibiendo la activación de células T y a su vez la activación de células B dependientes de éstas. Los pocos estudios publicados acerca del efecto del Abatacept en pacientes con SSp han dejado ver que puede producir una disminución de la actividad sistémica de la enfermedad, en los niveles de gamma-globulinas, en la cantidad de ELEs en glándulas parótidas, así como una reducción en la fatiga y mejora en la calidad de vida de los pacientes. No obstante, los datos son contradictorios en torno a si se produce mejora o no en las funciones glandulares (442,501–503).

3.3- Citoquinas.

Los primeros fármacos anti-citoquinas empleados en pacientes con SSp, fueron dirigidos frente al factor de necrosis tumoral, basándose en los buenos resultados obtenidos en pacientes con AR. Sin embargo todos los estudios han mostrado la falta de efectividad de los fármacos anti-FNT en pacientes con SSp (419). Resultados similares negativos se han obtenido utilizando un inhibidor de IL-1 (504),

Actualmente se están desarrollando estudios en los que se están empleando fármacos cuyo objetivo son otras citoquinas relevantes en la etiopatogénesis del SS, como IFN-1 o la IL-6.

3.4- Vías intracelulares.

En la actualidad también se están investigando nuevos agentes biológicos destinados a la modulación de diversas vías intracelulares en pacientes con enfermedades autoinmunes, como la vía JAK/STAT, la catepsina o la vía ubiquitina-proteasoma (493).

En definitiva, a pesar de los esfuerzos ninguno de los fármacos biológicos destinados a reducir la actividad del sistema inmune ha demostrado ser efectivo, si bien es cierto que hasta la fecha son muy pocos los ensayos clínicos controlados realizados, siendo por lo tanto necesario ampliar la cantidad y calidad de estos estudios, así como el desarrollo de nuevas terapias biológicas, entre las cuales la terapia genética podría ser clave (493).

Por otra parte, la dificultad a la hora de encontrar tratamientos que sean eficaces en el manejo de los pacientes con SSp puede radicar en que es una enfermedad muy heterogénea en la cual podemos encontrar subpoblaciones de pacientes muy diferentes entre ellos. Esto queda evidenciado en primer lugar por la gran variabilidad de síntomas y signos clínicos que pueden padecer los pacientes con SS. Y en segundo lugar por las grandes diferencias que podemos encontrar entre unos pacientes y otros con respecto a biomarcadores como la cantidad y organización de células mononucleares, así como la proporción de células T / B en los infiltrados de los órganos diana, los niveles de gammaglobulina y de anticuerpos en el suero, la expresión de citoquinas, etc.

Por lo tanto encontrar un tratamiento válido para este gran abanico de posibilidades se presupone difícil sino imposible y tal vez sería adecuado identificar subpoblaciones dentro de esta enfermedad autoinmune aplicando tratamientos diferentes en función de ello (416,458).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

Como hemos visto, en la literatura existen una gran cantidad de estudios que analizan las características propias de los pacientes con SS primario exclusivo y pocos los autores que han incluido en sus publicaciones el análisis de los sujetos que junto con su Síndrome de Sjögren padecen de alguna otra enfermedad autoinmune asociada. Entendemos que la mayoría de cohortes solo incluyen pacientes con SS primario con el fin de evitar las influencias que puedan tener otras enfermedades autoinmunes en las características propias del SS. No obstante, como hemos señalado anteriormente existe entre los autores discrepancia con respecto a esta consideración de SSp o SSs. De hecho, cada vez más autores consideran la distinción entre Síndrome de Sjögren primario o secundario como un concepto obsoleto (134,505).

En línea con esto, hemos considerado que sería muy interesante estudiar las características clínicas de una cohorte de pacientes con Síndrome de Sjögren que incluyera tanto pacientes con SS exclusivo, como pacientes con otras enfermedades autoinmunes concomitantes, ajustándonos mejor a la realidad clínica de esta enfermedad. Además, con el fin de aportar más información en torno al dilema de si los pacientes con SS deben subclasificarse en función de si presentan o no otras alteraciones autoinmunes, hemos estudiado si existen diferencias con respecto a las características clínicas y de laboratorio entre los sujetos de nuestro estudio con SS exclusivo y aquellos que presentaban otras enfermedades autoinmunes asociadas.

Por otra parte, hemos visto que la sialometría es un criterio que se ha considerado fundamental en el diagnóstico de la enfermedad, puesto que forma parte tanto de los criterios diagnósticos más empleados en la literatura como son los AECC (133), como de los últimos criterios diagnósticos publicados por la ACR-EULAR en 2016 (135).

En ambos casos, el tipo de sialometría elegido como criterio es la saliva total en reposo. Sin embargo, son muchos los autores que han señalado que esta sialometría es un test muy influenciado por factores externos como la edad, ciclos circadianos, temperatura ambiente, medicación, técnica de recogida, enfermedades, etc. (506–508). Así por ejemplo algunos estudios han mostrado que mientras que la sialometría estimulada apenas varía con la edad, la tasa salival en reposo se reduce entre un 40-70% entre los 20 y los 80 años (509,510).

En consecuencia, hemos considerado la necesidad de evaluar sobre este grupo de sujetos con SS la realización protocolizada tanto de test de sialometría en reposo como estimulada

En tercer lugar, hemos creído interesante evaluar si existe alguna correlación entre la alteración en los test de sialometría y alguna de las alteraciones más características de los pacientes con SS. Tal y como hemos visto, el SS es una enfermedad autoinmune de afectación sistémica en la que se correlacionan las alteraciones a nivel glandular con alteraciones extraglandulares (155,363). Por tanto, hemos querido constatar si la alteración en la función glandular (hiposialia) se asocia con otras alteraciones como la xerostomía, la xeroftalmia, la presencia de infiltrados linfocitarios en las glándulas salivales, o alteraciones a nivel de los marcadores de autoinmunidad en suero entre otros.

OBJETIVOS

- 1- Analizar las características clínicas a nivel oral y de laboratorio en una cohorte de pacientes diagnosticados de Síndrome de Sjögren, tanto primario como secundario.
- 2- Comprobar qué medición objetiva del flujo salival se muestra más alterada y se relaciona mejor con los criterios actuales del diagnóstico del Síndrome de Sjögren.
- 3- Observar si existe algún grado de relación entre las alteraciones en la sialometría y el resto de características clínicas, histológicas y de laboratorio en lo referente a la autoinmunidad en el Síndrome de Sjögren.
- 4- Verificar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas y de laboratorio entre los pacientes con Síndrome de Sjögren primario con respecto a los sujetos con Síndrome de Sjögren asociado a otras enfermedades autoinmunes.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. SELECCIÓN DE PACIENTES PARA EL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de investigación transversal de casos y controles.

Todos los pacientes con sospecha de SS fueron remitidos desde el Servicio de Reumatología al Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia para la realización de las pruebas complementarias necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico de esta exocrinopatía, durante un periodo de tiempo establecido entre febrero de 2016 y febrero de 2018.

Durante este periodo fueron valorados un total de 188 pacientes en el Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial. Posteriormente y en base a los resultados de los estudios complementarios realizados, el grupo con SS definido y establecido fue finalmente de 103 pacientes (grupo 1). Ello se estableció siguiendo los criterios para el diagnóstico de SS, de acuerdo con los criterios descritos tanto por el AECG en 2002 (133) como por la ACR-EULAR en 2016 (135).

Se excluyeron todos los pacientes que tuvieran antecedente de quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello, así como aquellos que estuvieran bajo tratamiento con fármacos parasimpaticomiméticos como la pilocarpina o cevimeлина.

Asimismo, se determinó que el grupo control debía constar de 50 personas (grupo 2), personas que eran de edades similares y similares estadísticamente, en relación al género comparado con el grupo 1.

Estos 50 controles se obtuvieron de forma voluntaria a partir de acompañantes de pacientes que acudieron a la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Valencia.

Se excluyeron todos los pacientes con alguna enfermedad reumatológica, con sintomatología de sequedad oral, así como los pacientes que tuvieran antecedente de quimioterapia y/o radioterapia de cabeza y cuello y aquellos que estuvieran bajo tratamiento con fármacos parasimpaticomiméticos como la pilocarpina o cevimeлина.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado en el que aceptaron voluntariamente su participación en el mismo (Anexo I).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación en Humanos en una reunión celebrada el 29 de Octubre de 2015, referencia H1441953993926.

II. MATERIAL Y MÉTODO UTILIZADO PARA EL ESTUDIO

A todos los pacientes y controles se les realizó una primera visita en la que se hizo una detallada historia clínica, una sialometría para determinar su saliva total en reposo (STR) y estimulada (STE), así como un test de Schirmer (este solo en los pacientes del grupo 1), y una analítica (esta solo en los pacientes del grupo 1) tal y como se describe a continuación:

Todos los participantes rellenaron un cuestionario en el que debían completar los siguientes datos: edad, sexo, tabaquismo, consumo actual de alcohol, medicamentos y enfermedades sistémicas concurrentes. En particular, se recopilaron datos (Si/No) de las siguientes enfermedades sistémicas: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide, esclerosis sistémica progresiva, cirrosis biliar primaria, sarcoidosis, diabetes tipo I y II, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, virus de la hepatitis C, depresión, ansiedad, trastornos alimentarios (anorexia y bulimia), reflujo gastroesofágico, antecedentes de accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson. (Anexo II).

Una vez completado el cuestionario, a todos los participantes (grupos 1 y 2) se les realizó una exploración intraoral con el objetivo de identificar la presencia o no de las siguientes lesiones en la mucosa oral: eritema, erosión/úlceras o lesiones leucoqueratósicas. Para ello se emplearon espejos odontológicos del número 5 y guantes de exploración. Posteriormente se monitorizó la tensión arterial (sistólica/diastólica). Se consideró que los pacientes presentaban hipertensión arterial con tensiones superiores a 140 mm de Hg de tensión arterial sistólica y 90 mm de Hg de tensión arterial diastólica.

También, y en los dos grupos se realizó una sialometría (511) y un test de Schirmer (268) que se hizo en el grupo 1 exclusivamente.

A todos los participantes del grupo 1 se les realizó una analítica que incluyera los siguientes marcadores: hemograma, metabolismo de la glucosa, función hepática, función renal, metabolismo óseo, metabolismo lipídico, Inmunología incluyendo la positividad para ANA (títulos), anti dsDNA, ENA screening (SM, RNP, SSA, Ro-52, Ro-60, SSB, Scl-70, Jo1, centrómero), IgG, IgA, IgM, Proteína C reactiva, Factor Reumatoide, Complemento C3, Complemento C4 y proteinograma en suero (Albumina, Alfa 1 Globulina, Alfa 2 Globulina, Beta Globulina, Gammaglobulina, Cociente Albumina/Globulina). En el Anexo III se especifica cada uno de los parámetros que se han evaluado en las analíticas de los pacientes, indicando los valores de referencia para los que cada variable se considera dentro de la normalidad. Aquellas variables constituidas por un conjunto de marcadores se consideraron alteradas cuando alguno de estos marcadores aparecieron alterados.

Todos los sujetos del estudio con sospecha de SS (grupo 1) fueron informados sobre la necesidad de ser sometidos a una biopsia de glándula salival que permitiera completar todas las pruebas diagnósticas necesarias para establecer el diagnóstico de SS. De forma que aquellos que estuvieron de acuerdo fueron citados para la realización de una biopsia de glándulas salivares menores del labio inferior.

Para la toma de las biopsias, obtenidas de forma individual en todos los pacientes, se cubrió con un paño quirúrgico estéril a cada paciente y se le cubrió la cabeza con un gorro desechable, además se le colocaron gafas de protección. Previo a la anestesia, se realizó un enjuague con clorhexidina al 0,12%.

Se administró anestésico local mediante una jeringa de anestesia desechable de autoaspiración. Del mismo modo, las agujas eran desechables. Se utilizó como anestésico, Mepivacaína al 3% o Articaína al 4% con vasoconstrictor (Epinefrina). Se inyectó el anestésico a nivel labial de forma profunda donde se sitúa el tejido glandular o mediante infiltración troncular del nervio mentoniano.

Las incisiones se realizaron con hojas de bisturí desechables del número 11 o 15, en un mango de bisturí del número 3. La incisión se realizó sobre la mucosa labial con una forma lineal, de 1,5 a 2 cm de longitud, paralela al bermellón labial y lateral a la línea media. Tras la disección de los márgenes de la herida con una tijera o con un mosquito romo, se localizaron las glándulas salivales menores evitando lesionar las fibras labiales del nervio mentoniano. Se retiraron un número comprendido entre 4 y 7 glándulas salivales menores, en cada paciente, que inmediatamente se incluyeron en formol al 10% para su procesado. Tras comprobar que existía una buena hemostasia, se reposicionó la herida quirúrgica aproximando los bordes de la incisión mediante puntos de sutura reabsorbibles. Todas las muestras se conservaron en recipientes etiquetados con el nombre y número de historia de los pacientes. Posteriormente, los recipientes fueron enviados al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Valencia para su estudio histopatológico. (1). Se consideró que el paciente presentaba una biopsia compatible con SS cuando detectara la presencia de 1 o más focos de linfocitos (agrupación de 50 o más linfocitos) por cada 4mm² de superficie de acuerdo con los criterios descritos tanto por la AECG en 2002 (133) como por la ACR-EULAR en 2016 (135).

De los 103 pacientes del grupo 1, pudimos obtener muestras de saliva en 88 casos, mientras que los 15 pacientes restantes no produjeron saliva ni en reposo ni de forma estimulada. De los 88 pacientes con muestras de saliva, en 56 casos obtuvimos muestra salival tanto en reposo como estimulada. Sin embargo, en 31 de ellos solo se obtuvo muestra de saliva mediante la estimulación con parafina.

De los 50 sujetos del grupo control, obtuvimos muestras de saliva en reposo y estimulada en 49 casos, siendo que en el caso restante solo se obtuvo saliva estimulada.

Todas las muestras salivales fueron inmediatamente depositadas en un frigorífico a -20°C y a las 2 semanas se introdujeron en un congelador a -80°C para su conservación.

También se tomó saliva, en las mismas condiciones, a los 50 sujetos del grupo control.

Las tomas de saliva se realizaron siguiendo los criterios previamente establecidos por Navazesh (511).

Técnica de sialometría.

Todos los pacientes fueron citados en el Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia entre las 08:30h y las 11:30h de la mañana con el objetivo de minimizar las fluctuaciones en los flujos salivales asociados a los ciclos circadianos. Se avisó a los pacientes de que debían abstenerse al menos en los 90 minutos previos a la cita de beber, comer, masticar chicles, lavarse los dientes, usar colutorios y fumar.

La saliva se recolectó de manera estandarizada como saliva total en reposo (STR) y saliva total estimulada (STE).

Todos los pacientes fueron atendidos en una habitación tranquila y se les pidió que se sentaran en un sillón dental en posición vertical. Los pacientes recibieron en primer lugar un tubo de centrífuga Falcon de 15 ml y un embudo de cristal y se les indicó que debían permanecer 5 minutos en reposo y que durante ese tiempo depositasen en el embudo toda la saliva que generasen, evitando tragar saliva durante todo este periodo. Una vez concluido este tiempo, el examinador determinó la cantidad de saliva recogida en el tubo milimetrado.

A continuación, se facilitó a los pacientes otro tubo milimetrado Falcon de 15 ml junto con un nuevo embudo y una tira estándar de parafina (Parafilm "M", Laboratory Film). Y se les solicitó que masticasen la parafina durante 5 minutos de forma que fuesen depositando en el embudo toda la saliva que generasen durante ese periodo de tiempo. Una vez concluidos los 5 minutos, el examinador determinó la cantidad de saliva recogida en el tubo milimetrado. Si los pacientes eran portadores de prótesis removibles, se les permitió llevarlas durante la sialometría.

Para determinar la cantidad exacta recogida de saliva en reposo y estimulada, el examinador midió la cantidad de espuma salival recogida y dividió esta cifra entre 3, sumando a este resultado la cantidad de saliva en estado fluido. Dicha cantidad (la saliva fluida + el cociente de la espuma) se dividió entre 5 minutos para conocer la tasa de flujo salival total por minuto. El punto de corte para el diagnóstico de hiposalivación se estableció como menor o igual a 0,1 ml / min recogidos en 5 minutos ($\leq 0,5$ ml) para la tasa de STR, y como menor a 0,7 ml / min recogidos en 5 minutos ($< 3,5$ ml) para el flujo de STE, en línea con los criterios diagnósticos para el SS (133,135) y las directrices de diversos autores (173,174).

Técnica del test de Schirmer.

Los pacientes fueron sometidos a un test de Schirmer sin anestesia. El cual consistió en insertar en el tercio externo de la conjuntiva bulbar inferior el extremo de una tira de papel secante de 5 mm de ancho y 30 mm de longitud (Schirmer Tear Test Strips, Alcon Laboratories), dejando que se impregnase de lágrima durante 5 minutos. Pasado este tiempo, se retiró y se midió la longitud de la tira humedecida con la lágrima. Se estableció que el test era patológico cuando la cantidad de tira humectada era ≤ 5 mm tras los 5 minutos (268).

III. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos mediante el protocolo de estudio se analizaron estadísticamente tras la recogida de los mismos.

Realizamos una estadística descriptiva de las diferentes variables, tanto las cuantitativas como las cualitativas, señalando medias, valores mínimos, máximos, desviación estándar en las variables cuantitativas.

Mediante la prueba de chi-cuadrado valoramos la asociación o independencia entre las diferentes variables cualitativas del estudio.

Para comparar las medias de variables cuantitativas utilizamos la prueba t de student al seguir las muestras una distribución normal.

Por último, para valorar si habían correlaciones entre variables cuantitativas empleamos el test de correlación de Pearson, igualmente porque las muestras seguían una distribución normal.

Consideramos valores significativos estadísticamente si $p < 0,05$.

RESULTADOS

I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS DATOS CLÍNICOS EN EL GRUPO DE 103 PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN (SS).

A continuación, vamos a realizar el análisis descriptivo de las siguientes variables en el grupo de 103 pacientes con Síndrome de Sjögren:

- Edad, sexo, tabaco, alcohol, tensión arterial (TA), lesiones orofaríngeas, presencia de otras enfermedades autoinmunes, xerostomía, xeroftalmia, saliva total en reposo (STR), saliva total estimulada (STE), sialometría en reposo (STR disminuida), sialometría estimulada (STE disminuida), test de Schirmer, biopsia glándula salival menor, hemograma, metabolismo glucosa, función hepática, función renal, metabolismo óseo, metabolismo lípidos, títulos anticuerpos antinucleares (ANA), anti dsDNA, screening ENA, ENA SM, ENA RNP, ENA SSA, ENA SSA-Ro52, ENA SSA-Ro60, ENA SSB, ENA Scl70, ENA Jo1, centrómero, IgG, IgA, IgM, proteína C-reactiva, factor reumatoide (FR), complemento C3, complemento C4, gammaglobulina sérica, albúmina sérica, alfa 1 globulina sérica, alfa 2 globulina sérica, beta globulina sérica, cociente albúmina/globulina.

1- Edad

La edad media de nuestros pacientes era de 62,16 años; con un rango de edades comprendido entre 32 y 83 años; y una desviación típica de 11,76 (ver Tabla 20 y Figura 1)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
Edad (Años)	103	32	83	62,16	11,76

Tabla 20: Edad en años (grupo SS)

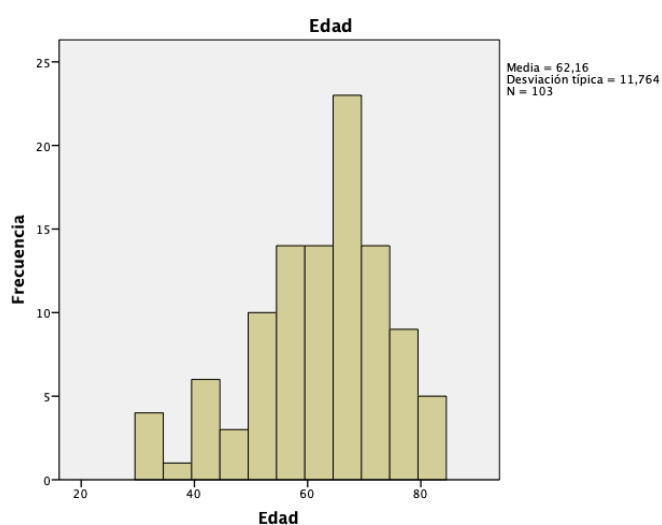


Fig 1: Histograma de la variable Edad en años (grupo SS)

2- Sexo

La variable sexo de los pacientes del grupo con SS tiene la siguiente distribución (ver Tabla 21 y Figura 2). Como observamos en la muestra predominaron las mujeres

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Mujeres	97	94,2%
	Varones	6	5,8%
	Total	103	100,0%

Tabla 21: Sexo (grupo SS)

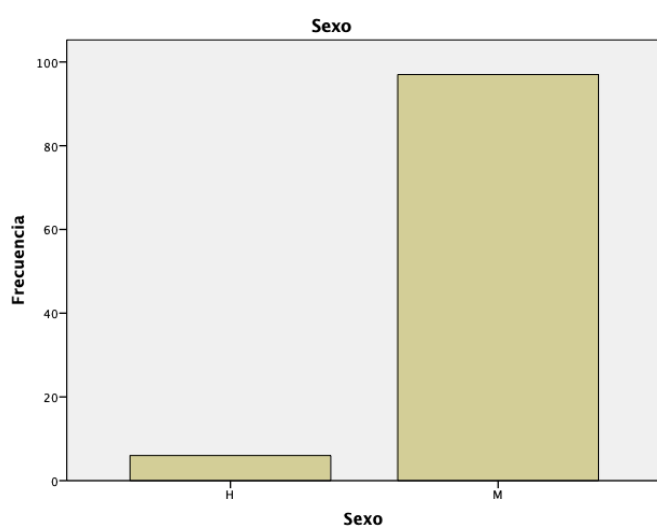


Fig 2: Diagrama de barras distribución sexo (grupo SS)

3- Tabaco

La distribución de los pacientes del grupo con SS no fumadores era mayor que la de fumadores (ver Tabla 22 y Figura 3)

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Tabaco	No fumador	94	91,3%
	Fumador	9	8,7%
	Total	103	100,0%

Tabla 22: Tabaco (grupo SS)

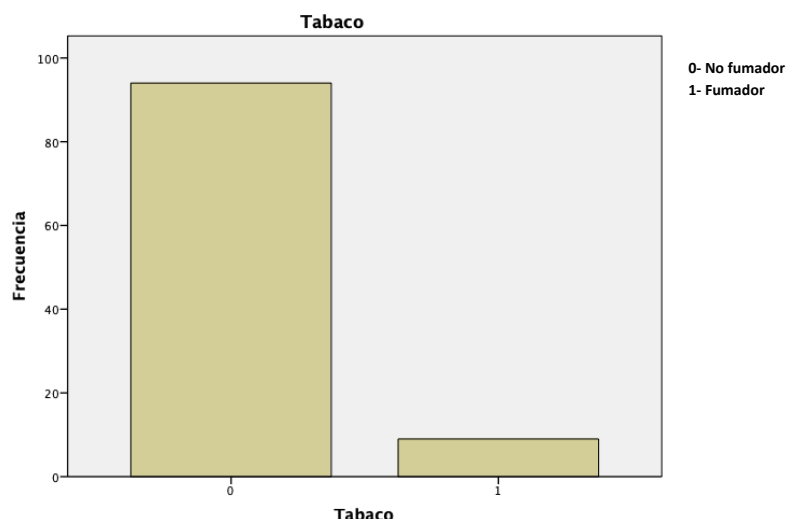


Fig 3: Diagrama de barras de la variable tabaco (grupo SS)

4- Alcohol

La distribución de la variable alcohol mostró que ningún paciente del grupo SS presentaba hábito enólico (ver Tabla 23 y Figura 4)

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Alcohol	No hábito enólico	103	100,0%
	Hábito enólico	0	0,0%
	Total	103	100,0%

Tabla 23: Alcohol (grupo SS)



Fig 4: Diagrama de barras de la variable Alcohol (grupo SS).

5- Tensión Arterial (TA)

La distribución de los sujetos del grupo con SS en función de su tensión arterial mostró que la mayoría no presentaban valores patológicos. (ver Tabla 24 y Figura 5).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Tensión Arterial	Tensión arterial adecuada	65	63,1%
	Hipertensión arterial	38	36,9%
	Total	103	100,0%

Tabla 24: Tensión Arterial (grupo SS)

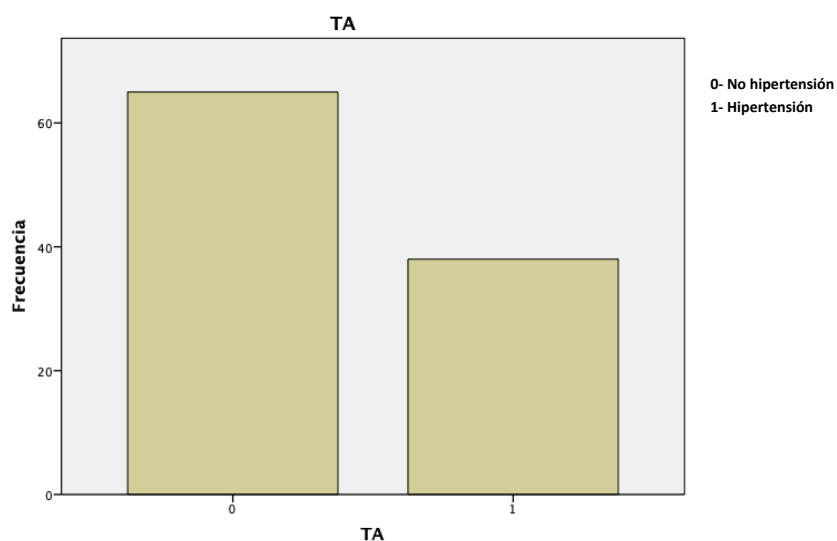


Fig 5: Diagrama de barras de la variable Tensión Arterial (grupo SS)

6- Lesiones orofaríngeas

La distribución de la presencia de lesiones orofaríngeas en los pacientes con SS puede verse en la tabla 25 y en la figura 6. Como vemos, un 29,1% de los pacientes presentaron algún tipo de lesión orofaríngea.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Lesiones orofaríngeas	No	73	70,9%
	Si	30	29,1%
	Total	103	100,0%

Tabla 25: Lesiones orofaríngeas (grupo SS)

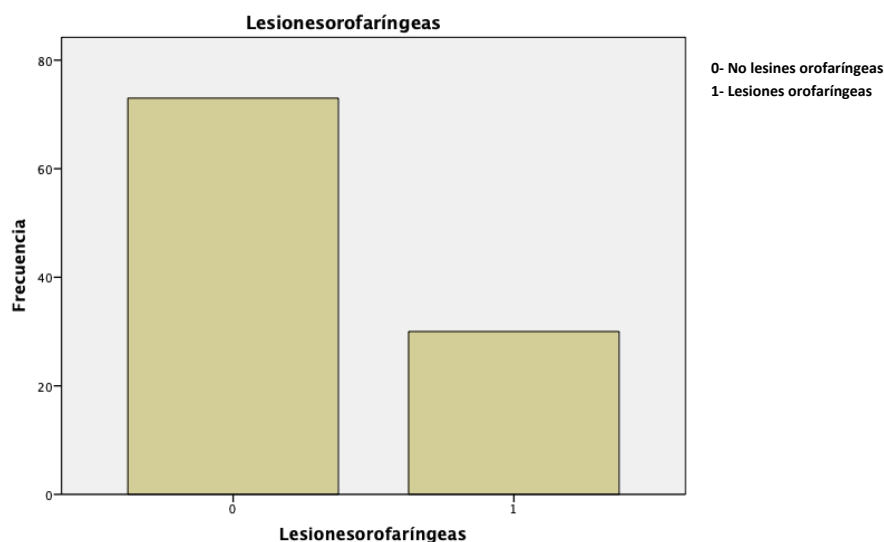


Fig 6: Diagrama de barras de la variable Lesiones orofaríngeas en el grupo de pacientes con SS

7- Otras Enfermedades Autoinmunes

La existencia de otras enfermedades autoinmunes concomitantes en los sujetos del grupo con SS se distribuyó de la siguiente forma (ver Tabla 26 y Figura 7)

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Otras Enfermedades Autoinmunes	No	76	73,8%
	Si	27	26,2%
	Total	103	100,0%

Tabla 26: Otras Enfermedades Autoinmunes (grupo SS)

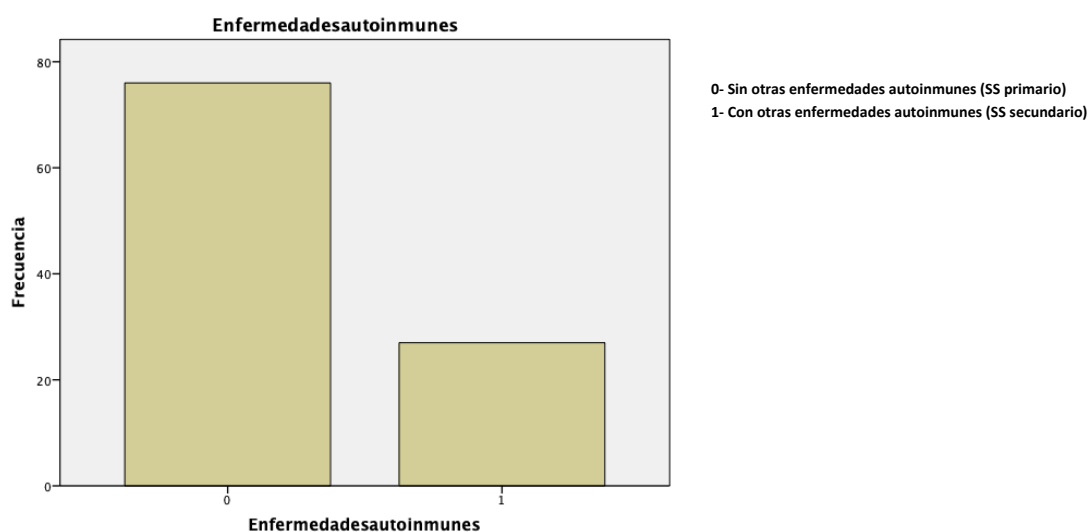


Fig 7: Diagrama de barras de la variable Otras Enfermedades Autoinmunes (grupo SS)

8- Xerostomía

La distribución de los pacientes del grupo con SS que presentaban xerostomía fue la siguiente (ver Tabla 27 y Figura 8). Podemos observar que el 98,1% de sujetos con SS presentaban xerostomía.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Xerostomía	No	2	1,9%
	Si	101	98,1%
	Total	103	100,0%

Tabla 27: Xerostomía (grupo SS)



Fig 8: Diagrama de barras de la variable Xerostomía en pacientes con SS.

9- Xeroftalmia

La distribución de la variable xeroftalmia en los pacientes con SS muestra que la mayoría de ellos experimentaban esta sensación de sequedad ocular (ver Tabla 28 y Figura 9).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Xeroftalmia	No	7	6,8%
	Si	96	93,2%
	Total	103	100,0%

Tabla 28: Xeroftalmia (grupo SS)

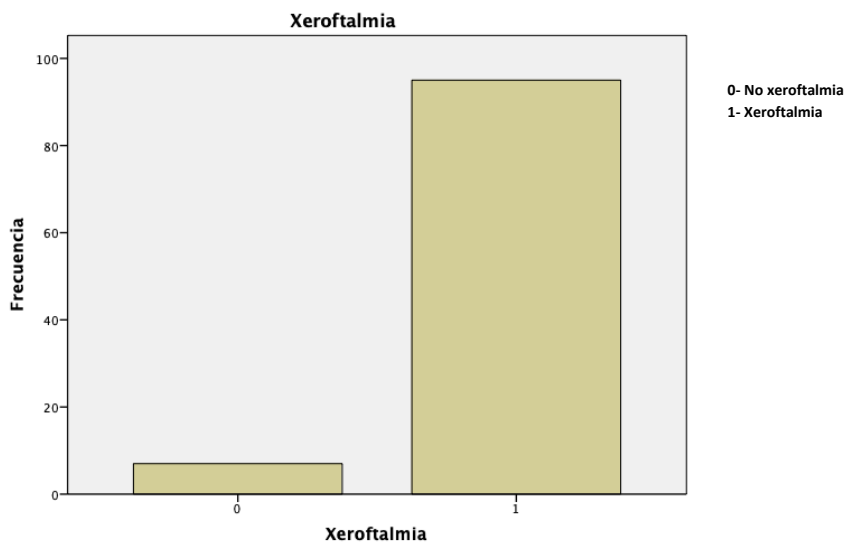


Fig 9: Diagrama de barras de la variable Xeroftalmia en el grupo de pacientes con SS.

10- Salival Total en Reposo (STR)

La cantidad media de salival total en reposo de los pacientes del grupo SS era de 0,07 ml/min; con un rango comprendido entre 0 y 0,48 ml/min; y una desviación típica de 0,096 (ver Tabla 29 y Figura 10). Puede observarse como una gran cantidad de sujetos no produjeron ninguna cantidad de saliva en reposo.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
Cantidad (ml/min)	103	0	0,48	0,07	0,096

Tabla 29: Saliva Total en Reposo en ml/min (grupo SS)

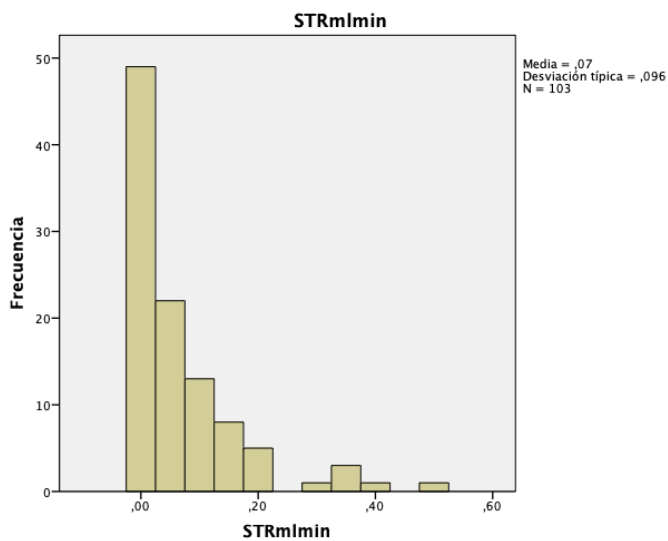


Fig 10: Histograma de la variable Saliva Total en Reposo en ml/min (grupo SS).

11- Salival Total Estimulada (STE)

La cantidad media de salival total estimulada de los pacientes del grupo SS era de 0,38 ml/min; con un rango comprendido entre 0 y 2,3 ml/min; y una desviación típica de 0,378 (ver Tabla 30 y Figura 11)

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
Cantidad (ml/min)	103	0	2,3	0,38	0,378

Tabla 30: Saliva Total Estimulada en ml/min (grupo SS)

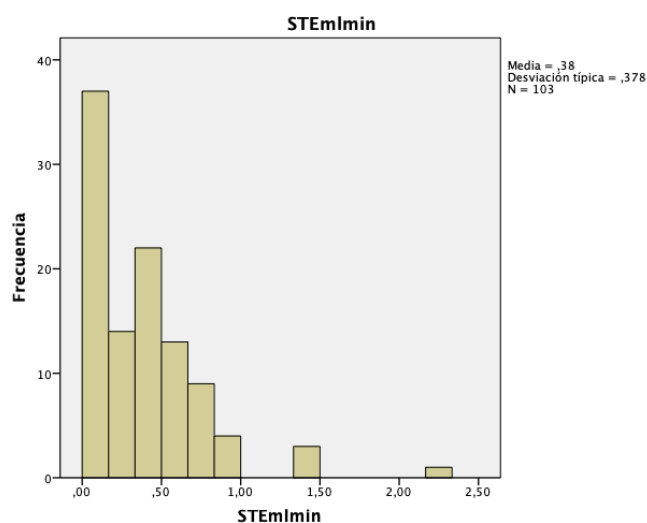


Fig 11: Histograma de la variable Saliva Total Estimulada en ml/min (grupo SS).

12- Sialometría reposo (STR disminuida)

La distribución de pacientes con SS que presentaban una prueba de sialometría en reposo disminuida fue significativamente superior a la de los pacientes cuya sialometría no estaba alterada (ver Tabla 31 y Figura 12).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Sialometría reposo (STR disminuida)	No disminuida	19	18,5%
	Disminuida	84	81,5%
	Total	103	100,0%

Tabla 31: Sialometría reposo (STR disminuida) (grupo SS)

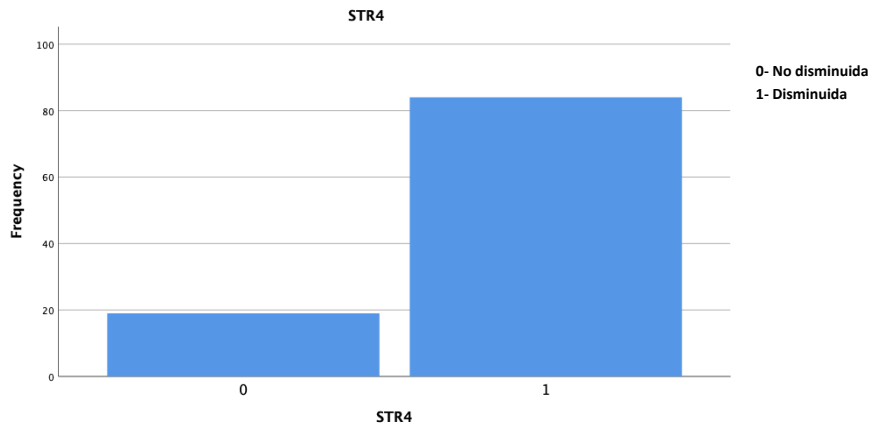


Fig 12: Diagrama de barras de la variable Sialometría (STR disminuida) en el grupo de pacientes con SS.

13- Sialometría estimulada (STE disminuida)

De acuerdo con este criterio de sialometría alterada, la distribución de los pacientes del grupo con SS fue la siguiente (ver Tabla 32 y Figura 13). Podemos observar que el 87,4% de sujetos con SS presentaban disminución en la sialometría estimulada.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Sialometría estimulada (STE disminuida)	No disminuida	13	12,6%
	Disminuida	90	87,4%
	Total	103	100,0%

Tabla 32: Sialometría estimulada (STE disminuida) (grupo SS)

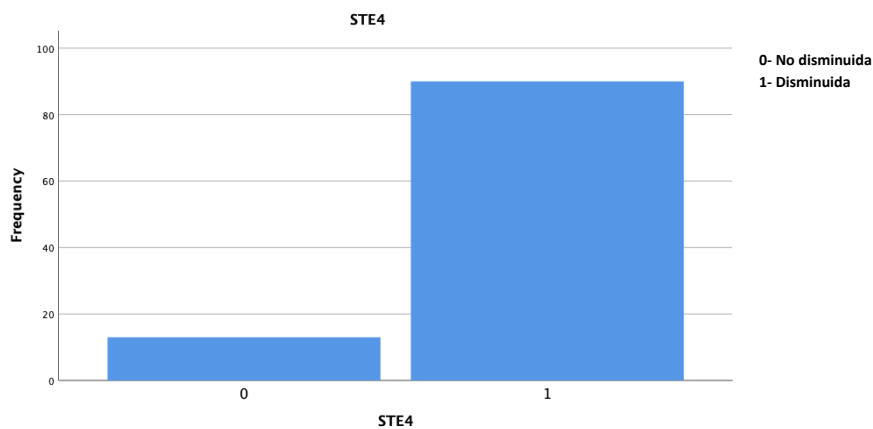


Fig 13: Diagrama de barras de la variable Sialometría estimulada (STE disminuida) en el grupo de pacientes con SS

14- Test de Schirmer

La distribución la variable Test de Schirmer en el grupo de pacientes con SS, muestra que la mayoría de sujetos presentaban una disminución en la producción de lágrima de acuerdo con esta prueba (ver Tabla 33 y Figura 14).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Test de Schirmer	No disminuido	34	33,0%
	Disminuido	69	67,0%
	Total	103	100,0%

Tabla 33: Test de Schirmer (grupo SS).

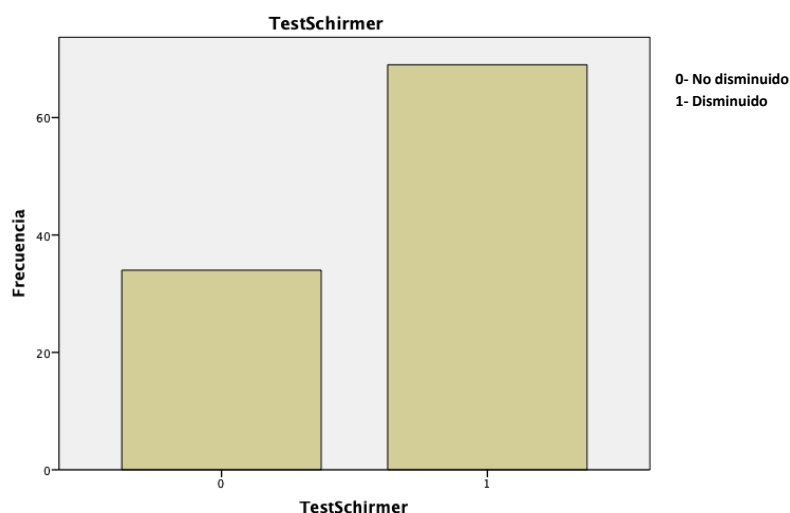


Fig 14: Diagrama de barras de la variable Test de Schirmer en el grupo de pacientes con SS

15- Biopsia

La distribución de la variable biopsia, muestra que el 86,1% de los pacientes del grupo SS presentaban una biopsia glandular compatible con SS. Cabe destacar que de los 103 sujetos de este grupo, hubo 17 a los que no se les realizó esta prueba (ver Tabla 34 y Figura 15).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Biopsia	No compatible con SS	12	13,9%
	Compatible con SS	74	86,1%
	Total	86	100,0%
	No realizada	17	

Tabla 34: Biopsia (grupo SS)

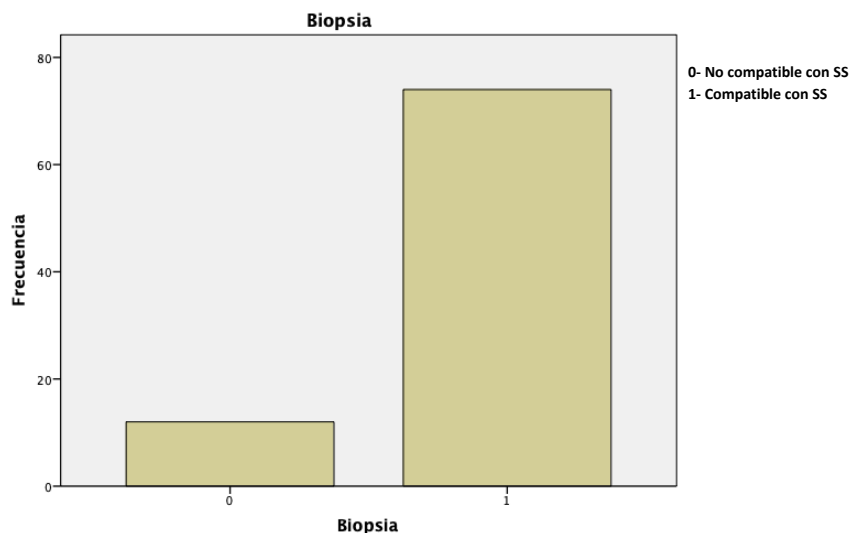


Fig 15: Diagrama de barras de la variable Biopsia en el grupo de pacientes con SS

16- Hemograma

La distribución de esta variable muestra que la mayoría de sujetos del grupo SS presentaban alteración en uno o más de los valores propios del hemograma (ver Tabla 35 y Figura 16).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Hemograma	No alterado	12	11,7%
	Alterado	91	88,3%
	Total	103	100,0%

Tabla 35: Hemograma (grupo SS).

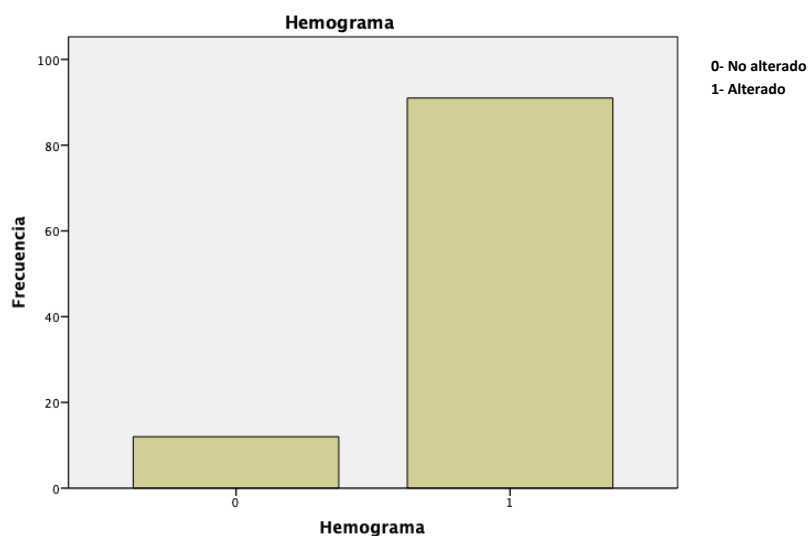


Fig 16: Diagrama de barras de la variable Hemograma en el grupo de pacientes con SS.

17- Metabolismo Glucosa

La distribución de la variable glucosa, muestra que la mayoría de pacientes del grupo SS no presentaban una alteración en este valor de su analítica (ver Tabla 36 y Figura 17).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Metabolismo Glucosa	No alterado	77	79,4%
	Alterado	20	20,6%
	Total	97	100,0%
	No determinado	6	

Tabla 36: Metabolismo glucosa (grupo SS).

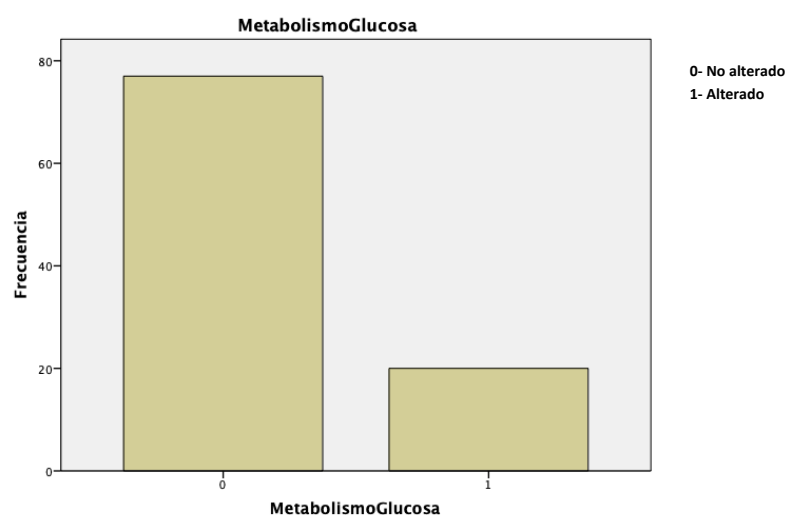


Fig 17: Diagrama de barras de la variable Metabolismo Glucosa en el grupo de pacientes con SS.

18- Función Hepática

La distribución de esta variable muestra que la mayoría de sujetos del grupo SS no presentaban ningún valor analítico alterado en relación con su función hepática (ver Tabla 37 y Figura 18).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Función Hepática	No alterada	73	72,3%
	Alterada	28	27,7%
	Total	101	100,0%
	No determinada	2	

Tabla 37: Función hepática (grupo SS).

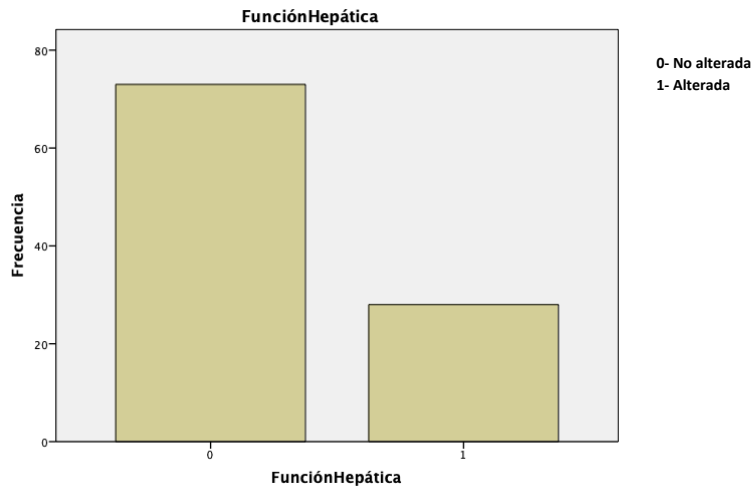


Fig 18: Diagrama de barras de la variable Función Hepática en el grupo de pacientes con SS.

19- Función Renal

La distribución de la variable función renal en el grupo de pacientes con SS está descrita en la tabla 38 y figura 19. Como podemos observar, un 41% de los pacientes de este grupo presentaban una función renal alterada.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Función Renal	No alterada	59	59,0%
	Alterada	41	41,0%
	Total	100	100,0%
	No determinada	3	

Tabla 38: Función renal (grupo SS)

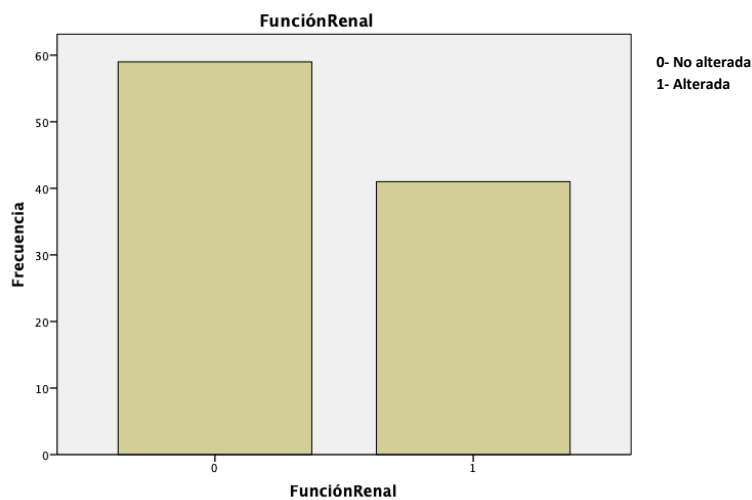


Fig 19: Diagrama de barras de la variable Función Renal (grupo SS).

20- Metabolismo Óseo

En la tabla 39 y figura 20 puede observarse la distribución de la variable metabolismo óseo para los pacientes del grupo SS. Observamos que solamente un 13,9% de los sujetos de este grupo a los que se les solicitó esta prueba, presentaban una alteración en esta variable, sin embargo cabe destacar que desconocemos los datos sobre esta variable en 38 sujetos.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Metabolismo Óseo	No alterado	56	86,1%
	Alterado	9	13,9%
	Total	65	100,0%
	No determinado	38	

Tabla 39: Metabolismo óseo (grupo SS).



Fig 20: Diagrama de barras de la variable Metabolismo Óseo (grupo SS).

21- Metabolismo Lípidos

La distribución de los pacientes del grupo SS con valores analíticos alterados de su metabolismo lipídico puede verse en la tabla 40 y figura 21. Como podemos observar un 58,3% de los sujetos presentan un metabolismo lipídico alterado.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Metabolismo Lípidos	No alterado	30	41,6%
	Alterado	42	58,3%
	Total	72	100,0%
	No determinado	31	

Tabla 40: Metabolismo lípidos (grupo SS)

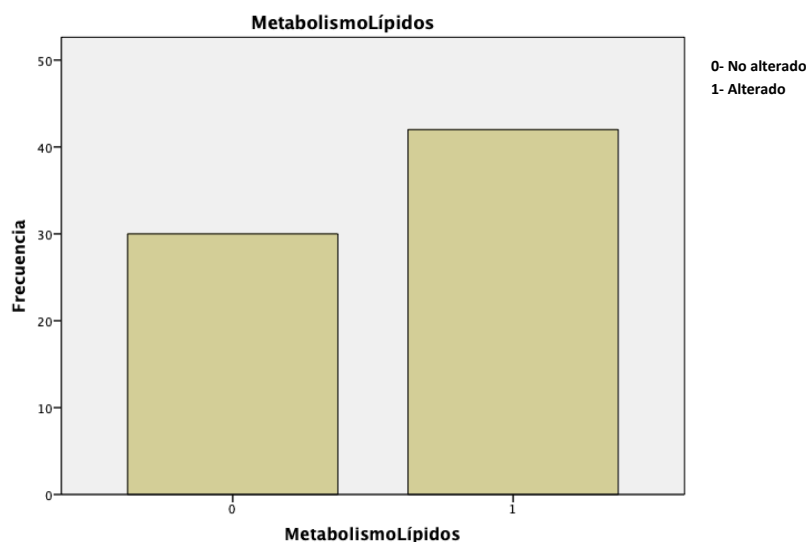


Fig 21: Diagrama de barras de la variable Metabolismo Lípidos en el grupo de pacientes con SS.

22- Títulos Anticuerpos Antinucleares (ANA)

De los 103 pacientes del grupo SS, se detectó positividad para anticuerpos antinucleares en 88 de ellos (Tabla 41). Con respecto a las titulaciones de ANA halladas entre estos 88 sujetos, cabe destacar que la más frecuente fue a la dilución 1/1280 (ver Tabla 42 y Figura 22).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ANA	Negativo	15	14,6%
	Positivo	88	85,4%
	Total	103	100%

Tabla 41: ANA (grupo SS)

	Dilución	Frecuencia	Porcentaje
Títulos ANA	1/2560	1	1,0%
	1/1280	43	41,7%
	1/640	10	9,7%
	1/320	18	17,5%
	1/160	15	14,6%
	1/80	1	1,0%
	No realizado	15	14,6%
	Total	103	100%

Tabla 42: Distribución pacientes del grupo SS en función de los títulos de ANA.

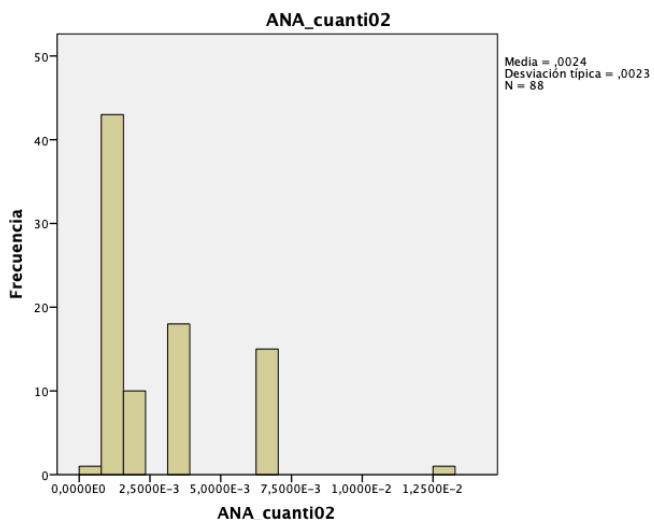


Fig 22: Histograma Títulos ANA (grupo SS)

23- Anti dsDNA

La distribución de esta variable mostró que la mayoría de pacientes del grupo SS no presentaban positividad para este marcador de anticuerpos (ver Tabla 43 y Figura 23).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Anti dsDNA	Negativo	96	95,0%
	Positivo	5	5,0%
	Total	101	100,0%
	No determinado	2	

Tabla 43: Anti dsDNA (grupo SS).

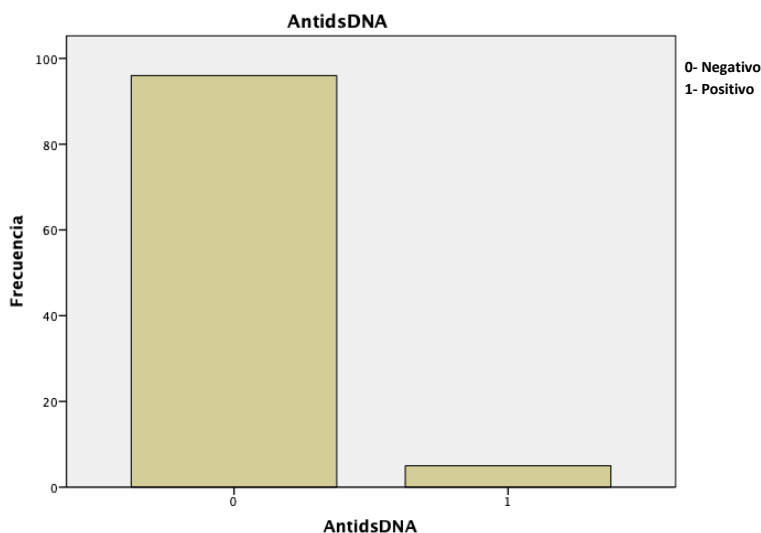


Fig 23: Diagrama de barras de la variable Anti dsDNA para el grupo de pacientes con SS.

24- ENA Screening

La distribución del grupo de pacientes con SS que ha presentado positividad para ENA screening es significativamente mayor a la de pacientes de este grupo con ENA screening negativo, tal y como puede observarse en la tabla 44 y figura 24.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA Screening	Negativo	21	20,4%
	Positivo	82	79,6%
	Total	103	100,0%

Tabla 44: ENA Screening (grupo SS).

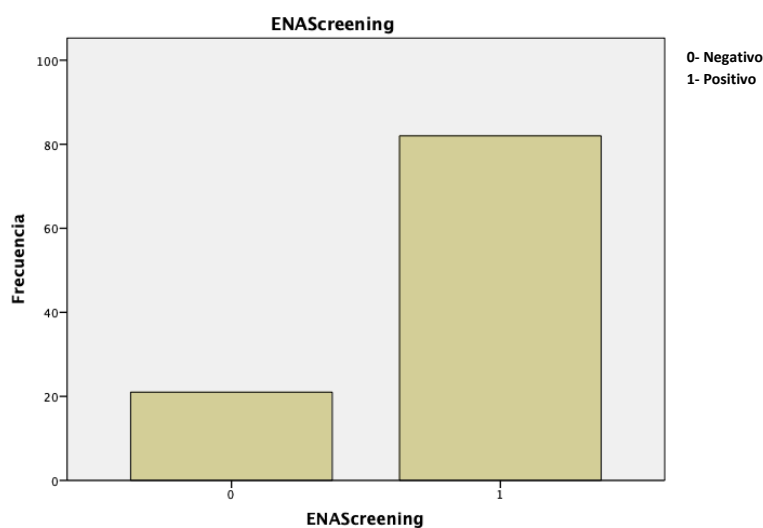


Fig 24: Diagrama de barras de los pacientes del grupo con SS en función de la variable ENA Screening.

25- ENA SM

La distribución de los pacientes del grupo SS en función de la variable ENA SM, está descrito en la tabla 45 y figura 25. Se puede constatar que solamente un 2,1% de los pacientes presentaron positividad para este tipo de anticuerpos.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA SM	Negativo	95	97,9%
	Positivo	2	2,1%
	Total	97	100,0%
	No determinado	6	

Tabla 45: ENA SM (grupo SS).

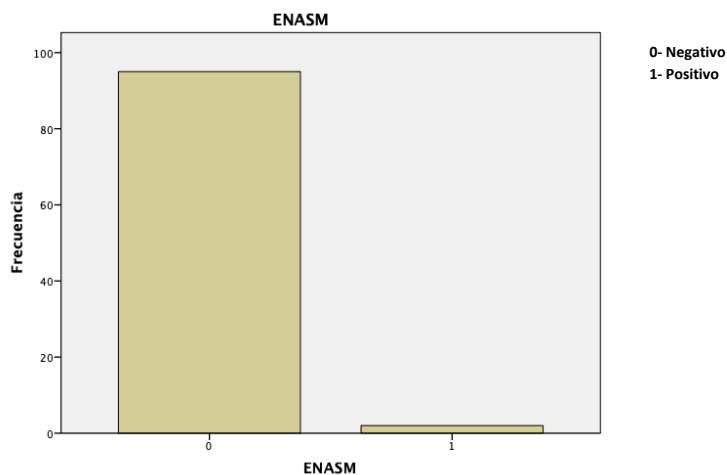


Fig 25: Diagrama de barras de la variable ENA SM para el grupo de pacientes con SS

26- ENA RNP

Como puede observarse en la distribución de esta variable (ver Tabla 46 y Figura 26), la mayoría de pacientes del grupo SS presentaron negatividad para este marcador de autoinmunidad.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA RNP	Negativo	96	98,0%
	Positivo	2	2,0%
	Total	98	100,0%
	No determinado	5	

Tabla 46: ENA RNP (grupo SS)

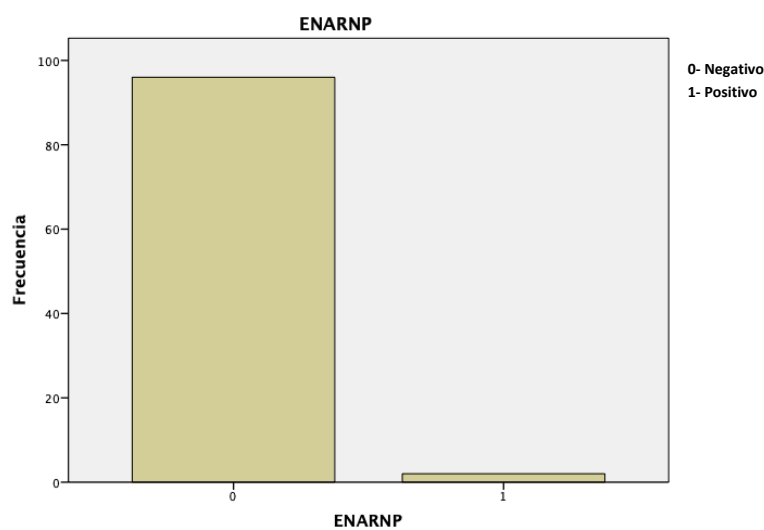


Fig 26: Diagrama de barras de la variable ENA RNP para el grupo de pacientes con SS.

27- ENA SSA

La distribución de esta variable en los pacientes con SS podemos observarla en la tabla 47 y figura 27. Se constata que un alto porcentaje de sujetos a los que se determinó la existencia de estos anticuerpos en sangre, dieron resultados positivos (75,7%).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA SSA	Negativo	25	24,3%
	Positivo	78	75,7%
	Total	103	100,0%

Tabla 47: ENA SSA (grupo SS).

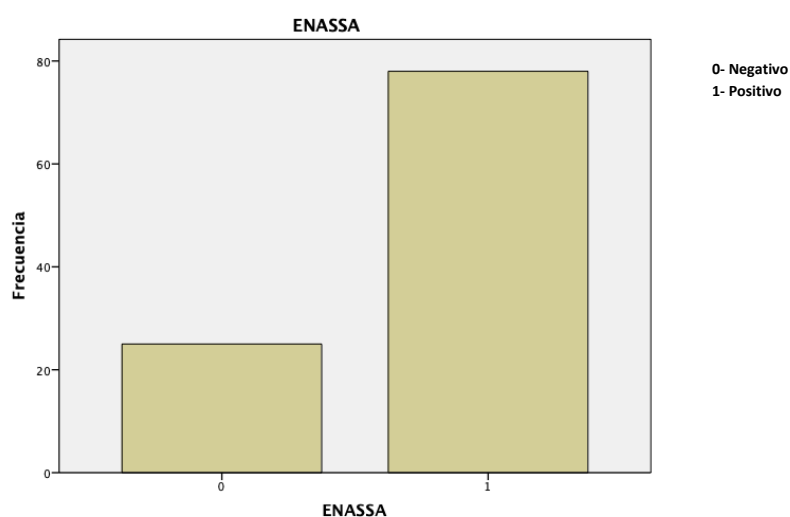


Fig 27: Diagrama de barras de la variable ENA SSA para el grupo de sujetos con SS.

28- ENA SSA-Ro52

La distribución de la positividad para esta variable en los pacientes del grupo SS puede observarse en la tabla 48 y figura 28. Se evidencia una mayor proporción de pacientes con positividad para ENA SSA-Ro52 que con resultado negativo, sin embargo, hay una importante cantidad de pacientes a los que no se les realizó esta determinación analítica.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA SSA-Ro52	Negativo	28	44,4%
	Positivo	35	55,6%
	Total	63	100,0%
	No determinado	40	

Tabla 48: ENA SSA-Ro52 (grupo SS).

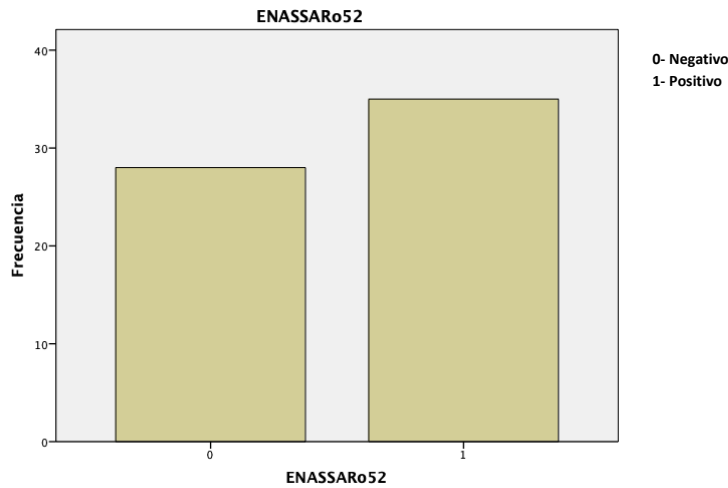


Fig 28: Diagrama de barras de la variable ENA SSA-Ro52 para el grupo de pacientes con SS.

29- ENA SSA-Ro60

La distribución de la variable ENA SSA-Ro60 se muestra en la Tabla 49 y Figura 29. Debe resaltarse el hecho de que, carecemos de resultados sobre esta variable en 40 de los sujetos con SS.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA SSA-Ro60	Negativo	30	47,6%
	Positivo	33	52,4%
	Total	63	100,0%
	No determinado	40	

Tabla 49: ENA SSA-Ro60 (grupo SS).

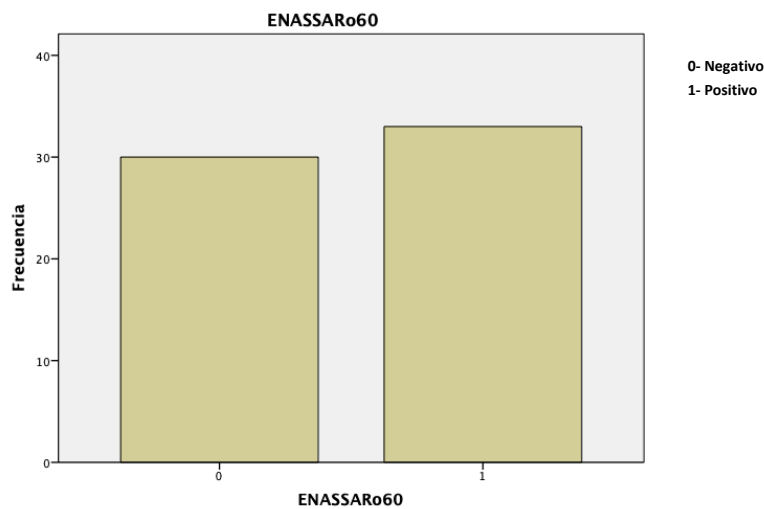


Fig 29: Diagrama de barras de la variable ENA SSA-Ro60 en el grupo de pacientes con SS.

30- ENA SSB

La distribución de los pacientes del grupo SS en función de la detección en sangre de anticuerpos ENA SSB puede verse en la tabla 50 y figura 30. Se constata que existe un porcentaje inferior de individuos con positividad para este marcador de autoinmunidad.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA SSB	Negativo	60	60,6%
	Positivo	39	39,4%
	Total	99	100,0%
	No determinado	4	

Tabla 50: ENA SSB (grupo SS).

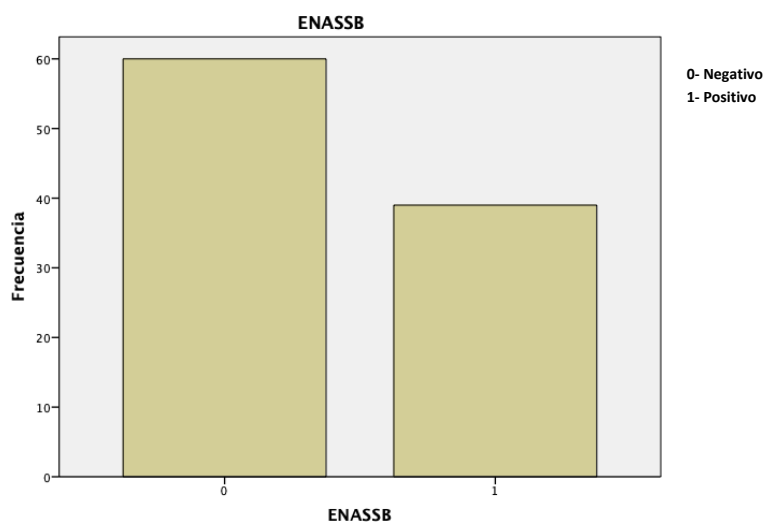


Fig 30: Diagrama de barras de la variable ENA SSB (grupo SS).

31- ENA Scl70

Solamente hallamos positividad para ENA Scl70 en un paciente del grupo SS. La distribución de esta variable podemos verla en la tabla 51 y figura 31.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA Scl70	Negativo	98	99,0%
	Positivo	1	1,0%
	Total	99	100,0%
	No determinado	4	

Tabla 51: ENA Scl70 (grupo SS).

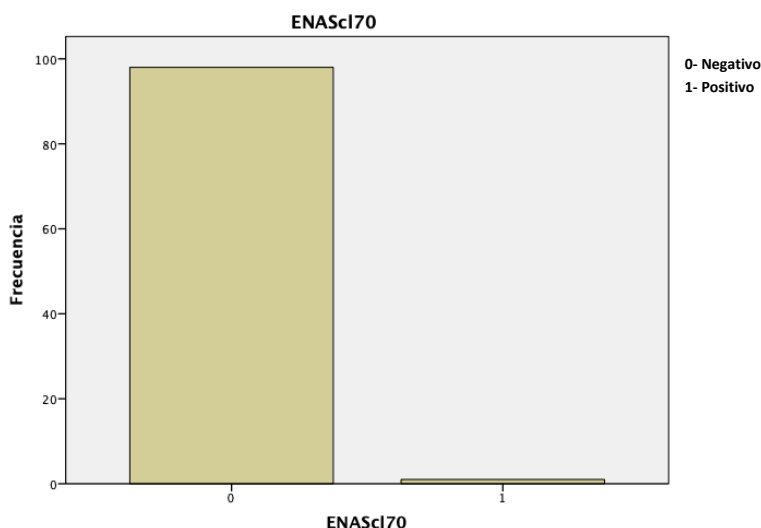


Fig 31: Diagrama de barras de la variable ENA Scl70 (grupo SS).

32- ENA Jo1

La distribución esta variable para los pacientes del grupo SS muestra que solamente un 1% de los mismos presentaba positividad para anticuerpos ENA Jo1 (ver Tabla 52 y Figura 32).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
ENA Jo1	Negativo	98	99,0%
	Positivo	1	1,0%
	Total	99	100,0%
	No determinado	4	

Tabla 52: ENA Jo1 (grupo SS).

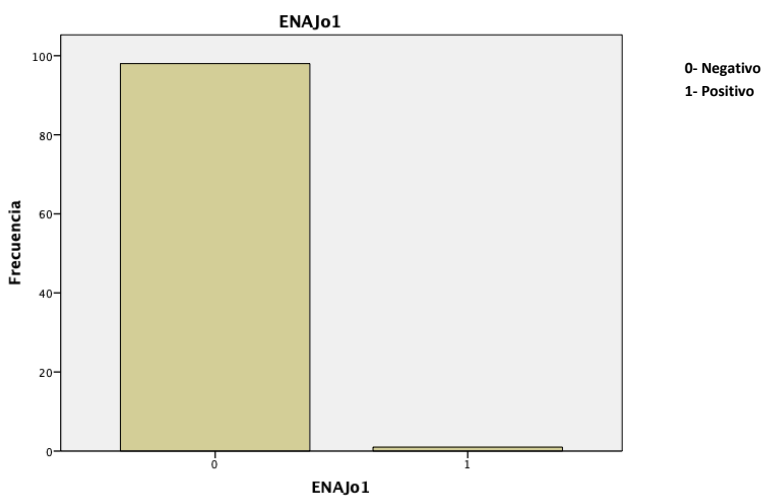


Fig 32: Diagrama de barras de la variable ENA Jo1 del grupo de pacientes con SS.

33- Centrónimo

De los 103 sujetos del grupo SS, solamente 2 mostraron positividad para la variable centrónimo, tal y como puede observarse en su distribución plasmada en la tabla 53 y en la figura 33.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Centrónimo	Negativo	92	97,9%
	Positivo	2	2,1%
	Total	94	100,0%
	No determinado	9	

Tabla 53: Centrónimo (grupo SS).

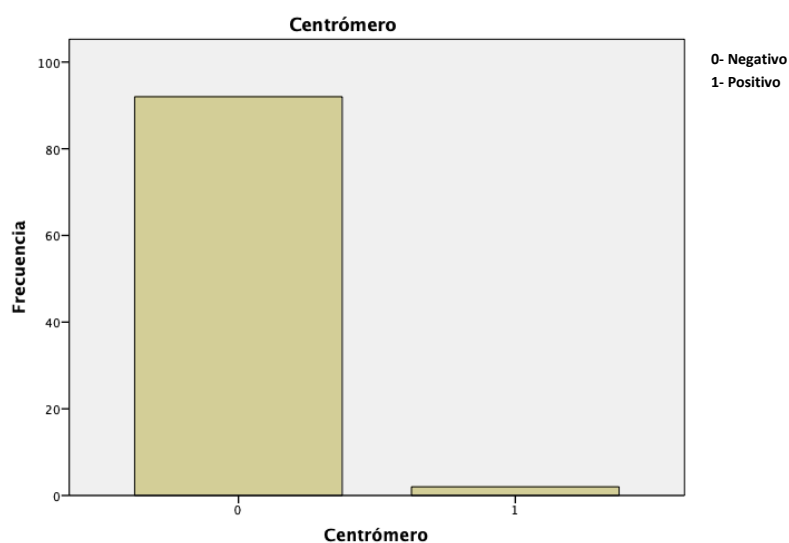


Fig 33: Diagrama de barras de la variable centrónimo en el grupo de pacientes con SS.

34- IgG

La distribución de esta variable en el grupo de pacientes con SS mostró que la cantidad de sujetos con concentraciones elevadas de IgG en sangre fue muy similar a la de sujetos con niveles fisiológicos de esta inmunoglobulina (ver Tabla 54 y Figura 34).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
IgG	Normal	22	52,4%
	Aumentada	20	47,6%
	Total	42	100,0%
	No determinada	61	

Tabla 54: IgG (grupo SS).

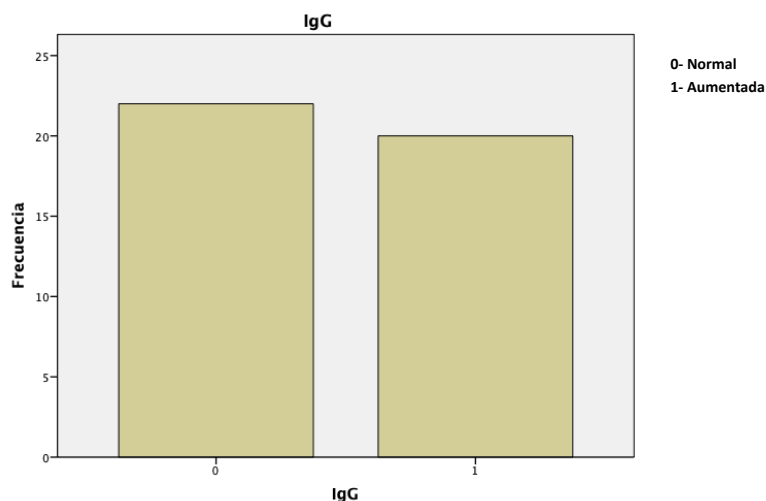


Fig 34: Diagrama de barras de la variable IgG (grupo SS).

35- IgA

La proporción de pacientes del grupo SS con alteración en la concentración de IgA y sin ella fue muy similar, tal y como puede apreciarse en la tabla 55 y figura 35.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
IgA	Normal	23	54,8%
	Aumentada	19	45,2%
	Total	42	100,0%
	No determinada	61	

Tabla 55: IgA (grupo SS).

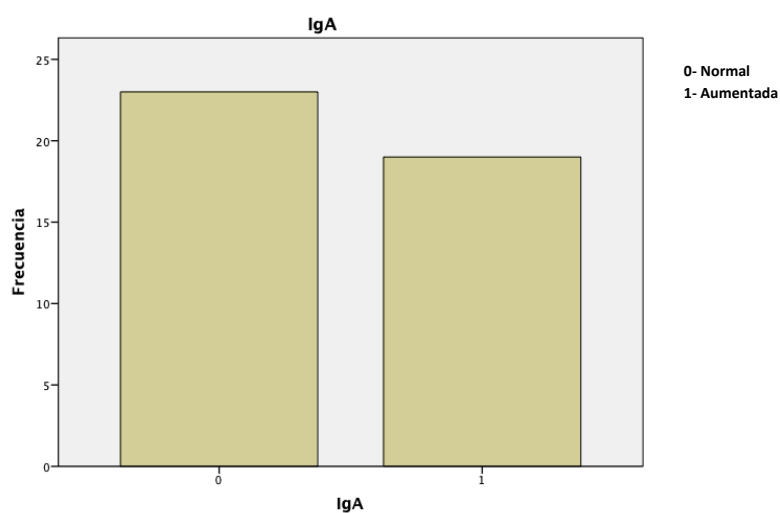


Fig 35: Diagrama de barras de la variable IgA (grupo SS).

36- IgM

La distribución de esta variable para el grupo de pacientes con SS muestra que la mayoría de sujetos no presentaban concentraciones alteradas de IgM en sangre (ver Tabla 56 y Figura 36).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
IgM	Normal	40	95,2%
	Aumentada	2	4,8%
	Total	42	100,0%
	No determinada	61	

Tabla 56: IgM (grupo SS).

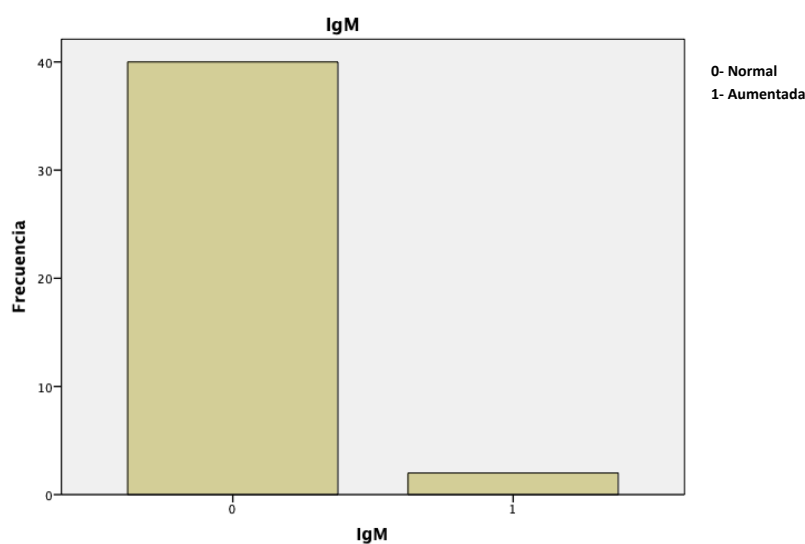


Fig 36: Diagrama de barras de la variable IgM (grupo SS).

37- Proteína C-reactiva (PCR)

La mayoría de sujetos del grupo SS no presentaron alteración en sus niveles de proteína C-reactiva en sangre, tal y como puede observarse en la tabla 57 y Figura 37.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Proteína C-reactiva	Normal	64	68,8%
	Aumentada	29	31,2%
	Total	93	100,0%
	No determinada	10	

Tabla 57: Proteína C-reactiva (grupo SS).

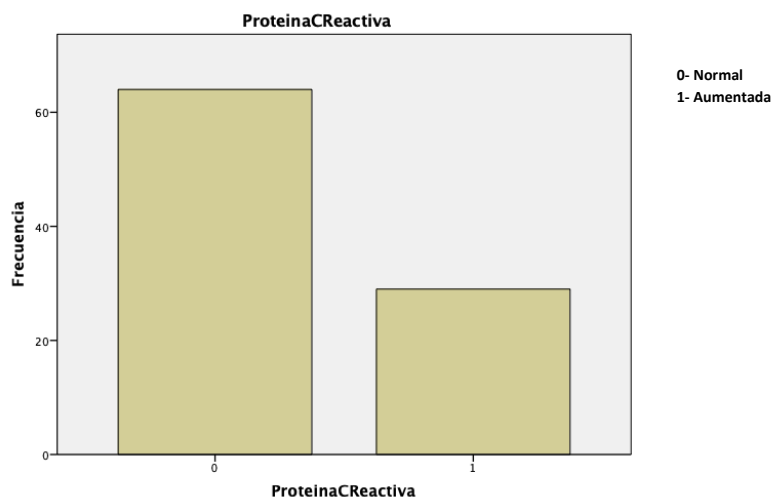


Fig 37: Diagrama de barras de la variable Proteína C-reactiva en el grupo de pacientes con SS.

38- Factor Reumatoide (FR)

La distribución de la variable FR en el grupo de pacientes con SS puede observarse en la Tabla 58 y Figura 38. Podemos constatar que existe una proporción similar entre los pacientes con niveles estándar de FR y los pacientes con niveles elevados de factor reumatoide en sangre.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Factor Reumatoide	Normal	32	48,5%
	Aumentado	34	51,5%
	Total	66	100,0%
	No determinado	37	

Tabla 58: Factor Reumatoide (grupo SS).

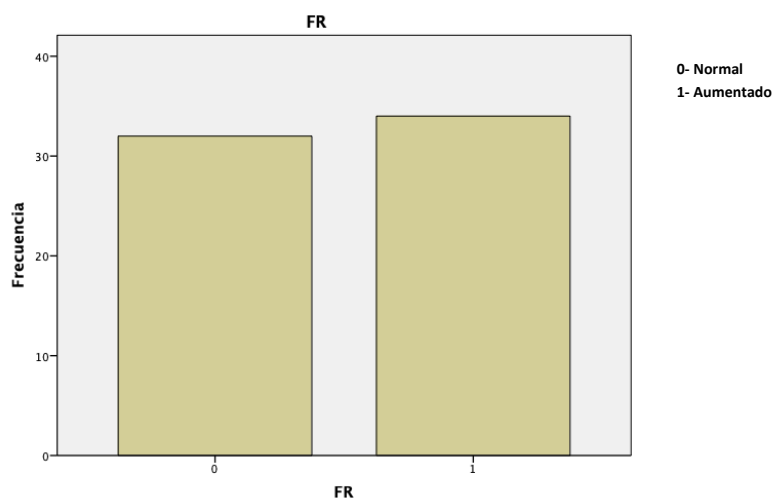


Fig 38: Diagrama de barras de la variable Factor Reumatoide (FR) en el grupo de pacientes con SS.

39- Complemento C3

La distribución de esta variable en el grupo de pacientes con SS muestra que la mayoría de sujetos a los que se les ha determinado la concentración de complemento C3 en suero, presenta unos niveles dentro de la normalidad (ver Tabla 59 y Figura 39).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Complemento C3	Normal	35	79,5%
	Disminuido	9	20,5%
	Total	44	100,0%
	No determinado	59	

Tabla 59: Complemento C3 (grupo SS).

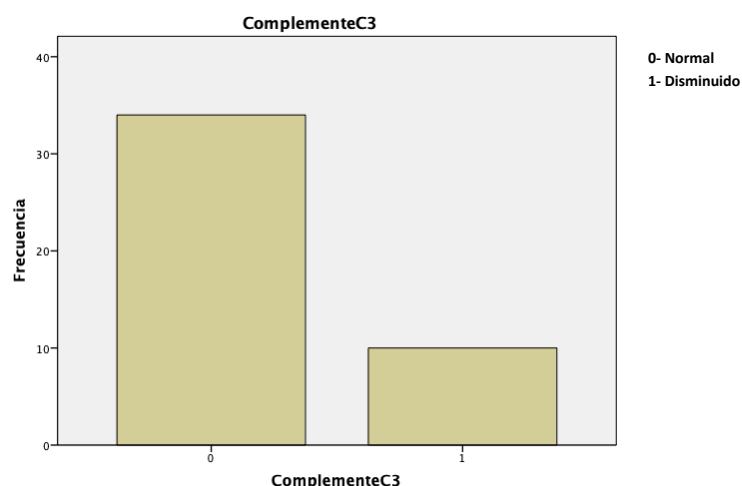


Fig 39: Diagrama de barras de la variable Complemento C3 en el grupo de pacientes con SS.

40- Complemento C4

La variable complemento C4 del grupo de pacientes con SS tiene la siguiente distribución (ver Tabla 60 y Figura 40). Como observamos la mayoría de pacientes no presentaban alteraciones en las concentraciones de complemento C4 en suero.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Complemento C4	Normal	34	77,3%
	Disminuido	10	22,7%
	Total	44	100,0%
	No determinado	59	

Tabla 60: Complemento C4 (grupo SS).

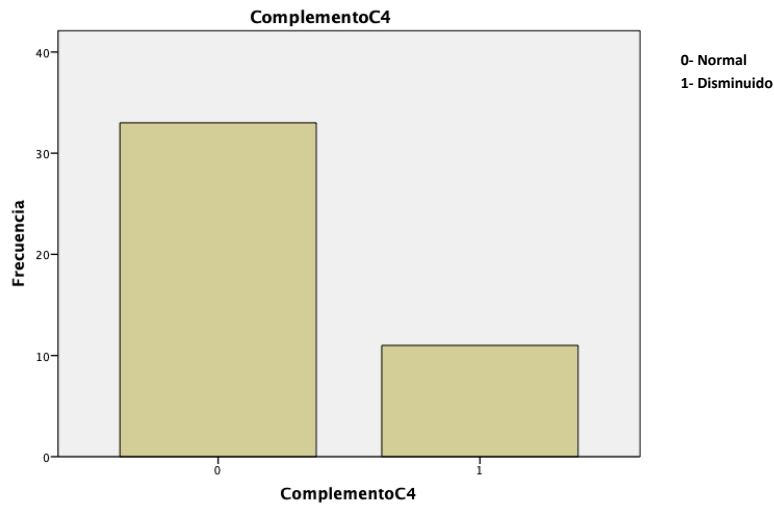


Fig 40: Diagrama de barras de la variable Complemento C4 (grupo SS).

41- Gamma globulina Sérica

La distribución de esta variable para los pacientes del grupo SS puede verse en la tabla 61 y figura 41. De todos los pacientes a los que se les determinó la concentración de gammaglobulina en suero, observamos una menor proporción de sujetos con gamma globulina sérica elevada .

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Gamma globulina sérica	Normal	34	64,1%
	Aumentada	19	35,9%
	Total	53	100,0%
	No determinada	50	

Tabla 61: Gamma globulina sérica (grupo SS).

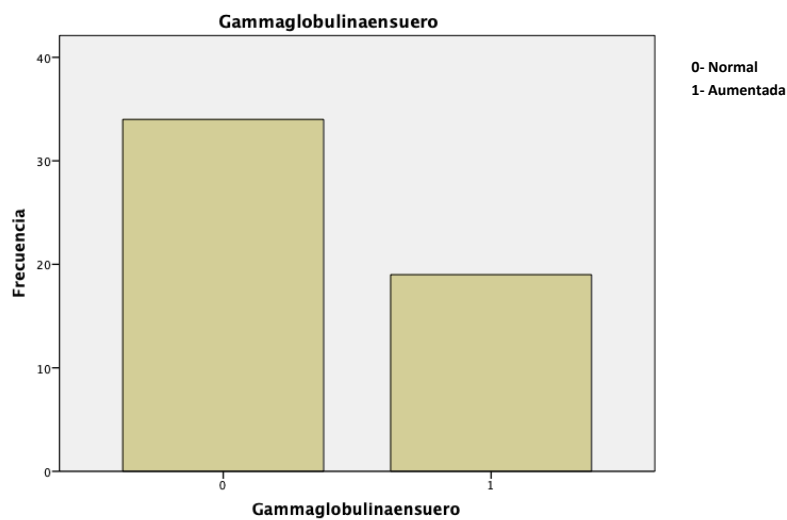


Fig 41: Diagrama de barras de la variable Gamma globulina Sérica (grupo SS).

42- Albúmina Sérica

La variable albúmina sérica mostró la siguiente distribución en los pacientes del grupo SS (ver Tabla 62 y Figura 42). Del total de pacientes a los que se les hizo la determinación de la concentración de albúmina en suero, parece que predominan ligeramente los sujetos que no mostraron niveles de albúmina alterados.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Albúmina sérica	Normal	29	54,7%
	Alterada	24	45,3%
	Total	53	100,0%
	No determinada	50	

Tabla 62: Albúmina sérica (grupo SS).

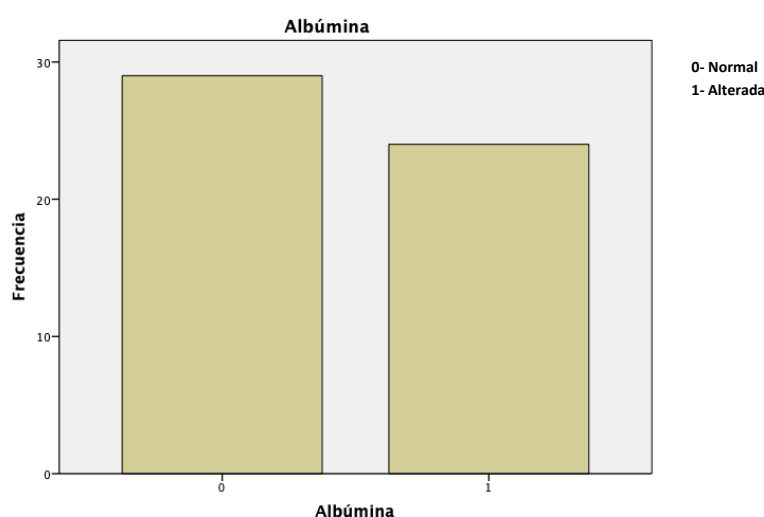


Fig 42: Diagrama de barras de la variable Albúmina Sérica (grupo SS).

43- Alfa 1 Globulina Sérica

La variable alfa 1 globulina sérica muestra la siguiente distribución para los pacientes del grupo SS (ver Tabla 63 y Figura 43). Se constata una proporción muy similar entre pacientes con y sin alteración en la concentración en suero de alfa 1 globulina.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Alfa 1 Globulina sérica	Normal	27	50,9%
	Alterada	26	49,1%
	Total	53	100,0%
	No determinada	50	

Tabla 63: Alfa 1 globulina sérica (grupo SS).

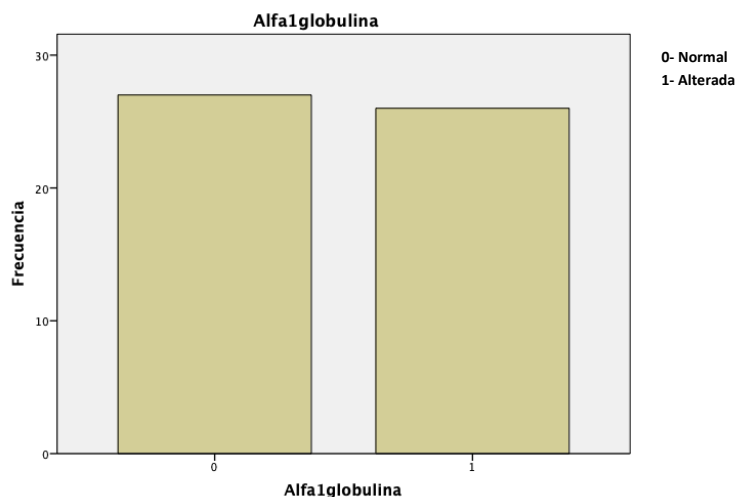


Fig 43: Diagrama de barras de la variable Alfa 1 Globulina Sérica para el grupo de pacientes con SS.

44- Alfa 2 Globulina Sérica

La distribución de la variable alfa 2 globulina sérica para los pacientes con SS muestra que la mayoría de sujetos no presentan alteraciones en la concentración de alfa 2 globulina en suero (ver Tabla 64 y Figura 44).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Alfa 2 Globulina sérica	Normal	49	92,4%
	Alterada	4	7,6%
	Total	53	100,0%
	No determinada	50	

Tabla 64: Alfa 2 globulina sérica (grupo SS).

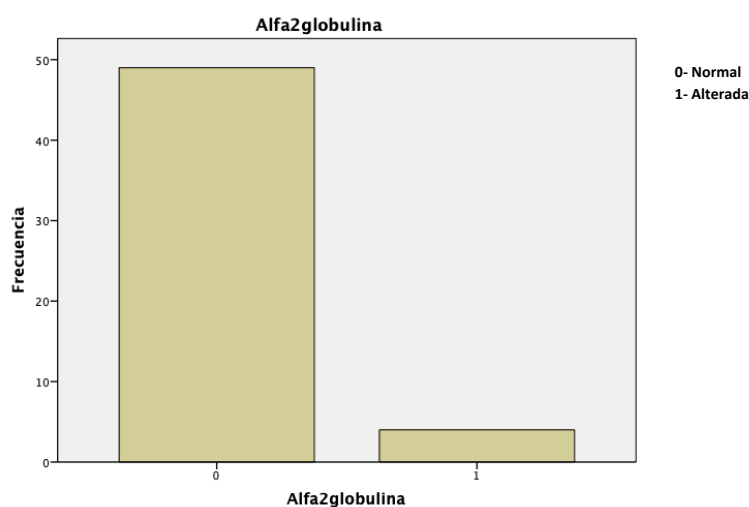


Fig 44: Diagrama de barras de la variable Alfa 2 Globulina Sérica en el grupo de paciente con SS.

45- Beta Globulina Sérica

En la tabla 65 y figura 45 se muestra la distribución de la variable beta globulina para los pacientes del grupo SS. Se evidencia el escaso número de pacientes con alteraciones en la concentración en suero de esta globulina.

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Beta Globulina sérica	Normal	49	92,4%
	Alterada	4	7,6%
	Total	53	100,0%
	No determinada	50	

Tabla 65: Beta globulina sérica (grupo SS).

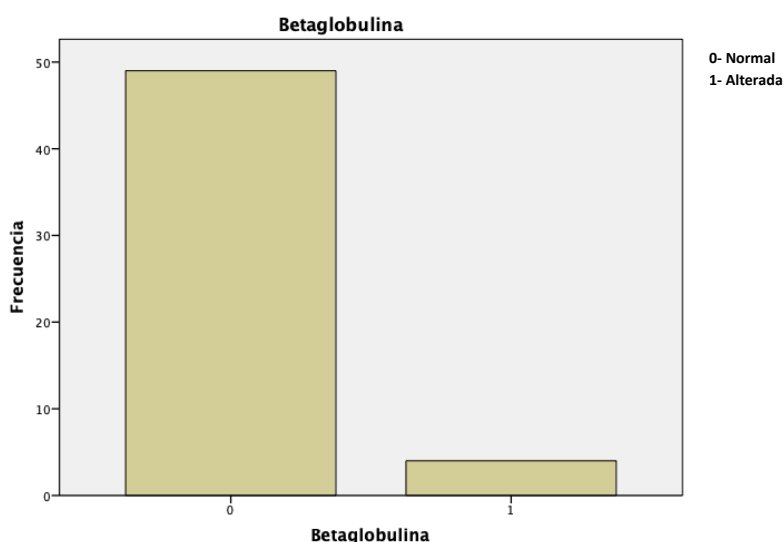


Fig 45: Diagrama de barras de la variable Beta Globulina Sérica (grupo SS).

46- Cociente Albúmina/Globulina

La distribución de esta variable en el grupo de pacientes con SS, muestra que existe una menor proporción de sujetos que presentan desequilibrios en el cociente albúmina/globulina en suero (ver Tabla 66 y Figura 46).

	Tipo	Frecuencia	Porcentaje
Cociente Albúmina/Globulina	Normal	32	60,4%
	Alterado	21	39,6%
	Total	53	100,0%
	No determinado	50	

Tabla 66: Cociente albúmina/globulina (grupo SS).

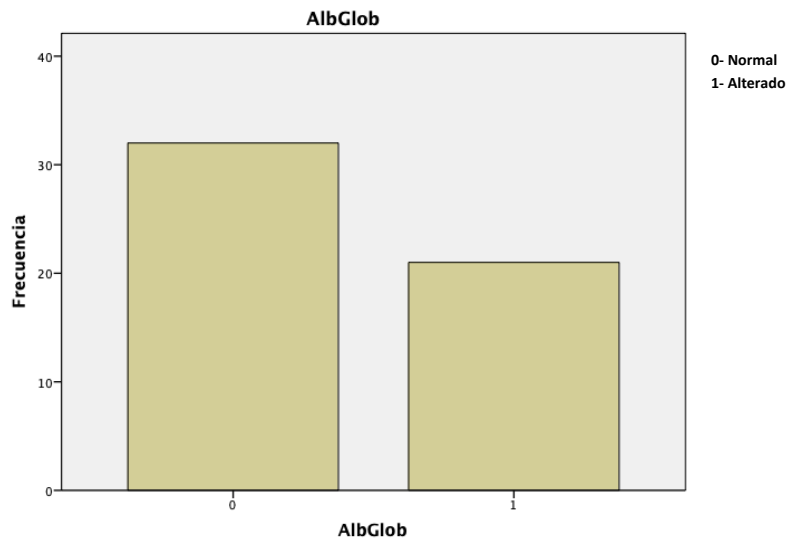


Fig 46: Diagrama de barras de la variable Cociente Albúmina/Globulina (grupo SS).

II. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ENTRE SUJETOS CON SS Y SUJETOS CONTROL.

Vamos a realizar la comparación de las variables entre el grupo de pacientes con Síndrome de Sjögren (grupo 1) y el grupo de pacientes control (grupo 2).

1 Edad

Para los 50 pacientes del grupo control la **edad** media fue de 58,56 años y una desviación típica de 8,502. Sin embargo para los 103 pacientes con SS, como hemos expuesto previamente, la edad media fue de 62,16 años, con una desviación típica de 11,764 (Ver Tabla 67). Al utilizar la prueba t de student para muestras independientes obtuvimos un valor de $t=1,929$. Al ser la $p=0,056$, aunque por poco no es significativo. Por ello los grupos son comparables en la edad.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Edad	1	103	62,16	11,764	1,159
	2	50	58,56	8,502	1,202

Tabla 67: Comparación de la variable edad entre los dos grupos

Grupo 1: Pacientes con Síndrome de Sjögren.

Grupo 2: Pacientes grupo control.

2. Sexo

Al comparar el **género** del grupo de pacientes con Síndrome de Sjögren con el control obtuvimos los siguientes resultados: El grupo experimental (Grupo 1) lo componían 97 mujeres (94.2%) y 6 hombres (5.8%). En el grupo control (Grupo 2) había 47 mujeres (94%) y 3 hombres (6%) (ver Figura 47)

Al valorar si existían diferencias significativas entre ambos grupos obtuvimos un valor de Chi-cuadrado de Pearson de 0,002 siendo la p de 0,966 ($p > 0,05$). Por lo tanto, no hubo diferencias significativas en relación al género entre ambos grupos.

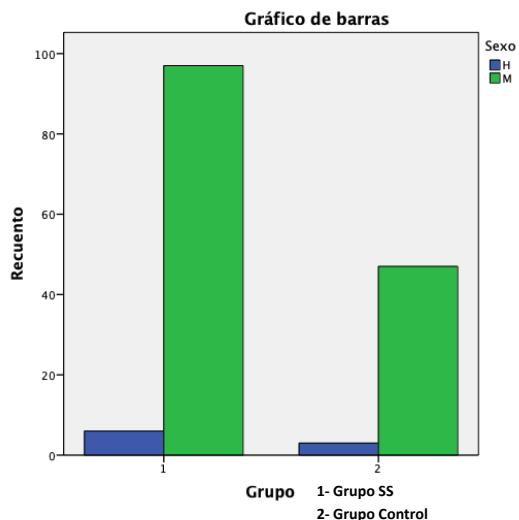


Fig 47: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia al género.

3. Tabaco

Al constatar si existían diferencias entre los dos grupos, en referencia al número de **fumadores**, los datos que obtuvimos fueron los siguientes: En el grupo experimental (Grupo 1) había 9 fumadores (8,7%) y 94 no fumadores (91,3%) mientras que en el grupo control (Grupo 2) eran 10 (20%) fumadores y 40 no fumadores (80%) (ver Figura 48)

Al valorar si existían diferencias significativas entre ambos grupos obtuvimos un valor de Chi-cuadrado de Pearson de 3,925 siendo la p de 0,04 ($p < 0,05$). Por lo tanto, sí que hubo diferencias significativas en relación al tabaco entre ambos grupos.

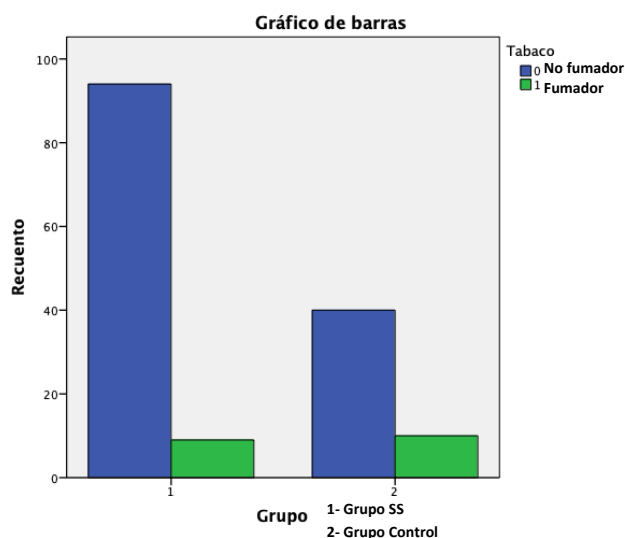


Fig 48: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia al tabaco.

4. Alcohol

Cuando comparamos la cantidad de pacientes con **hábito enólico** entre los pacientes del grupo experimental y los controles, obtuvimos los siguientes resultados: En el grupo de pacientes con Síndrome de Sjögren (Grupo 1) no había ningún sujeto con hábito enólico (0%), mientras que en el grupo control (Grupo 2) se encontró 1 sujeto con este hábito (2%) (ver Figura 49)

Al valorar si existían diferencias significativas entre ambos grupos obtuvimos un valor de Chi-cuadrado de Pearson de 2,074 siendo la p de 0,15 ($p > 0,05$). Por lo tanto, no hubo diferencias significativas en relación al hábito enólico entre ambos grupos.

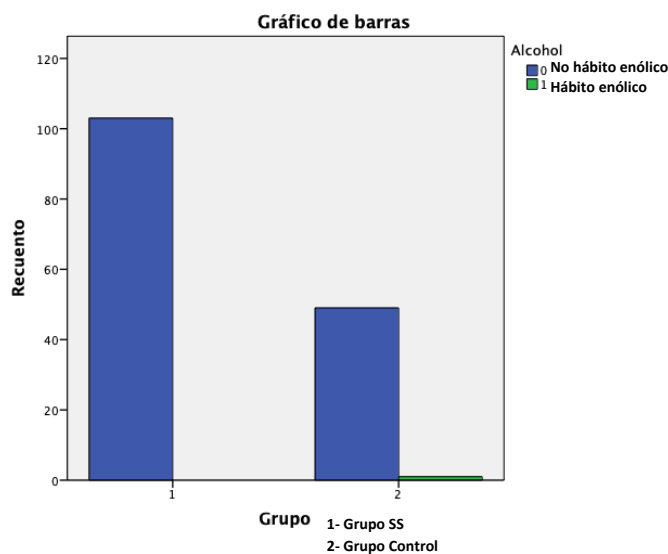


Fig 49: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia al alcohol.

5. Tensión Arterial (TA)

Comparando los valores de **tensión arterial** entre ambos grupos obtuvimos los siguientes resultados: Entre los 103 sujetos con Síndrome de Sjögren, 65 (63,1%) no presentaron valores patológicos de tensión arterial y 38 sujetos (36,9%) si que mostraron valores anómalos de tensión arterial. Por otro lado, entre los 50 sujetos controles, 35 (70,0%) no presentaron valores anómalos de tensión arterial, mientras que 15 pacientes (30%) si mostraron valores tensionales patológicos (ver Figura 50).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,706 y una $p=0,401$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas entre ambos grupos

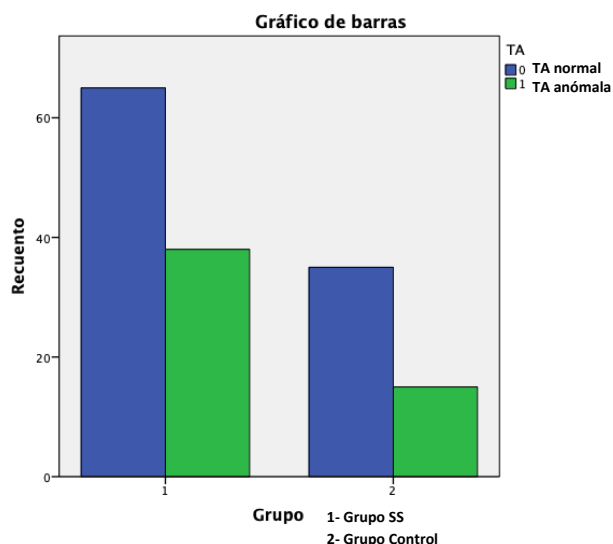


Fig 50: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia a la presencia de anomalías en la tensión arterial.

6 Saliva Total en Reposo

Al comparar la media de los valores de la **sialometría en reposo** entre ambos grupos comprobamos que la media de sialometría en los 103 pacientes con Sjögren era de 0,06 ml/min siendo la desviación típica de 0,09. En cambio, en el grupo control la media era de 0,33 ml/min y la desviación típica de 0,23 (Ver Tabla 68).

Al utilizar la prueba t de student para muestras independientes obtuvimos un valor de $t=-0,996$ siendo la $p=0,000$ por lo tanto menor de 0,01.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
STR (ml/min)	1	103	0,07	0,09	0,009
	2	50	0,33	0,23	0,033

Tabla 68: Comparación de la variable Saliva Total en Reposo entre los dos grupos

Grupo 1: Pacientes con Síndrome de Sjögren.

Grupo 2: Pacientes grupo control.

7 Saliva Total Estimulada

Al comparar la media de los valores de la **sialometría estimulada** entre ambos grupos vimos que la media de sialometría estimulada en los 103 pacientes con Sjögren fue de 0,38 ml/min siendo la desviación típica de 0,37. En cambio, en el grupo control la media era de 1,19 ml/min y la desviación típica de 0,59 (ver Tabla 69).

Al utilizar la prueba t de student para muestras independientes obtuvimos un valor de $t=-10,36$ siendo la $p=0,000$ por lo tanto menor de 0,01.

	Grupo	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
STE (ml/min)	1	103	0,38	0,37	0,037
	2	50	1,20	0,59	0,084

Tabla 69: Comparación de la variable Saliva Total Estimulada entre los dos grupos.

Grupo 1: Pacientes con Síndrome de Sjögren.

Grupo 2: Pacientes grupo control.

8. Sialometría en reposo (STR disminuida)

Al comparar los valores de **sialometría en reposo** entre los pacientes con Síndrome de Sjögren y los del grupo control, obtuvimos los siguientes resultados: Entre los 103 pacientes del grupo con Síndrome de Sjögren (Grupo 1), había 19 sujetos con valores de sialometría normales (18,5%) y 84 sujetos con sialometría disminuida (81,5%) mientras que entre los 50 pacientes del grupo control (Grupo 2) 41 sujetos presentaron una sialometría normal (82%), mientras que 9 sujetos mostraron una sialometría disminuida (18%) (ver figura 51).

Al valorar si existían diferencias significativas entre ambos grupos obtuvimos un valor de Chi-cuadrado de Pearson 57,035 siendo la p de 0,000 ($p < 0,001$). Por lo tanto, si que hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

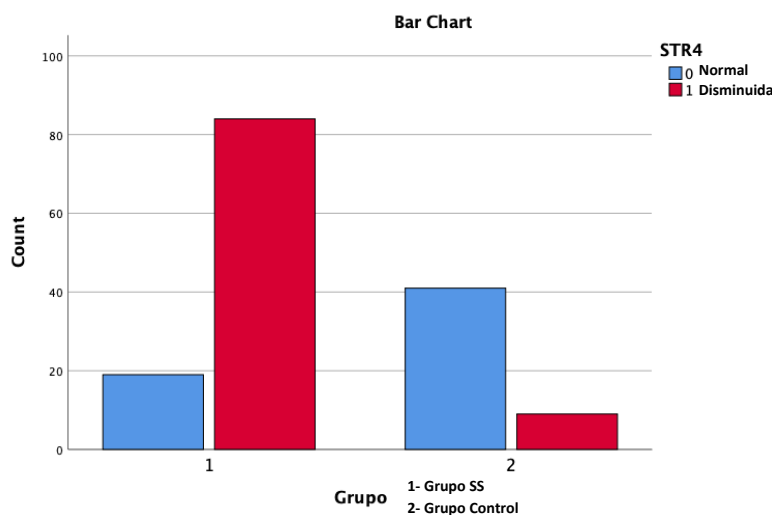


Fig 51: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia a la existencia de alteraciones en la sialometría en reposo.

9. Sialometría estimulada (STE disminuida)

Analizando los valores de **sialometría estimulada** entre los pacientes con Síndrome de Sjögren y los del grupo control, obtuvimos los siguientes resultados: Entre los 103 pacientes del grupo con Síndrome de Sjögren (Grupo 1), había 13 sujetos con valores de sialometría normales (12,6%) y 90 sujetos con sialometría disminuida (87,4%) mientras que entre los 50 pacientes del

grupo control (Grupo 2) 39 sujetos presentaron una sialometría normal (78%), mientras que 11 sujetos mostraron una sialometría disminuida (22%) (ver figura 52).

Al valorar si existían diferencias significativas entre ambos grupos obtuvimos un valor de Chi-cuadrado de Pearson 64,128 siendo la p de 0,000 ($p < 0,001$). Por lo tanto, sí que hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

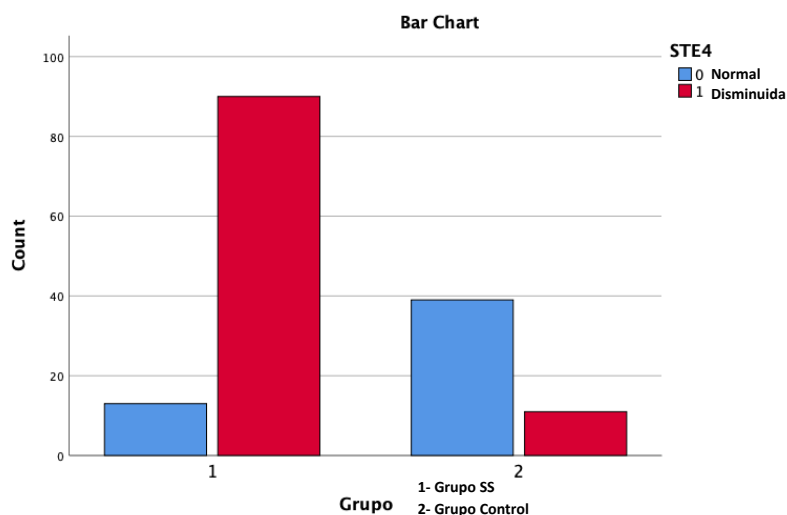


Fig 52: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia a la existencia de alteraciones en la sialometría estimulada.

III. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN O INDEPENDENCIA ENTRE LA SIALOMETRÍA ESTIMULADA Y EL RESTO DE VARIABLES CUALITATIVAS DEL GRUPO CON S. SJÖGREN. TABLAS DE CONTINGENCIA

Ahora vamos a analizar si la variable sialometría estimulada tiene alguna relación de dependencia con alguna de las variables cualitativas dentro del grupo de pacientes con Síndrome de Sjögren.

1.Sexo

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con la variable **sexo** comprobamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, 5 (5,6%) eran hombres y 85 (94,4%) eran mujeres. En cambio, en el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada, 1 (7,7%) era un hombre por 12 (92,3%) mujeres (ver figura 53).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,095 y una $p=0,758$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación al sexo de los pacientes. Es decir que la alteración en la sialometría estimulada era independiente del sexo de los pacientes.

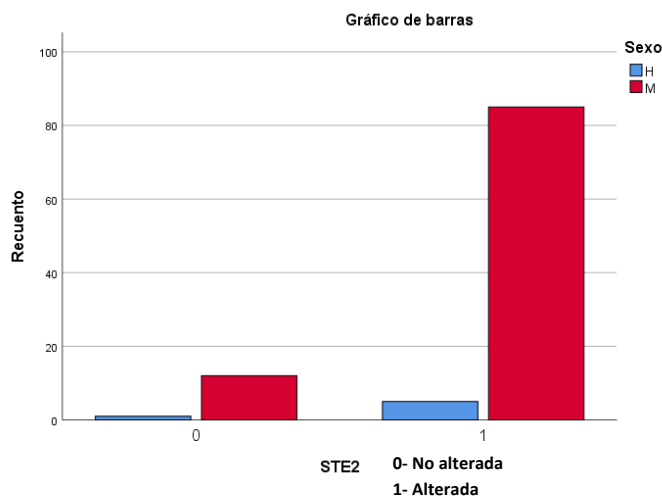


Fig 53. Comparación de la variable sialometría estimulada en función del género entre los pacientes del grupo SS.

2.Enfermedades Autoinmunes

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no asociada otra **enfermedad autoinmune**, observamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, 67 (74,4%) no tenían otras enfermedades autoinmunes asociadas y 23 (25,6%) sí que presentaban otras enfermedades autoinmunes. Por otro lado, en el subgrupo de

13 pacientes que no tenían la sialometría alterada, 9 (69,2%) no tenían otras enfermedades autoinmunes por 4 (30,8%) que si las presentaban (ver figura 54).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,160 y una $p=0,689$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría estimulada alterada con los que no la tuvieron en relación a la presencia de otras enfermedades autoinmunes. Ello significa que no existe ninguna relación de dependencia entre las alteraciones en la sialometría estimulada y la existencia de otras enfermedades autoinmunes concomitantes en los pacientes con Síndrome de Sjögren.

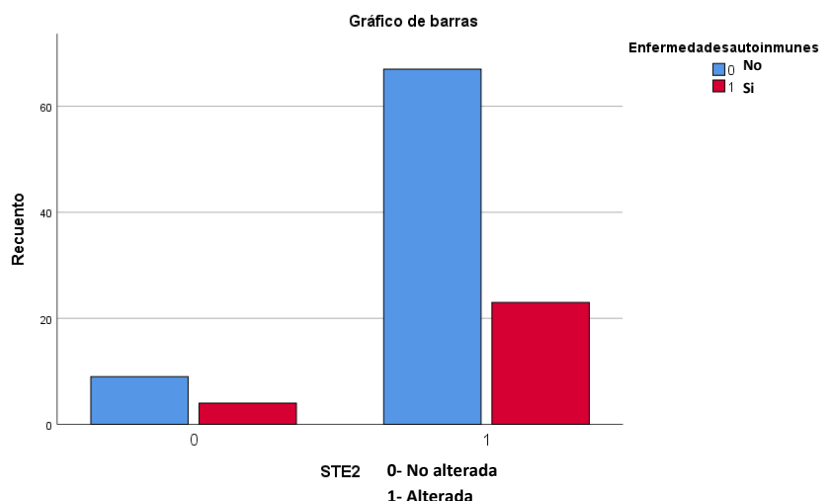


Fig 54. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la presencia de otras enfermedades autoinmunes entre los pacientes del grupo SS.

3.Xerostomía

Al determinar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no **xerostomía**, comprobamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, 2 (2,2%) no presentaban xerostomía y 88 (97,8%) si que manifestaban sensación de sequedad oral. Respecto al subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada, los 13 sujetos (100%) referían xerostomía (ver figura 55).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,295 y una $p=0,587$. Por lo tanto, la p era $>0,05$ lo que significa que no existía asociación entre la sensación de xerostomía y la alteración en la sialometría estimulada de los pacientes con SS .

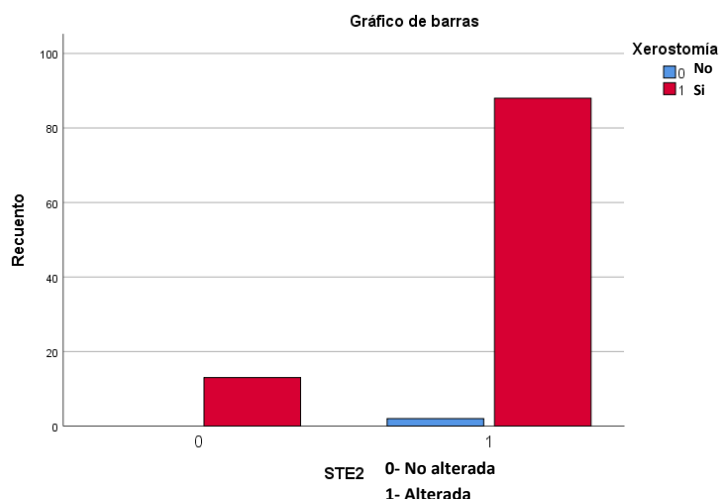


Fig 55 Comparación de la variable sialometría en función de la presencia de xerostomía entre los pacientes del grupo SS.

4.Xeroftalmia

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no **xeroftalmia**, comprobamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, 7 (7,8%) no presentaban xeroftalmia y 83 (92,2%) si que manifestaban sensación de sequedad ocular. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada, los 13 sujetos (100%) referían xeroftalmia (ver figura 56).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 1,085 y una $p=0,298$. Por lo tanto, la p era $>0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la variable xeroftalmia. Es decir, aquellos pacientes con alteración en la sialometría estimulada no presentaban xeroftalmia con mayor frecuencia que los que mostraban una sialometría no alterada.

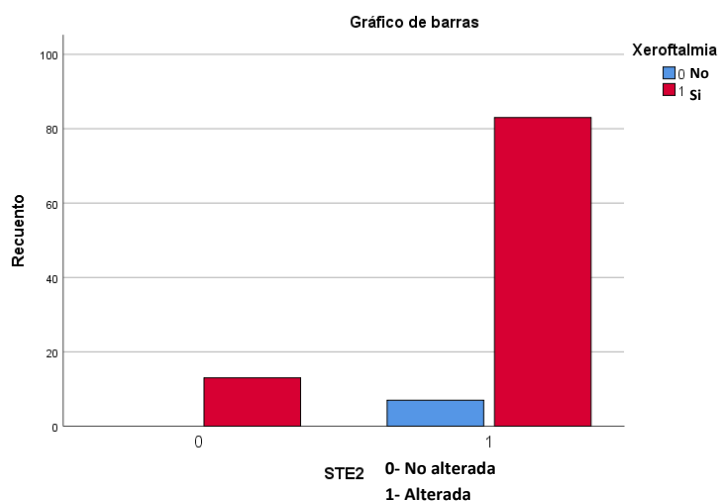


Fig 56. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la presencia de xeroftalmia entre los pacientes del grupo SS.

5. Test de Schirmer

Al comparar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no **test de Schirmer** patológico, constatamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, 31 (34,4%) no presentaban un test de Schirmer alterado y 59 (65,6%) si que presentaban un valor alterado en este test. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada, 3 sujetos (23,1%) no tenían un test de Schirmer patológico por 10 (76,9%) si que presentaban un resultado anómalo (ver figura 57).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,664 y una $p=0,415$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no existe relación de dependencia entre las alteraciones en el test de Schirmer y las alteraciones en la sialometría estimulada.

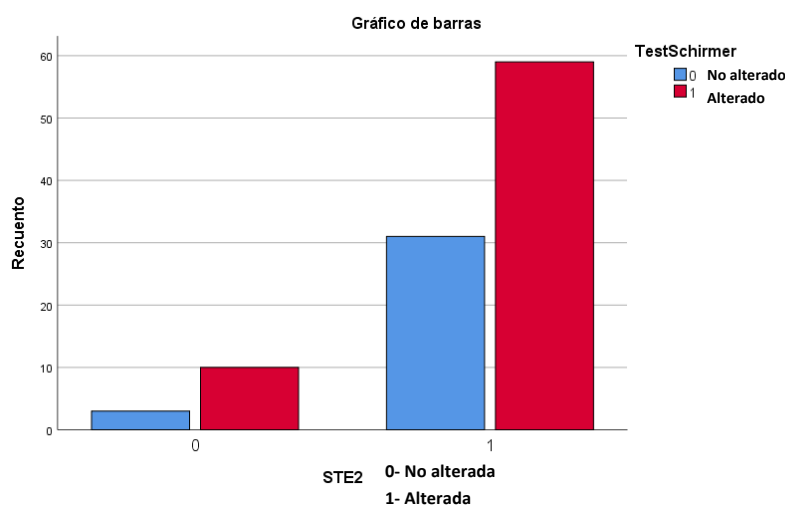


Fig 57 Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la alteración del test de Schirmer entre los pacientes del grupo SS.

6. Biopsia

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no una **biopsia** compatible con síndrome de Sjögren, observamos que en el subgrupo de 76 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, y a los que se les había realizado una biopsia glandular, 9 (11,8%) presentaban un resultado de biopsia no compatible con SS y 67 (88,2%) si que tenían biopsias compatibles con SS. Entre el subgrupo de 10 pacientes que no tenían la sialometría alterada y que contaban con la realización de una biopsia, 3 sujetos (30%) presentaban biopsias no compatibles con SS, mientras que 7 (70%) individuos si que tenían biopsias compatibles (ver figura 58).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 2,427 y una $p=0,119$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no existe asociación entre las alteraciones en la sialometría y la presencia de biopsias compatibles con Síndrome de Sjögren. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia biopsias compatibles con SS que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

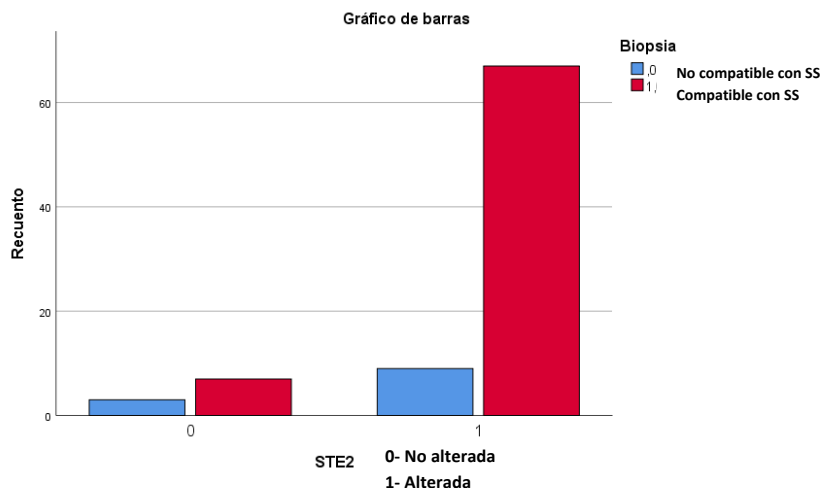


Fig 58. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de si las biopsias son o no compatibles con síndrome de Sjögren el grupo de pacientes con SS.

7.Hemograma

Al determinar si había asociación o independendencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no alteraciones en su **hemograma**, observamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, 10 (11,1%) no presentaban alteraciones en los valores de su hemograma y 80 (88,9%) si que las presentaban. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada, 2 sujetos (15,4%) no mostraban alteraciones en sus hemogramas, mientras que 11 individuos (84,6%) si que mostraban valores alterados (ver figura 59).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,202 y una $p=0,653$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de alteraciones en los hemogramas. No obstante, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia alteraciones en el hemograma que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

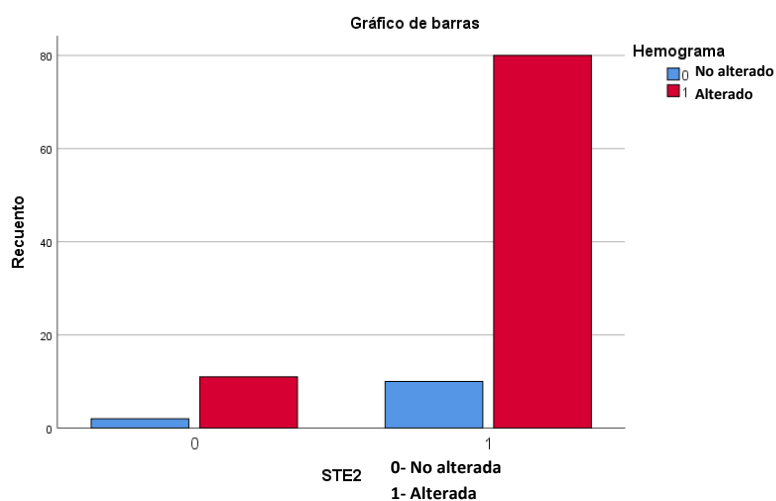


Fig 59. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de alteraciones en los valores del hemograma de los pacientes del grupo SS.

8. Metabolismo Glucosa

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no alteración en el **metabolismo de la glucosa**, observamos que en el subgrupo de 84 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 68 (80,9%) no mostraban alteración en el metabolismo de la glucosa y 16 (19,1%) si que presentaban alteraciones en la metabolización de la misma. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada y que contaban con esta prueba analítica realizada, 9 sujetos (69,2%) no mostraron valores alterados de su metabolismo de la glucosa, mientras que 4 pacientes (30,8%) si que presentaban valores alterados (ver figura 60).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,945 y una $p=0,331$. Es decir, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Por lo tanto los pacientes con SS que tenían una sialometría estimulada disminuida, no mostraban un riesgo mayor de padecer anomalías en el metabolismo de la glucosa que los individuos con sialometría no alterada.

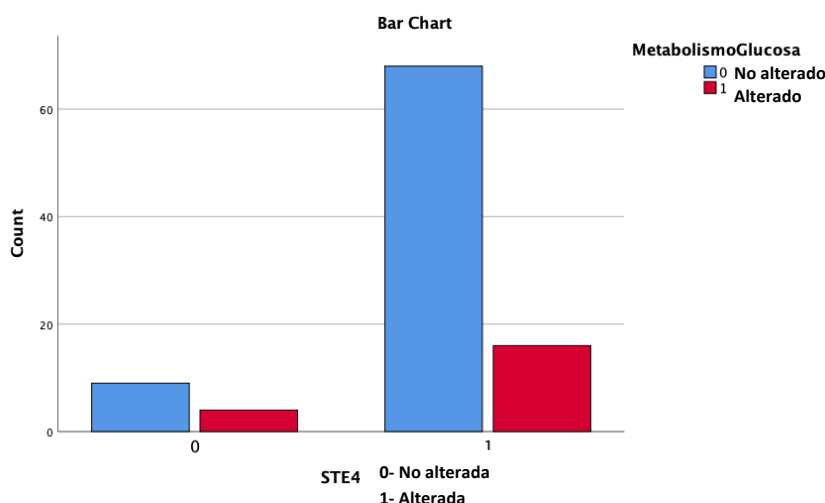


Fig 60. Comparación de la variable sialometría en función de la existencia o no de alteraciones en los valores de metabolismo de la glucosa de los pacientes del grupo SS.

9. Función Hepática

Al constatar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no alteración en la **función hepática**, comprobamos que en el subgrupo de 88 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 63(71,6%) no mostraban alteración en la función hepática y 25 sujetos (28,4%) si que presentaban alteraciones en los valores que determinan esta función. Por otro lado, en el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada y que contaban con esta prueba analítica realizada, 10 sujetos (76,9%) no mostraron valores alterados de su función hepática, mientras que 3 pacientes (23,1%) si que presentaban valores alterados en esta determinación analítica (ver figura 61).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,161 y una $p=0,688$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia de alteraciones en la función hepática. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia alteraciones en la función hepática que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

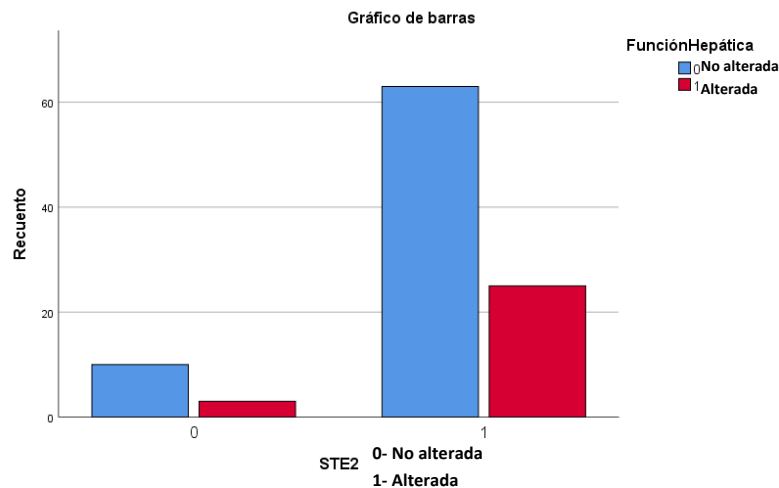


Fig 61. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de alteraciones en los valores de la función hepática de los pacientes del grupo SS.

10. Función Renal

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no alteración en la **función renal**, constatamos que en el subgrupo de 87 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 50 (57,5%) no mostraban alteración en la función renal y 37 sujetos (42,5%) si que presentaban alteraciones en los valores que determinan la función renal. Por otro lado, en el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada y que contaban con esta prueba analítica realizada, 9 sujetos (69,2%) no mostraron valores alterados de su función renal, mientras que 4 pacientes (30,8%) si que presentaban valores anómalos (ver figura 62).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,647 y una $p=0,421$. Es decir, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia de alteraciones en la función renal. Sin embargo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los pacientes con sialometría estimulada disminuida presentan con mayor frecuencia alteraciones en la función renal que los sujetos con sialometría no alterada.

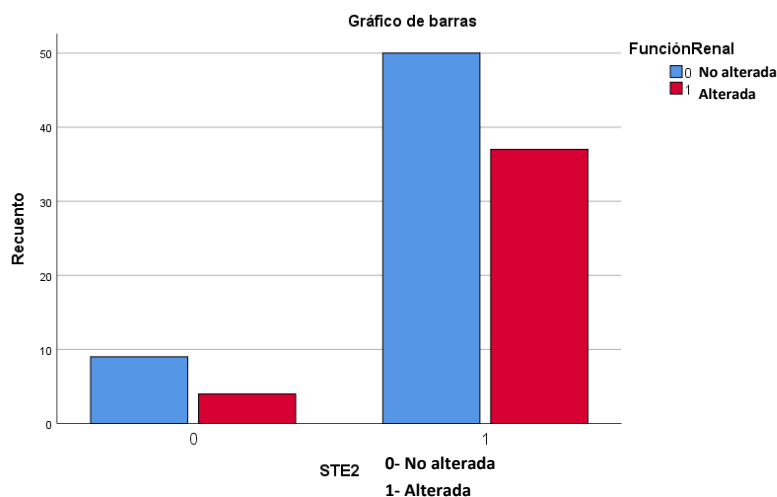


Fig 62. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de alteraciones en los valores de la función renal de los pacientes del grupo SS.

11. Metabolismo Óseo.

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no alteración en el **metabolismo óseo**, observamos que en el subgrupo de 57 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 50 (87,7%) no mostraban alteración en el metabolismo óseo y 7 (12,3%) si que presentaban alteraciones en estos valores analíticos. Entre el subgrupo de 8 pacientes que no tenían la sialometría alterada y que contaban con esta prueba analítica realizada, 6 sujetos (75%) no mostraron valores alterados de su metabolismo óseo, mientras que 2 pacientes (25%) si que presentaban valores alterados (ver figura 63).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,951 y una $p=0,329$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia de alteraciones en el metabolismo óseo. Es decir que la alteración en el metabolismo óseo era independiente de la alteración en la sialometría estimulada.

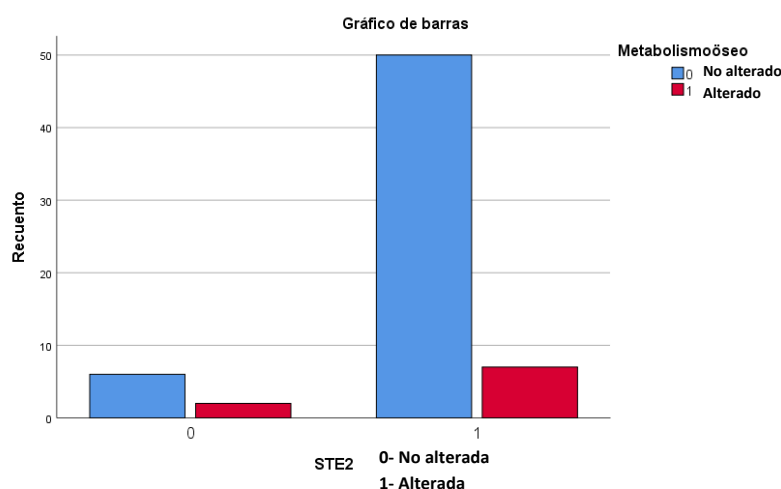


Fig 63. Comparación de la variable sialometría en función de la existencia o no de alteraciones en los valores del metabolismo óseo de los pacientes del grupo SS.

12. Metabolismo Lípidos.

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no alteración en el **metabolismo lipídico**, observamos que en el subgrupo de 62 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 28 (45,2%) no mostraban alteración en el metabolismo de los lípidos y 34 (54,8%) si que presentaban alteraciones en estos valores analíticos. Entre el subgrupo de 10 pacientes que no tenían la sialometría alterada y que contaban con esta prueba analítica realizada, 2 sujetos (20%) no mostraron valores alterados de su metabolismo lipídico, mientras que 8 pacientes (80%) si que presentaban valores anómalos respecto al metabolismo lipídico (ver figura 64).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 2,243 y una $p=0,134$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia de alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Es decir que los pacientes con SS con sialometría estimulada disminuida presentaban alteraciones en el metabolismo lipídico con la misma frecuencia que aquellos sin alteraciones en su sialometría.

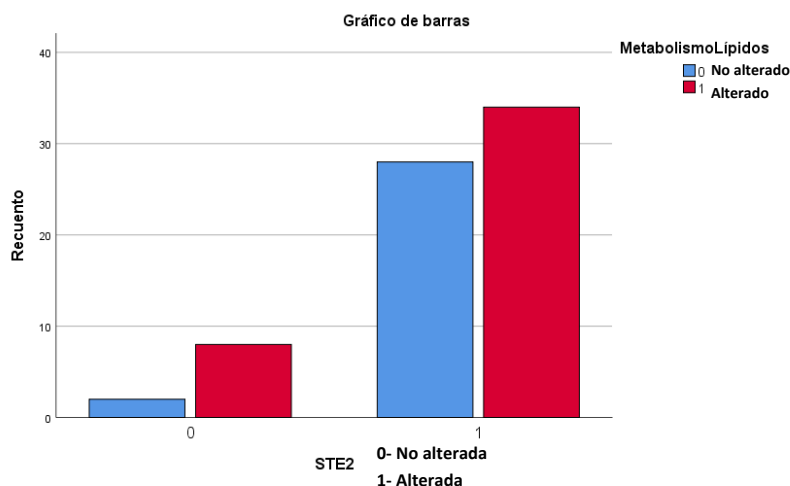


Fig 64. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de alteraciones en los valores del metabolismo lipídico de los pacientes del grupo SS.

13. Anticuerpos Antinucleares (ANA)

Al determinar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad para **ANA** en sangre, observamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada, 14 (15,6%) no presentaban ANA positivos y 76 (84,4%) si que mostraban positividad para ANA. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada, 1 sujeto (7,7%) no presentaba ANA positivos, mientras que 12 individuos (92,3%) si que mostraban positividad para anticuerpos antinucleares (ver figura 65).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,564 y una $p=0,452$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de

positividad para ANA. Resumiendo, los pacientes con sialometría estimulada disminuida presentaban ANA positivos con la misma frecuencia que los individuos con sialometría normal.

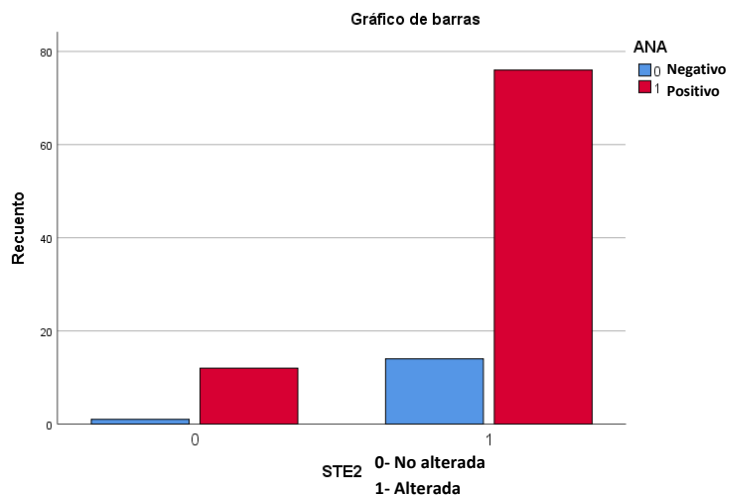


Fig 65. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para anticuerpos antinucleares en los pacientes del grupo SS.

14. Anti dsDNA

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad para **anti dsDNA** en sangre, observamos que en el subgrupo de 88 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 83 (94,3%) no presentaban positividad para anti dsDNA y 5 (5,7%) si que mostraban positividad para este marcador de autoinmunidad. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, los 13 sujetos (100%) presentaron negatividad para el marcador anti dsDNA (ver figura 66).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,777 y una $p=0,378$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para anti dsDNA. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia positividad en suero para anti dsDNA que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

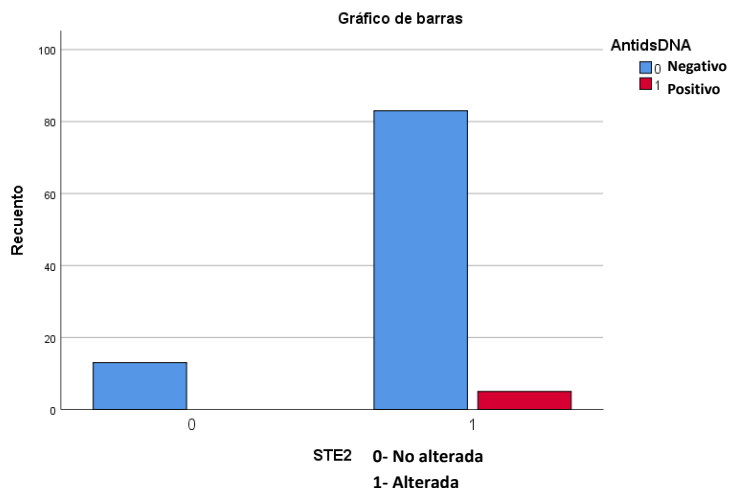


Fig 66. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para anti dsDNA en los pacientes del grupo SS.

15. ENA Screening

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad en el **screening ENA** en sangre, observamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 19 (21,1%) no presentaban positividad en el screening ENA y 71 (78,9%) si que mostraban ENA positivos. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 2 sujetos (15,4%) no presentaba ENA positivos, mientras que 11 individuos (84,6%) si que mostraban positividad para ENA (ver figura 67).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,229 y una $p=0,632$. Es decir, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA. Por lo tanto, la positividad en el screening ENA no parece guardar ninguna relación con la alteración en la sialometría estimulada.

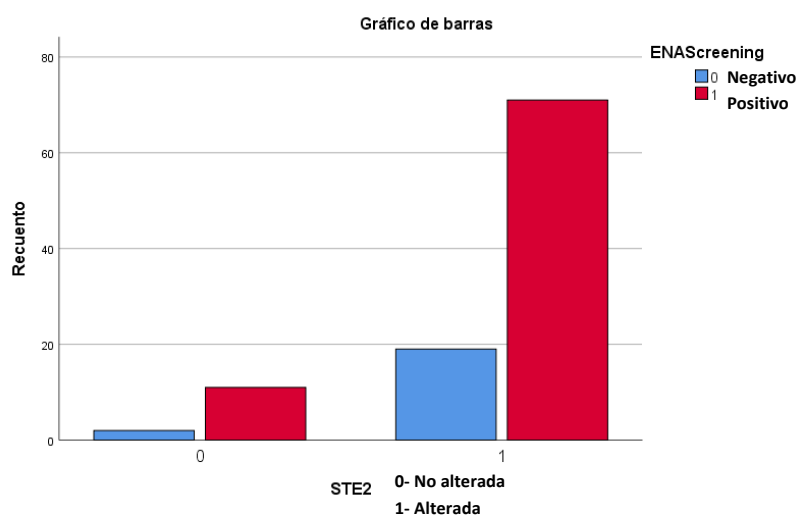


Fig 67. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad del screening ENA en los pacientes del grupo SS.

16. ENA SM

Al determinar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad **ENA SM** en sangre, observamos que en el subgrupo de 86 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 84 (97,7%) no presentaban positividad para ENA SM y 2 (2,3%) si que mostraban ENA SM positivo. Entre el subgrupo de 11 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, los 11 individuos (100%) mostraron negatividad para ENA SM (ver figura 68).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,261 y una $p=0,609$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA SM. No obstante, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia positividad en suero para ENA SM que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

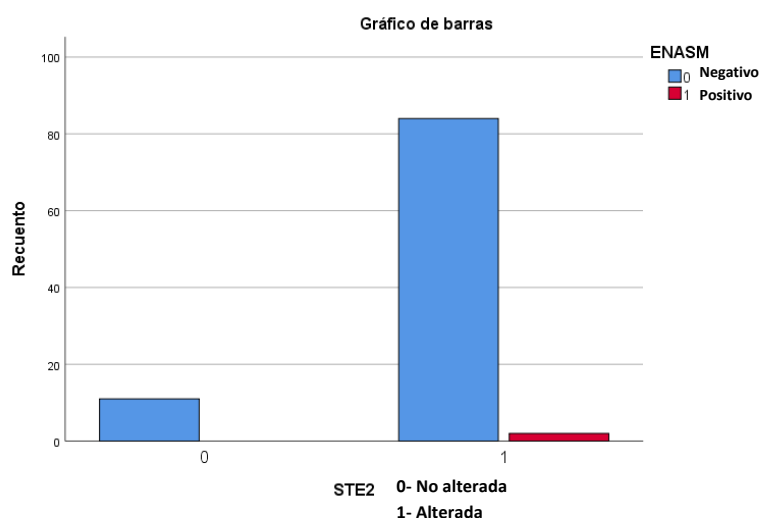


Fig 68. Comparación de la variable sialometría en función de la existencia o no de positividad para ENA SM en los pacientes del grupo SS.

17. ENA RNP

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad **ENA RNP** en sangre, observamos que en el subgrupo de 87 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 85 (97,7%) no presentaban positividad para ENA RNP y 2 (2,3%) si que mostraban ENA RNP positivo. Entre el subgrupo de 11 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, los 11 individuos (100%) mostraron negatividad para ENA RNP (ver figura 69).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,258 y una $p=0,611$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA RNP. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor

frecuencia positividad en suero para ENA RNP que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

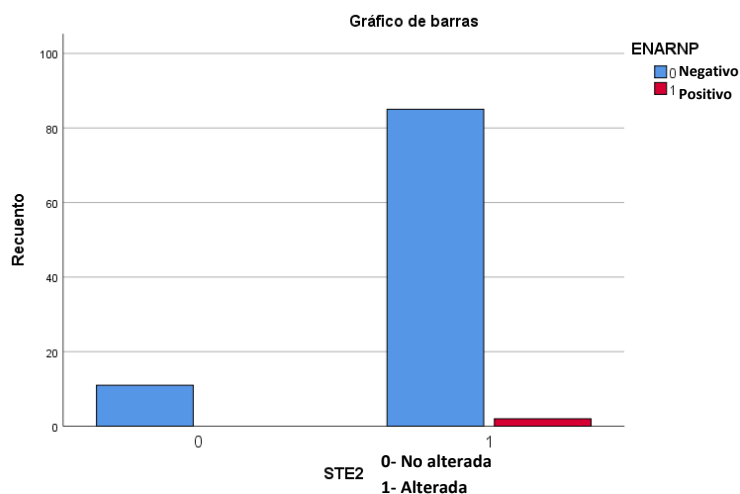


Fig 69. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA RNP en los pacientes del grupo SS.

18. ENA SSA

Al constatar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad para **ENA SSA** en sangre, comprobamos que en el subgrupo de 90 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 23 (25,6%) no presentaban positividad para ENA SSA y 67 (74,4%) si que mostraban ENA SSA positivo. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 2 individuos (15,4%) no mostraron positividad para ENA SSA, mientras que 17 (84,6%) si que presentaron esta variable positiva (ver figura 70).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,639 y una $p=0,424$. Es decir, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA SSA. Por lo tanto, los pacientes con disminución en su sialometría estimulada, no presentaban con más frecuencia positividad para ENA SSA que los pacientes con sialometría normal.

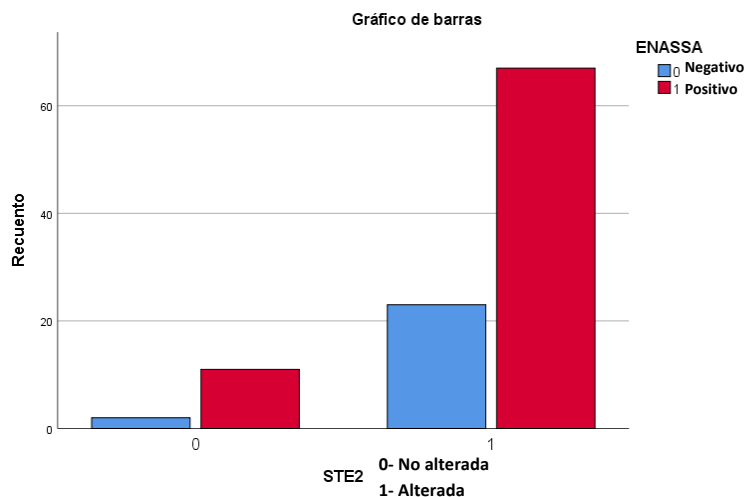


Fig 70. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA SSA en los pacientes del grupo SS.

19. ENA SSA-Ro52

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad para **ENA SSA-Ro52** en sangre, constatamos que en el subgrupo de 56 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 24 (42,9%) no presentaban positividad para ENA SSA-Ro52 y 32 (57,1%) si que mostraban ENA SSA-Ro52 positivo. Respecto el subgrupo de 7 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 4 sujetos (57,1%) no mostraron positividad para ENA SSA-Ro52, mientras que 3 individuos (42,9%) mostraron positividad para ENA SSA-Ro52 (ver figura 71).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,514 y una $p=0,473$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA SSA-Ro52. Sin embargo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, los pacientes con sialometría estimulada disminuida presentan con mayor frecuencia positividad en suero para ENA SSA-Ro52 que los sujetos con sialometría no alterada.

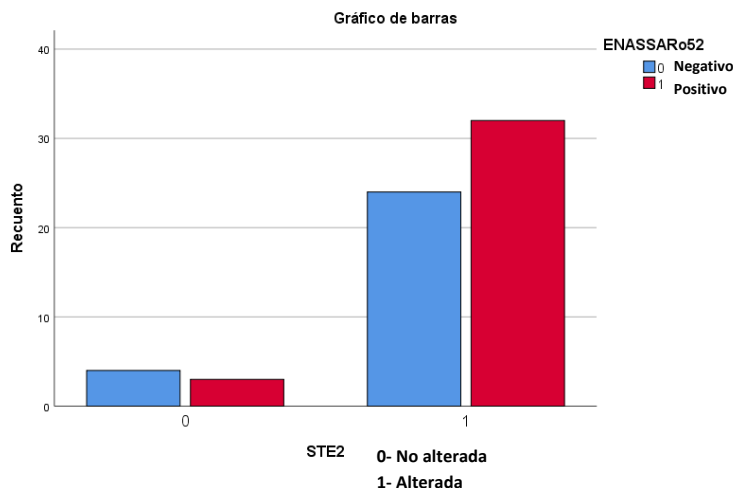


Fig 71. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA SSA-Ro52 en los pacientes del grupo SS.

20. ENA SSA-Ro60

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad para **ENA SSA-Ro60** en sangre, constatamos que en el subgrupo de 56 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 27 (48,2%) no presentaban positividad para ENA SSA-Ro60 y 29 (51,8%) si que mostraban ENA SSA-Ro60 positivo. Por otro lado, en el subgrupo de 7 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 3 sujetos (42,9%) no mostraron positividad para ENA SSA-Ro60, mientras que 4 individuos (57,1%) si que presentaron positividad para este marcador (ver figura 72).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,072 y una $p=0,789$. Es decir, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA SSA-Ro60. Por lo tanto, la positividad para ENA SSA-Ro60 era independiente de la existencia o no de alteraciones en la sialometría estimulada.

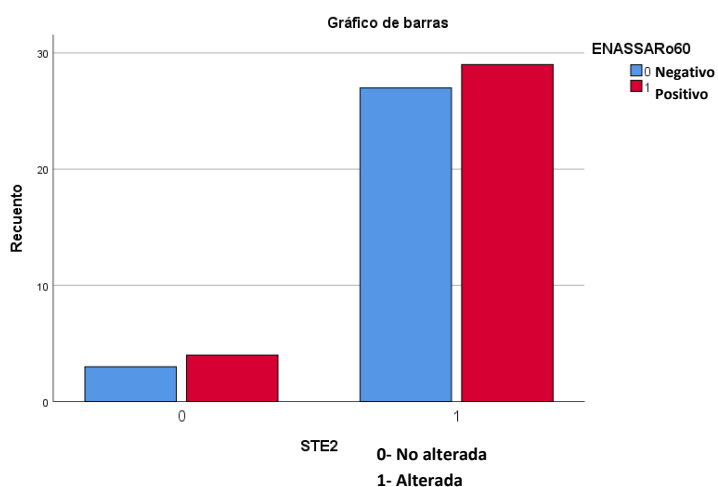


Fig 72. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA SSA-Ro60 en los pacientes del grupo SS.

21. ENA SSB

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad para **ENA SSB** en sangre, comprobamos que en el subgrupo de 86 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 51 (59,3%) no presentaban positividad para ENA SSB y 35 (40,7%) si que mostraban ENA SSB positivo. Entre el subgrupo de 13 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 9 sujetos (69,2%) no mostraban positividad para ENA SSB y los otros 4 individuos (30,8%) si mostraron positividad para este autoanticuerpo (ver figura 73).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,466 y una $p=0,495$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA SSB. Sin embargo, se detectó con mayor frecuencia positividad para ENA SSB entre los sujetos con sialometría alterada, aunque la diferencia con el grupo de pacientes con sialometría normal no fue estadísticamente significativa.

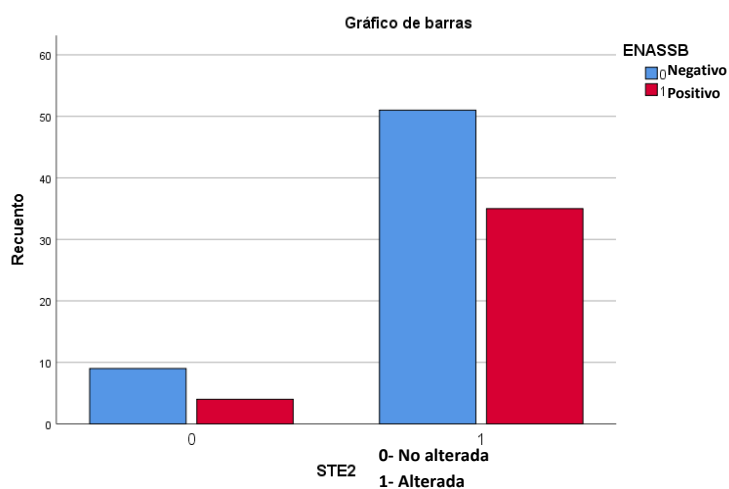


Fig 73. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA SSB en los pacientes del grupo SS.

22. ENA Scl-70

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad **ENA Scl-70** en sangre, observamos que en el subgrupo de 87 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 86 (98,9%) no presentaban positividad para ENA Scl-70 y 1 (1,1%) si que mostraba ENA Scl-70 positivo. Entre el subgrupo de 12 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, los 12 individuos (100%) mostraron negatividad para ENA Scl-70 (ver figura 74).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,139 y una $p=0,709$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA Scl-70. No obstante, los pacientes con STE alterada presentan con mayor

frecuencia positividad en suero para ENA Scl-70 que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

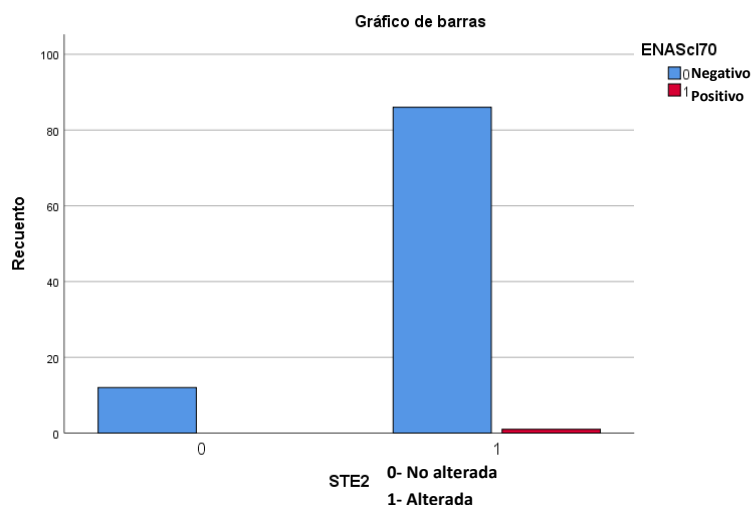


Fig 74. Comparación de la variable sialometría en función de la existencia o no de positividad para ENA Scl-70 en los pacientes del grupo SS.

23. ENA-Jo1

Al determinar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad **ENA-Jo1** en sangre, observamos que en el subgrupo de 87 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, ningún paciente (0%) mostró positividad para ENA-Jo1. Entre el subgrupo de 12 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 1 individuo (8,3%) mostró positividad para ENA-Jo1 mientras que 11 individuos (91,7%) no presentaban positividad para ENA-Jo1 (ver figura 75).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 7,324 y una $p=0,007$. Por lo tanto, la p era $<0,05$ lo que significa que si hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para ENA-Jo1. En definitiva, que los pacientes sin hiposialia estimulada presentaban con mayor frecuencia positividad para ENA-Jo1 que los pacientes con disminución en la sialometría.

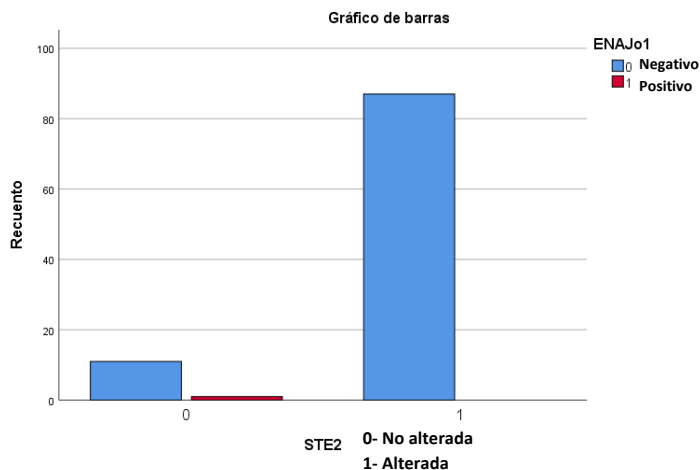


Fig 75. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA-Jo1 en los pacientes del grupo SS.

24. Centrómero

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no positividad para **Centrómero** en sangre, observamos que en el subgrupo de 84 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 82 sujetos (97,6%) no mostraban positividad para Centrómero, mientras que 2 individuos (2,4%) si que manifestaban positividad para este marcador. Entre el subgrupo de 10 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, ningún sujeto (0%) presentaba Centrómero positivo (ver figura 76).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,243 y una $p=0,622$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la existencia o no de positividad para Centrómero. No obstante, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia positividad en suero para Centrómero que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

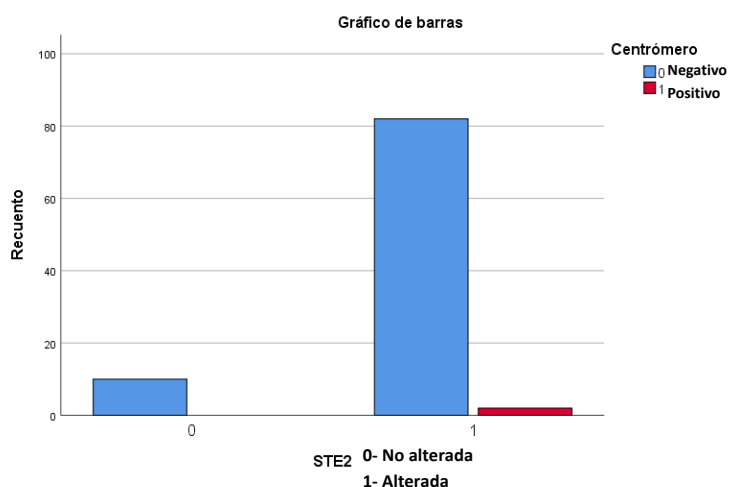


Fig 76. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para Centrómero en los pacientes del grupo SS.

25. Inmunoglobulina G (IgG)

Al determinar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no un incremento en la **IgG** en sangre, observamos que en el subgrupo de 37 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 19 sujetos (51.4%) no mostraban incremento de IgG y los otros 18 pacientes (48,6%) si que presentaban un aumento de estas inmunoglobulinas. Entre el subgrupo de 5 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 3 individuos (60%) no mostraban una IgG aumentada mientras que 2 pacientes (40%) si que tenían un aumento en los niveles de IgG (ver figura 77).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,132 y una $p=0,716$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación al incremento o no de IgG en suero. Sin embargo son más frecuentes las alteraciones en los niveles de IgG en suero en el grupo con sialometría alterada aunque no llegaron a ser estadísticamente significativas.

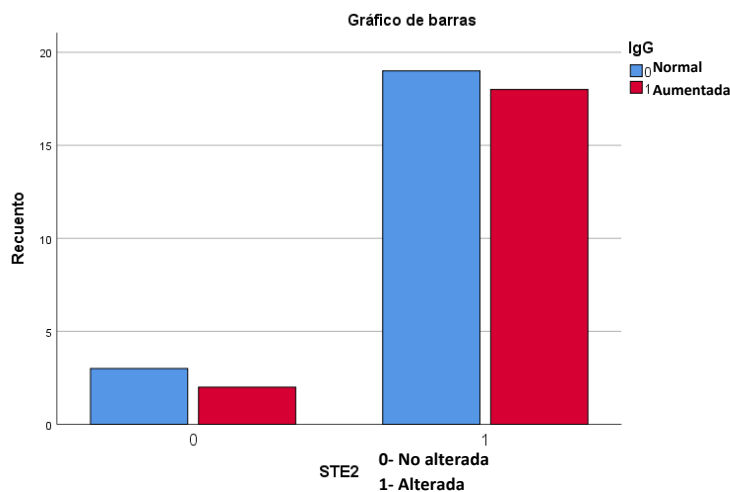


Fig 77. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de IgG en el suero de los pacientes del grupo SS.

26. Inmunoglobulina A (IgA)

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no un incremento en la **IgA** en sangre, observamos que en el subgrupo de 37 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 21 sujetos (56,8%) no mostraban incremento de IgA y 16 pacientes (43,2%) si que presentaban un aumento de esta inmunoglobulina. Entre el subgrupo de 5 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 2 individuos (40%) no mostraban una IgA aumentada mientras que los otros 3 pacientes (60%) si que tenían un incremento en los niveles de IgA (ver figura 78).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,499 y una $p=0,480$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación al incremento o no de

IgA en suero. En definitiva, que la presencia de alteración en la sialometría estimulada no parece tener relación con el incremento de IgA en suero.

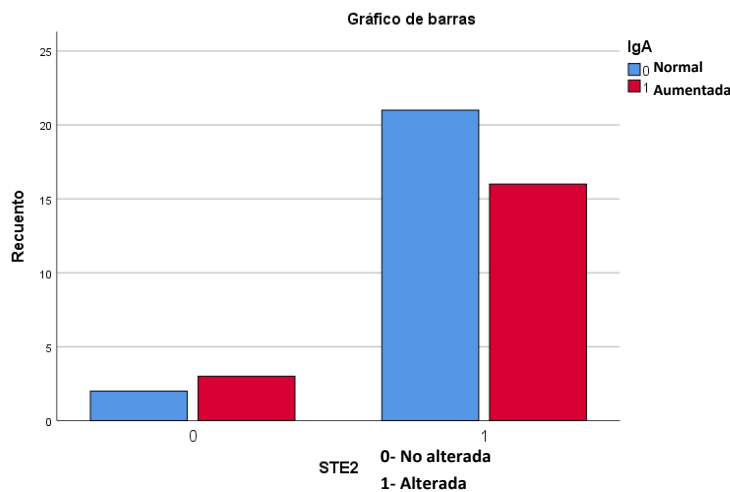


Fig 78. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de IgA en el suero de los pacientes del grupo SS.

27. Inmunoglobulina M (IgM)

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no un incremento en la **IgM** en sangre, observamos que en el subgrupo de 37 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 35 sujetos (94,6%) no mostraban incremento de IgM y 2 pacientes (5,4%) si que presentaban un aumento de esta inmunoglobulina. Entre el subgrupo de 5 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, los 5 individuos (100%) presentaron unos valores de IgM no alterados (ver figura 79).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,284 y una $p=0,594$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación al incremento o no de IgM en suero. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia niveles elevados de IgM en suero que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

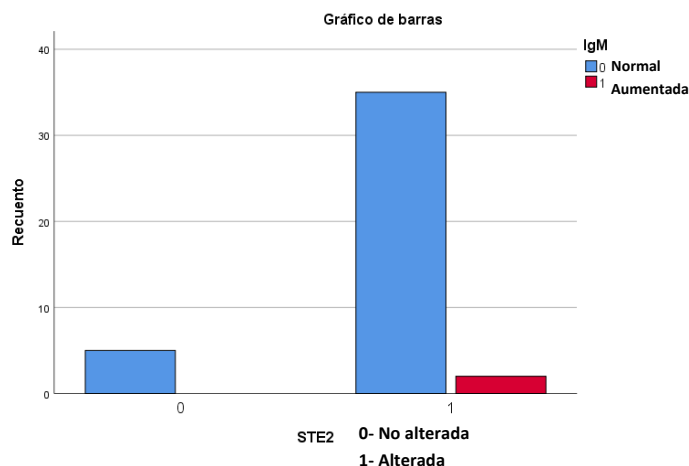


Fig 79. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de IgM en el suero de los pacientes del grupo SS.

28. Proteína C-reactiva (PCR)

Al constatar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no un incremento en la **PCR** en sangre, observamos que en el subgrupo de 81 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 59 sujetos (72,8%) no mostraban incremento de PCR y 22 pacientes (27,2%) si que presentaban un aumento de esta proteína. Entre el subgrupo de 12 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 5 individuos (41,7%) no mostraban una PCR aumentada mientras que 7 pacientes (58,3%) si que tenían un incremento en los niveles de proteína C reactiva (ver figura 80).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 4,733 y una $p=0,030$. Por lo tanto, la p era $<0,05$ lo que significa que si hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación al incremento o no en los niveles de PCR en suero. En definitiva, que los pacientes sin hiposialia estimulada presentaban con mayor frecuencia niveles elevados de proteína C reactiva que los pacientes con disminución en la sialometría estimulada.

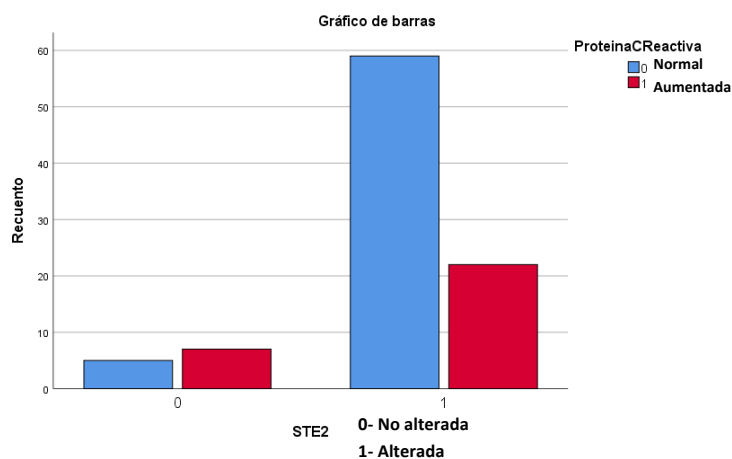


Fig 80. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de proteína C reactiva en el suero de los pacientes del grupo SS.

29. Factor Reumatoide (FR)

Al identificar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no un incremento en el **FR** en sangre, observamos que en el subgrupo de 59 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 27 sujetos (45,8%) no mostraban incremento de FR y 32 pacientes (54,2%) si que presentaban un aumento de esta proteína. Entre el subgrupo de 7 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 5 individuos (71,4%) no mostraban un incremento en el FR mientras que 2 pacientes (28,6%) si que tenían un incremento en los niveles de factor reumatoide (ver figura 81).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 1,650 y una $p=0,199$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación al incremento o no de factor reumatoide en suero. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia niveles elevados de FR que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

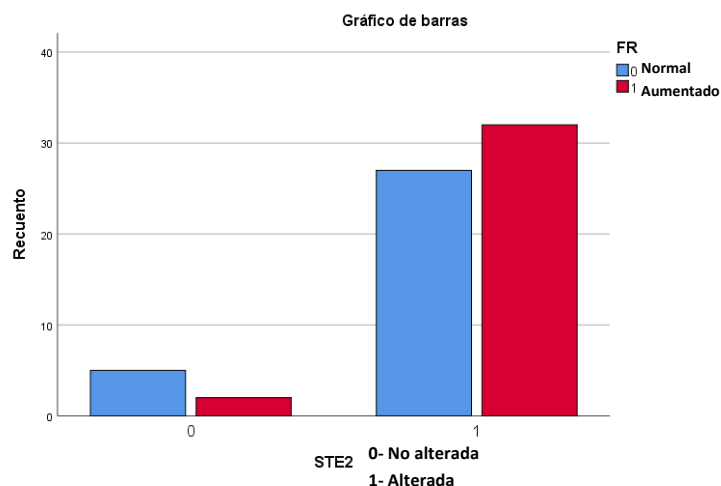


Fig 81. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de factor reumatoide en el suero de los pacientes del grupo SS.

30. Complemento C3

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no una disminución en los niveles de **Complemento C3** en sangre, observamos que en el subgrupo de 39 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 30 sujetos (76,9%) no mostraban una disminución de Complemento C3 mientras que 9 pacientes (23,1%) si que presentaban una disminución de esta proteína. Entre el subgrupo de 5 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, los 5 individuos (100%) presentaron unos niveles de C3 en suero no disminuidos (ver figura 82).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 1,451 y una $p=0,228$. Es decir, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en

los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la disminución en la concentración de complemento C3 en suero. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia hipocomplementemia C3 en suero que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

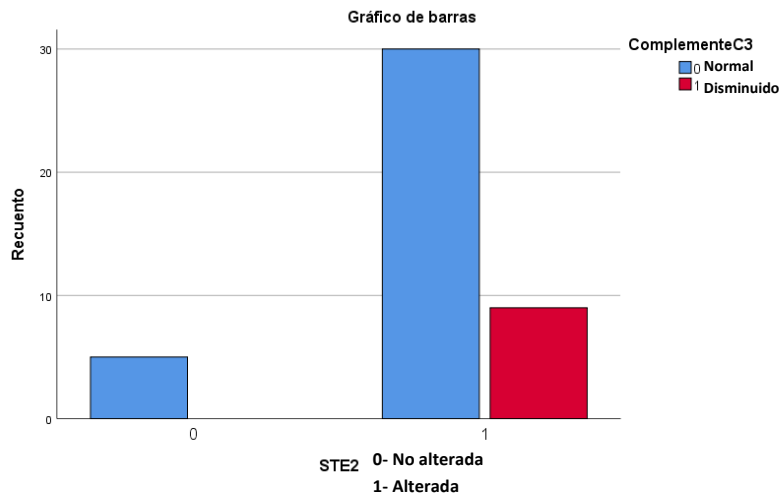


Fig 82. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una disminución en los niveles de Complemento C3 en suero de los pacientes del grupo SS.

31. Complemento C4

Al constatar si había asociación o independendencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no una disminución en los niveles de **Complemento C4** en sangre, comprobamos que en el subgrupo de 39 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 30 sujetos (76,9%) no mostraban una disminución de Complemento C4 mientras que 9 pacientes (23,1%) si que presentaban una disminución de esta proteína. Entre el subgrupo de 5 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 4 individuos (80%) no mostraban un descenso en los niveles de C4 mientras que 1 paciente (20%) si que tenía una disminución en sus niveles sanguíneos (ver figura 83).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,024 y una $p=0,877$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la disminución en la concentración de complemento C4 en suero. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia hipocomplementemia C4 en suero que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

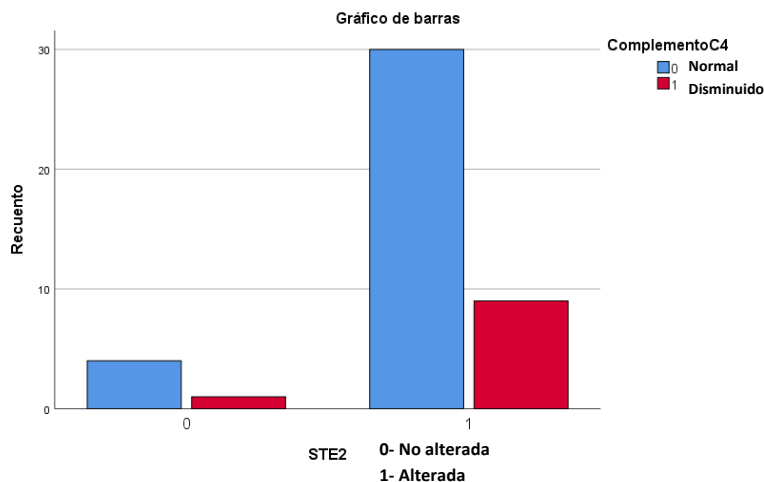


Fig 83. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una disminución en los niveles de Complemento C4 en suero de los pacientes del grupo SS.

32. Gamma globulina Sérica

Al identificar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no un incremento en los niveles de **Gamma globulina sérica**, observamos que en el subgrupo de 49 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 32 sujetos (65,3%) no mostraban incremento de Gamma globulina sérica y 17 pacientes (34,7%) si que presentaban un aumento de esta proteína. Entre el subgrupo de 4 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 2 individuos (50%) no mostraban un incremento en los niveles de Gamma globulina en suero mientras que los otros 2 pacientes (50%) si que tenían niveles elevados de esta globulina en suero (ver figura 84).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,377 y una $p=0,539$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación al incremento o no de Gamma globulina sérica. Resumiendo, el incremento en los niveles de Gamma globulina sérica era independiente de la existencia o no de alteraciones en la sialometría estimulada.

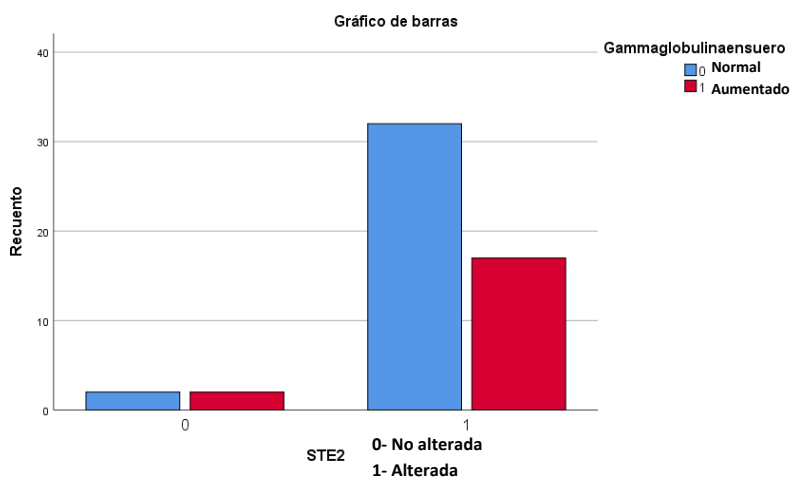


Fig 84. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de un incremento en los niveles de Gamma globulina en suero de los pacientes del grupo SS.

33. Albúmina Sérica

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no una alteración en los niveles de **Albúmina sérica**, observamos que en el subgrupo de 49 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 27 sujetos (55,1%) no mostraban niveles de Albúmina sérica alterados y 22 pacientes (44,9%) si que presentaban unos niveles anómalos de esta proteína en suero. Entre el subgrupo de 4 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 2 individuos (50%) no mostraban una alteración en los niveles de Albúmina en suero mientras que los restantes 2 pacientes (50%) si que tenían niveles alterados de esta globulina sérica (ver figura 85).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,039 y una $p=0,844$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la alteración o no en los niveles de Albúmina sérica. Es decir, que los pacientes con sialometría estimulada disminuida no presentaron con mayor frecuencia niveles alterados de Albúmina sérica que los sujetos sin alteraciones en la sialometría.

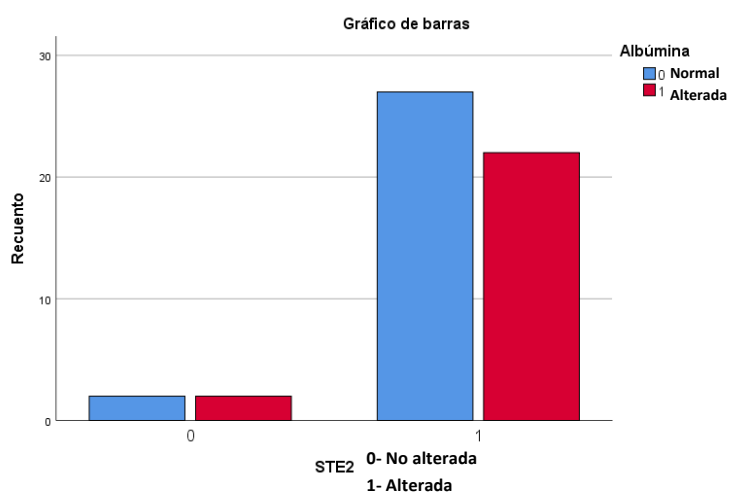


Fig 85. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en los niveles de Albúmina en suero de los pacientes del grupo SS.

34. Alfa 1 Globulina Sérica

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no una alteración en los niveles de **Alfa 1 Globulina sérica**, observamos que en el subgrupo de 49 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 24 sujetos (49%) no mostraban niveles de Alfa 1 Globulina sérica alterados y 25 pacientes (51%) si que presentaban unos niveles anómalos de esta proteína en suero. Entre el subgrupo de 4 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 3 individuos (75%) no mostraban una alteración en los niveles de Alfa 1 Globulina en suero mientras que 1 paciente (25%) si que tenía niveles alterados de esta globulina sérica (ver figura 86).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 1,002 y una $p=0,317$. Es decir, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la alteración o no en los niveles de Alfa 1 Globulina sérica. Sin embargo son más frecuentes las alteraciones en los niveles de Alfa 1 Globulina en el grupo con sialometría alterada aunque no llegaron a ser estadísticamente significativas.

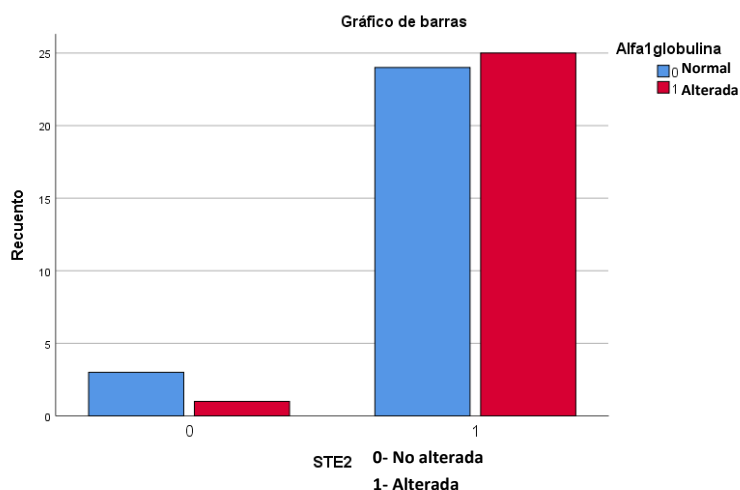


Fig 86. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en los niveles de Alfa 1 Globulina en suero de los pacientes del grupo SS.

35. Alfa 2 Globulina Sérica

Al valorar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no una alteración en los niveles de **Alfa 2 Globulina sérica**, observamos que en el subgrupo de 49 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 45 sujetos (91,8%) no mostraban niveles de Alfa 2 Globulina sérica alterados y 4 pacientes (8,2%) si que presentaban unos niveles anómalos de esta proteína en suero. Entre el subgrupo de 4 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, los 4 individuos (100%) mostraron niveles no alterados de Alfa 2 Globulina en suero (ver figura 87).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,353 y una $p=0,552$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la alteración o no en los niveles de Alfa 2 Globulina sérica. No obstante, son más frecuentes las alteraciones en los niveles de Alfa 2 Globulina en el grupo con sialometría alterada aunque no llegaron a ser estadísticamente significativas.

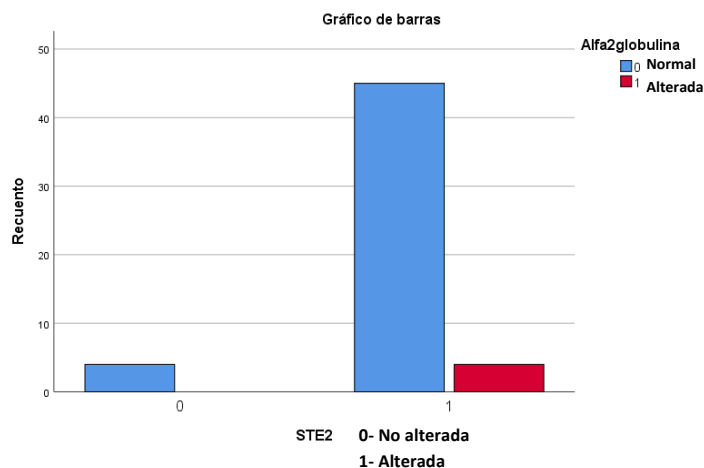


Fig 87. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en los niveles de Alfa 2 Globulina en suero de los pacientes del grupo SS.

36. Beta Globulina Sérica

Al identificar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no una alteración en los niveles de **Beta globulina sérica**, observamos que en el subgrupo de 49 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 45 sujetos (91,8%) no mostraban niveles de Beta Globulina sérica alterados y 4 pacientes (8,2%) si que presentaban unos niveles anómalos de esta proteína en suero. Entre el subgrupo de 4 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, ninguno (0%) presentaba niveles alterados de Beta Globulina en suero (ver figura 88).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,353 y una $p=0,552$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la alteración o no en los niveles de Beta Globulina sérica. Sin embargo, los pacientes con STE alterada presentan con mayor frecuencia alterados los niveles en suero de Beta Globulina que los sujetos con sialometría estimulada no patológica, aunque esta diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa.

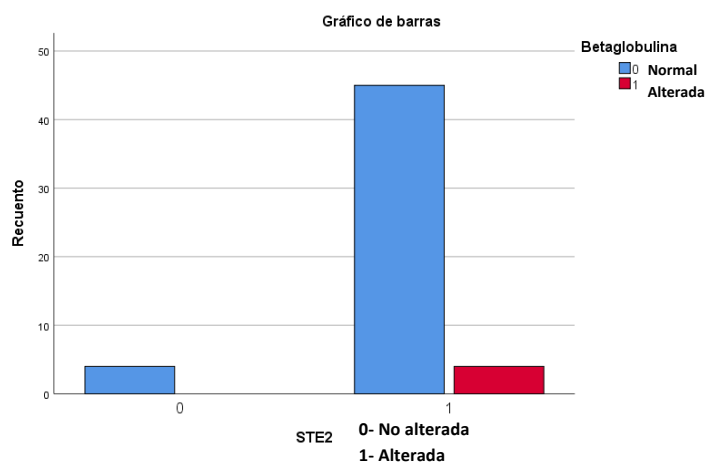


Fig 88. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en los niveles de Beta Globulina en suero de los pacientes del grupo SS.

37. Cociente Albúmina/Globulina

Al identificar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no alterada la **sialometría estimulada** con los que tenían o no una alteración en los niveles del **cociente Albúmina/Globulina** en suero, observamos que en el subgrupo de 49 pacientes con síndrome de Sjögren que tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 30 sujetos (61,2%) no mostraban alteración en el cociente Albúmina/Globulina en suero, y 19 pacientes (38,8%) si que presentaban anomalía de este cociente. Entre el subgrupo de 4 pacientes que no tenían la sialometría alterada y a los que se les había solicitado esta prueba analítica, 2 (50%) no presentaron niveles anómalos en suero del cociente Albúmina/Globulina mientras que los otros 2 (50%) si que tenían una alteración de este cociente (ver figura 89).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 0,195 y una $p=0,659$. Por lo tanto, la p era $> 0,05$ lo que significa que no hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían sialometría alterada con los que no la tuvieron en relación a la alteración o no en el cociente Albúmina/Globulina en suero. En definitiva que la alteración en la sialometría estimulada no guardaba relación con la presencia de alteración en el cociente Albúmina/Globulina.

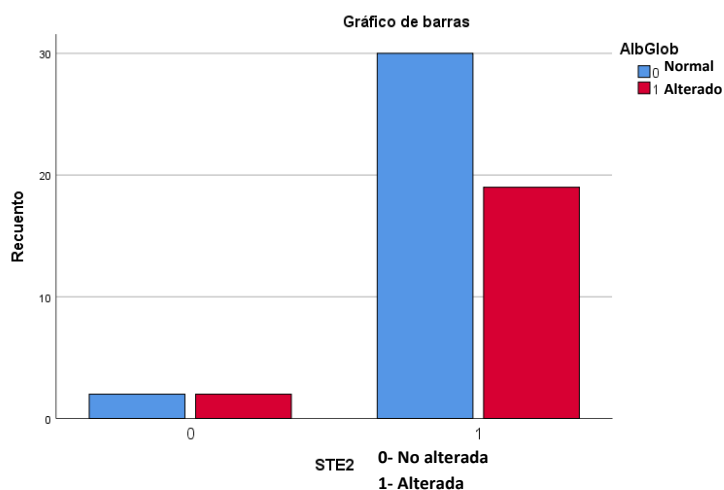


Fig 89. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en el cociente Albúmina/Globulina en suero de los pacientes del grupo SS.

A continuación se incluye una tabla en la que se resumen las relaciones de asociación-independencia entre la variable Sialometría Estimulada con el resto de variables cualitativas del grupo de pacientes con Síndrome de Sjögren (Tabla 70).

Variabes	Chi Cuadrado de Pearson	p-valor
Sialometría estimulada- Sexo	0,095	0,758
Sialometría estimulada – Enfermedades Autoinmunes	0,160	0,689
Sialometría estimulada – Xerostomía	0,295	0,587
Sialometría estimulada – Xeroftalmia	1,085	0,298
Sialometría estimulada – Test Schirmer	0,664	0,415
Sialometría estimulada – Biopsia	2,427	0,119
Sialometría estimulada – Hemograma	0,202	0,653
Sialometría estimulada – Metabolismo Glucosa	0,945	0,331
Sialometría estimulada – Función Hepática	0,161	0,688
Sialometría estimulada – Función Renal	0,647	0,421
Sialometría estimulada – Metabolismo Óseo	0,951	0,329
Sialometría estimulada – Metabolismo Lípidos	2,243	0,134
Sialometría estimulada – ANA	0,564	0,452
Sialometría estimulada – Anti dsDNA	0,777	0,378
Sialometría estimulada – ENA Screening	0,229	0,632
Sialometría estimulada – ENA SM	0,261	0,609
Sialometría estimulada – ENA RNP	0,258	0,611
Sialometría estimulada – ENA SSA	0,639	0,424
Sialometría estimulada – ENA SSA-Ro52	0,514	0,473
Sialometría estimulada – ENA SSA-Ro60	0,072	0,789
Sialometría estimulada – ENA SSB	0,466	0,495
Sialometría estimulada – ENA Scl-70	0,139	0,709
Sialometría estimulada – ENA-Jo1	7,324	0,007
Sialometría estimulada – Centrómero	0,243	0,622

Tabla 70: Asociación-Independencia entra la variable Sialometría estimulada y el resto de variables cualitativas del grupo SS.

ANA: Anticuerpos antinucleares

Variables	Chi Cuadrado de Pearson	p-valor
Sialometría estimulada – IgG	0,132	0,716
Sialometría estimulada – IgA	0,499	0,480
Sialometría estimulada – IgM	0,284	0,594
Sialometría estimulada – PCR	4,733	0,030
Sialometría estimulada – FR	1,650	0,199
Sialometría estimulada – Complemento C3	1,451	0,228
Sialometría estimulada – Complemento C4	0,024	0,877
Sialometría estimulada – Gamma Globulina Sérica	0,377	0,539
Sialometría estimulada – Albúmina Sérica	0,039	0,844
Sialometría estimulada – Alfa 1 Globulina Sérica	1,002	0,317
Sialometría estimulada – Alfa 2 Globulina Sérica	0,353	0,552
Sialometría estimulada – Beta Globulina Sérica	0,353	0,552
Sialometría estimulada – Albúmina/Globulina	0,195	0,659

Tabla 70 (cont): Asociación-Independencia entra la variable Sialometría estimulada y el resto de variables cualitativas del grupo SS.

Ig: Inmunoglobulina; PCR: Proteína C-reactiva; FR: Factor Reumatoide.

IV. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN O INDEPENDENCIA ENTRE LA PRESENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y EL RESTO DE VARIABLES CUALITATIVAS DEL GRUPO CON S. SJÖGREN. TABLAS DE CONTINGENCIA

Por último, hemos querido vislumbrar si la presencia o no de otras enfermedades autoinmunes secundarias al SS se correlaciona significativamente con alguna de las otras variables cualitativas analizadas. Es decir, si existen diferencias significativas entre los pacientes con SS primario y SS secundario con respecto al conjunto de variables estudiadas.

Los resultados nos han mostrado que del conjunto de variables analizadas: Sexo, lesiones orofaríngeas, xerostomía, xeroftalmia, test de Schirmer, biopsia, hemograma, metabolismo glucosa, función hepática, función renal, metabolismo óseo, metabolismo lípidos, ANA, anti-dsDNA, ENA Screening, ENA SM, ENA RNP, ENA SSA, ENA SSA-Ro52, ENA SSA-Ro60, ENA SSB, ENA-Scl70, ENA-Jo1, Centrómero, IgG, IgA, IgM, Proteína C-Reactiva (PCR), Factor Reumatoide (FR), Complemento C3, Complemento C4, Gammaglobulina sérica, Albúmina sérica, Alfa 1 Globulina sérica, Alfa 2 Globulina sérica, Betaglobulina sérica, Cociente Albúmina/Globulina sérica, solamente encontramos diferencias significativas entre los pacientes con o sin otras enfermedades autoinmunes para las siguientes variables:

1. Hemograma

Al determinar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no **otras enfermedades autoinmunes** con los que tenían o no alteraciones en su **hemograma**, observamos que en el subgrupo de 76 pacientes con síndrome de Sjögren sin otras enfermedades autoinmunes, 64 (84,2%) presentaban alteraciones en los valores de su hemograma y 12 (15,8%) no las presentaban. Entre el subgrupo de 27 pacientes que presentaban alguna otra enfermedad autoinmune asociada a su Síndrome de Sjögren, todos los sujetos (100,0%) presentaban alguno de sus valores del hemograma alterados (ver figura 90).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 4,825 y una $p=0,028$. Por lo tanto, la p era $< 0,05$ lo que significa que si hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían otras enfermedades autoinmunes con los que no las presentaban en relación a la existencia o no de alteraciones en el hemograma. En definitiva, que los pacientes con SS secundario presentan con más frecuencia alteraciones en su hemograma que los pacientes con SS primario.

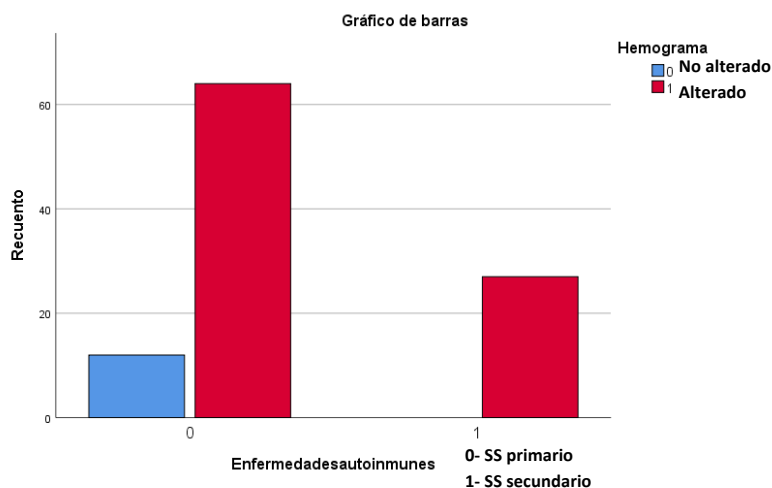


Fig 90: Comparación de la variable hemograma en función de si los pacientes pertenecen al grupo SS primario o secundario.

2.ENA SSA

Al comprobar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no **otras enfermedades autoinmunes** con los que tenían o no anticuerpos **anti-SSA** positivos en sangre, observamos que en el subgrupo de 76 pacientes con síndrome de Sjögren sin otras enfermedades autoinmunes, 53 (69,7%) presentaban anti-SSA positivos y 23 (30,3%) no los presentaban. Entre el subgrupo de 27 pacientes que presentaban alguna otra enfermedad autoinmune asociada a su Síndrome de Sjögren, 25 (92,6%) sujetos mostraron positividad para anti-SSA, mientras que 2 individuos (7,4%) fueron anti-SSA negativos (ver figura 91).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 5,662 y una $p=0,017$. Por lo tanto, la p era $< 0,05$ lo que significa que si hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían otras enfermedades autoinmunes con los que no las presentaban en relación a la positividad para anticuerpos anti-SSA en suero. Es decir, que los pacientes con SS secundario presentan con más frecuencia anticuerpos anti-SSA positivos en sangre que los pacientes con SS primario.

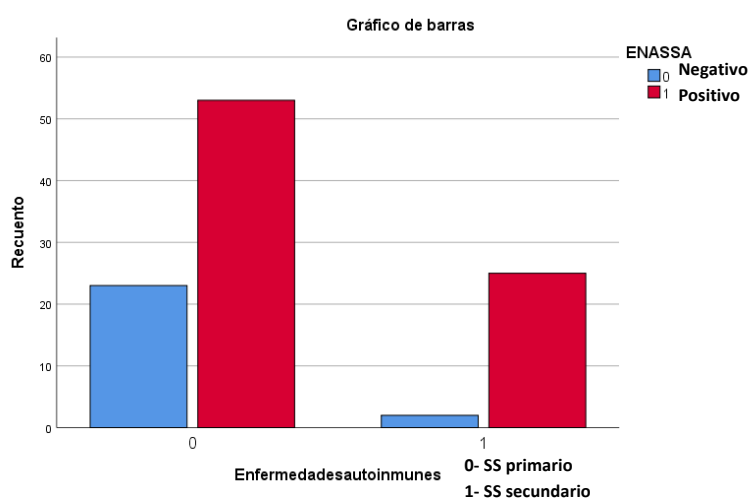


Fig 91: Comparación de la variable ENA SSA en función de si los pacientes pertenecen al grupo SS primario o secundario.

3. Factor Reumatoide (FR)

Al analizar si había asociación o independencia entre los pacientes que tenían o no **otras enfermedades autoinmunes** con los que tenían o no niveles elevados de **FR**, observamos que en el subgrupo de 53 pacientes con síndrome de Sjögren sin otras enfermedades autoinmunes a los que se les había solicitado esta determinación analítica, 24 (45,3%) presentaban niveles altos de FR y 29 (54,7%) no presentaban este marcador elevado. Entre el subgrupo de 13 pacientes que presentaban alguna otra enfermedad autoinmune asociada a su Síndrome de Sjögren a los que se les había analizado esta variable, 10 sujetos (76,9%) mostraron niveles elevados de FR, mientras que 3 individuos (23,1%) no mostraron elevación de este marcador analítico (ver figura 92).

Al aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson se obtuvo un valor de 4,184 y una $p=0,041$. Por lo tanto, la p era $< 0,05$ lo que significa que si hubieron diferencias significativas en los casos en los que tenían otras enfermedades autoinmunes con los que no las presentaban en relación la elevación en los niveles de FR. Es decir, que los pacientes con SS secundario presentan con más frecuencia niveles altos de FR en sangre que los pacientes con SS primario.

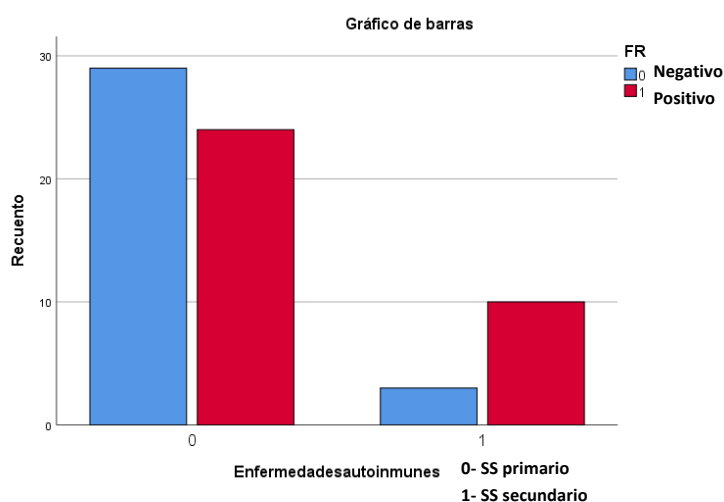


Fig 92: Comparación de la variable FR en función de si los pacientes pertenecen al grupo SS primario o secundario.

DISCUSIÓN

Antes de plantear la discusión de nuestros resultados y compararlos con los estudios publicados en la literatura, debemos señalar de nuevo que nuestro grupo de 103 sujetos con SS incluye tanto pacientes con SS primario como secundario, a diferencia de la gran mayoría de estudios con los que vamos a comparar los resultados que incluyen solamente pacientes con SS sin otras enfermedades autoinmunes.

La edad media de nuestros 103 pacientes con SS fue de 62,16 años, lo cual concuerda con los datos publicados en la literatura que señalan que la mayoría de casos de SS se dan entre los 55 y los 65 años (1,8,9,22–24).

Con respecto al sexo, nuestros resultados muestran una relación de 16,17 mujeres afectas por cada hombre, esto significa una proporción de 16/1. Si bien todos los autores han mostrado una mayor proporción de casos de SS entre mujeres que entre hombres, sus resultados no han mostrado un desequilibrio tan grande a favor de la mujer como los nuestros. Así Qin y cols. (11) en su metaanálisis concluyeron que la proporción de mujeres afectas por SS era entre 9 y 10 veces mayor que la de hombres. Si nos centramos en estudios realizados en poblaciones españolas, tenemos por un lado los estudios de Ramos Casals y cols. (328) que incluye 1010 pacientes con SS, y la cohorte de 1580 pacientes con SS de Flores-Chávez y cols. (512) cuyos resultados fueron similares a los nuestros, mostrando ambos una proporción 13 a 1 favorable a la mujer. Por otro lado, el estudio epidemiológico EPISER 2016 (13) determinó una frecuencia de aparición de la enfermedad en la mujer considerablemente inferior, siendo de 6/1 con respecto al hombre.

En referencia al tabaquismo, nuestro estudio muestra que la proporción de pacientes fumadores era mayor entre los sujetos del grupo control (20%) que los pacientes con SS (8,7%). Estos resultados concuerdan con los de otros estudios que han analizado la relación entre tabaquismo y SS. Bartoloni y cols. (319) en su estudio compararon los factores de riesgo cardiovascular entre un grupo de 788 pacientes con SS y un grupo de 4774 controles, obteniendo que el 13% de los pacientes con SS eran fumadores frente al 23% de los fumadores entre el grupo de pacientes control. La cohorte sueca de Olsson y cols. publicada en 2018 también señaló que solamente un 8% de los pacientes con SS eran fumadores habituales (513). Del mismo modo el estudio de Sevioli y cols. en 2019 mostró esta relación inversa entre tabaquismo y Síndrome de Sjögren (514). Tal y como han señalado con anterioridad otros autores (515), esta menor prevalencia de fumadores entre los sujetos con SS podría estar justificada en parte por que el tabaquismo exacerba la marcada sintomatología oral y ocular que ya padecen estos pacientes por su enfermedad de base.

En lo que respecta al hábito enólico, en nuestro estudio ningún paciente con SS manifestó beber alcohol de forma habitual y solamente 1 de los pacientes controles manifestó tener este hábito tóxico, no evidenciándose una diferencia significativa entre ambos grupos. Nuestros resultados concuerdan con los que publicaron Serrano y cols. en su estudio observacional en 2020 en el

que encontraron el mismo porcentaje de pacientes con hábito enólico entre los pacientes con SS que entre los controles (21,3%) (516).

Entre los sujetos con SS de nuestro estudio, el 36,9% presentó valores de hipertensión en su exploración clínica, mientras que entre los pacientes del grupo control un 30% mostraron cifras de tensión arterial elevadas. No existiendo por tanto diferencias significativas entre ambos grupos. En la literatura se han publicado numerosos artículos que analizan la posible asociación entre el SS y patologías cardiovasculares como la hipertensión (Tabla 71). Así podemos ver que nuestros resultados son similares a los publicados por la mayoría de autores, no evidenciándose ninguna relación entre el SS y la hipertensión arterial (319,517–522). Sin embargo los estudios de Juárez y cols. (523), Augusto y cols. (524) y el estudio dirigido por Wu y cols. (525) en 2018 sobre una gran cohorte de 4175 pacientes con SS y 16.700 controles, mostraron que los pacientes con SS tenían una mayor prevalencia de hipertensión arterial que la población general. Mientras que los estudios de Perez de Lis y cols. (526) y Cai y cols (527), obtuvieron resultados completamente opuestos, ya que evidenciaron que los pacientes con SS tienen un menor riesgo de presentar hipertensión arterial que los pacientes control.

Autor (año)	Nº pacientes SS/controles	Pacientes SS con HTA (%)	Controles con HTA (%)	Diferencia estadísticamente significativa (p<0,005)
Vaudo (2005)	37/35	22%	26%	No
Rachapalli (2009)	25/25	52%	60%	No
Gerli (2010)	45/59	13%	16%	No
Perez de Lis (2010)	312/312	30%	46%	Si
Zardi (2014)	18/18	39%	44%	No
Juarez (2014)	200/200	28%	15%	Si
Sabio (2015)	44/78	30%	26%	No
Bartoloni (2015)	788/4774	32%	28%	No
Zardi (2016)	25/22	36%	41%	No
Augusto (2016)	71/71	32%	11%	Si
Wu (2018)	4175/16700	23%	20%	Si
Cai (2019)	367/367	19%	30%	Si

Tabla 71: Estudios que analizan la asociación entre SS e hipertensión arterial
SS: Síndrome de Sjögren; HTA: Hipertensión arterial

La variabilidad de resultados entre los estudios se puede deber a varias causas. En primer lugar a la ausencia de unanimidad en los criterios diagnósticos de hipertensión arterial. Mientras que algunos estudios usan como criterio de hipertensión valores de tensión arterial sistólica/diastólica $\geq 140/90$ mmHg (como en nuestro estudio), otros lo establecen a partir de

130/85 mmHg y otros estudios basan el diagnóstico simplemente en la historia clínica del paciente o en la medicación que tienen prescrita. Por otro lado, las diferentes etnias que incluyen estos estudios pueden representar datos muy dispares en cuanto a prevalencia de hipertensión arterial en estas poblaciones. Otro importante factor que se debe tener en cuenta está relacionado con el sesgo que puede suponer el sexo. La mayoría de pacientes con SS son mujeres post-menopáusicas (>50 años) y como se ha demostrado en la mujeres tras la menopausia se produce a nivel cardiaco una hipertrofia ventricular izquierda y un aumento en la pared intraventricular que incrementa el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (528).

También debemos señalar que en nuestro estudio hemos considerado a los sujetos como hipertensos basándonos en una medición puntual realizada en un ambiente clínico-hospitalario, lo cual puede condicionar estos resultados. Por lo tanto, no podemos considerarlo como un criterio diagnóstico de hipertensión

El 29,1% de los pacientes con SS en nuestro grupo presentaban algún tipo de lesión orofaríngea. El estudio de Serrano y cols. (516) analizaba la presencia de lesiones orales en 61 pacientes con SS primario en comparación con un grupo control de 122 pacientes. Los resultados de este estudio mostraron un porcentaje significativamente mayor de lesiones orales entre los pacientes con SS primario (57,4%) que entre los controles (25,4%). La revisión sistemática elaborada por Serrano y cols. sobre la frecuencia de lesiones orales entre los pacientes con síndrome de Sjögren concluyó también que los pacientes con SS presentaban lesiones orales con más frecuencia que la población general (239). Es posible que nuestros resultados no hayan mostrado una mayor proporción de lesiones orales en pacientes con SS que en controles debido a que solamente se consideró que un paciente tenía algún tipo de lesión oral si se observaban lesiones que se hubiese podido de un modo certero establecer su diagnóstico, teniendo en cuenta tanto criterios clínicos como histológicos.

Entre nuestros 103 pacientes con SS, el 73,8% presentaban un SS primario, mientras que el 26,2% padecían alguna otra enfermedad autoinmune asociado a su SS. Estos datos son similares a los obtenidos por Lazarus y cols. (529), en su serie de 114 pacientes con SS, ya que un 33,3% padecían alguna otra enfermedad autoinmune. Del mismo modo la cohorte de 410 pacientes colombianos con SS analizada por Amador-Patarroyo y cols. (17) mostró que un 32,6% de los mismos presentaban alguna otra patología autoinmune asociada a su SS. Sin embargo, el estudio publicado por Lockshin y cols en 2015 (530), mostró un porcentaje mucho mayor de pacientes que presentaban algún trastorno autoinmune asociado a su SS (52%), si bien podría deberse a que en esta cohorte el diagnóstico de SS fue determinado en base al criterio clínico de oftalmólogos que no emplearon ninguno de los sistemas de diagnóstico descritos por la AECG, ACR o ACR/EULAR.

Como sabemos, la xerostomía es uno de los síntomas clásicos más asociados al Síndrome de Sjögren. En nuestro grupo de pacientes con SS, el 98,1% manifestaban tener sensación de sequedad oral. Estos resultados son muy similares a los que aparecen en otras grandes cohortes de pacientes con SS a nivel nacional. Por ejemplo en el estudio de Ramos Casals y cols. un 96% de los pacientes del grupo SS presentaban xerostomía (328), y entre los 1580 pacientes del

estudio de Flores-Chávez y cols., un 97,4% manifestaban esta sequedad de la cavidad oral (512).

Si comparamos nuestros resultados con otras grandes cohortes a nivel internacional, nos encontramos en general cifras ligeramente inferiores a las nuestras, mostrando tasas de xerostomía entre pacientes con SS entre 90-96% (22,155,531-534). Considerablemente inferior fue la proporción de pacientes que referían xerostomía en los estudios publicados por Zhang y cols. (535) (85,2%), o Zhao y cols. (536) y Botsios y cols. (537) con prevalencias de xerostomía inferiores al 80%. (Tabla 72).

El otro gran síntoma característico del SS es la xeroftalmia. El 93,2% de nuestros pacientes con SS presentaban esta sensación de sequedad ocular de forma habitual, siendo este resultado muy similar a las tasas de xeroftalmia mostradas por otras grandes cohortes de pacientes con SS que oscilan entre 92-96% (155,328,376,512,532). Cabe destacar que los 723 pacientes con SS de la cohorte de Alamanos presentaban sensación de sequedad oral (22).

Algunos estudios han mostrado porcentajes de xeroftalmia inferior a los nuestros, como el de Shiboski y cols. (533), en el que de sus 1578 pacientes con SS, el 85% referían sensación de ojos secos, la cohorte noruega (534) con cifras del 86,5%, así como las tres cohortes de pacientes asiáticos, que junto con los pacientes del estudio de Botsios y cols, presentaron tasas de xeroftalmia entre el 60-80% de los casos (531,535-537), (Tabla 72).

Si analizamos estos resultados en conjunto, nos damos cuenta que las tasas tanto de xerostomía como de xeroftalmia en las cohortes asiáticas y en la italiana de Botsios y cols son considerablemente inferiores a las del resto de cohortes, lo cual, nos lleva a cuestionarnos que tienen en común estas cuatro series, y que las diferencia de los demás estudios.

En primer lugar puede tener que ver con el origen étnico, cultural y educativo de las diferentes poblaciones. Así tal como describen algunos autores, para la cultura china la sensación de sequedad oral y ocular no representa un problema (357,536). Esto justificaría los datos obtenidos en las cohortes asiáticas, sin embargo el estudio de Botsios y cols. realizado sobre una población italiana también mostró tasas de xerostomía y xeroftalmia considerablemente inferiores a la media. Si nos fijamos ahora en las edades medias de los pacientes de estas cuatro cohortes vemos que ninguna de ellas supera los 50 años de edad, mientras que en el resto de cohortes las edades medias oscilan entre los 52 y los 62 años. Tal y como señala múltiples estudios, la sensación subjetiva de sequedad se incrementa con la edad y está relación no está necesariamente condicionada por una disminución en la producción objetiva de saliva y/o lágrima (538)

Autor (año)	País	Edad (años±DT)	Nº pacientes con SS	Xerostomía (%)	Xeroftalmia (%)
Ioannidis y cols. (2002)	Grecia	52,8	723	95,4%	95,6%
Alamanos y cols. (2006)	Grecia	55,4±12,5	422	94%	100%
Ramos-Casals y cols. (2008)	España	53±0,48	1010	96%	96%
Zhang y cols. (2010)	China	39±4,2	1320	85,2%	77,3%
Botsios y cols. (2011)	Italia	47,8	336	79,5%	79,8%
Baldini y cols (2013)	Italia	51,6±13,8	1115	92,6%	94,5%
Johnsen y cols (2013)	Noruega	53	443	91,5%	86,5%
Zhao y cols. (2015)	China	49	483	77,2%	60,5%
Shiboski y cols. (2016)	Internacio nal		1578	90%	85%
Flores-Chavez y cols. (2018)	España	55,3	1580	97,4%	96,1%
Brito-Zeron y cols. (2018)	Internacio nal	53,1±14,1	10.500	93,6%	92,2%
Xu y cols. (2019)	China	46,3±13,4	2986	86,5%	68,6%
Alvaríño y cols. (2021)	España	62,1	103	98,1%	93,2%

Tabla 72: Porcentaje de pacientes que manifestaban xerostomía o xeroftalmia en las grandes cohortes de pacientes con SS publicadas comparado con nuestros resultados.

SS: Síndrome de Sjögren; DT: Desviación típica

El análisis cuantitativo de las variables saliva total en reposo y estimulada para el conjunto de pacientes que participaron en nuestro estudio mostró que la cantidad media de saliva total en reposo de los pacientes con SS fue de 0,07ml/min, y la tasa media de STE fue de 0,38 ml/min, siendo estas cantidades significativamente inferiores a las de los pacientes del grupo control.

En la literatura se han publicado una gran cantidad de estudios que analizan cifras de sialometría de pacientes con SS, tal y como podemos observar en la tabla 73.

Autor (año)	Nº pacientes SS	Nº pacientes control	Edad media (años + DT)	Horario sialometría	STR SS Media \pm DT	STR Controles (Media \pm DT)	STE SS (Media \pm DT)	STE Controles (Media \pm DT)
Vivino y cols (1999)	373			No determinado	0,11			
Rosas y cols. (2002)	60		61	09:00-11:00h	0,09 \pm 0,011			
Vissink y cols. (2003)	32	36	53 \pm 14	13:00-15:00	0,05 \pm 0,081	0,23 \pm 0,15	0,55 \pm 0,68	1,58 \pm 0,46.
Cummins y cols (2003)	497			No determinado	0,08-0,09		0,41-0,43	
Theander y cols. (2005)	43		69	No especificado	0.05			
Márton y cols. (2006)	49	43	55 \pm 11	No especificado	0.12 \pm 0.13	0.37 \pm 0.24		
Mandl y cols. (2007)	46		55	No especificado	0,03			
Van den Berg y cols. (2007)	62		No especificado	13:00-15:00h	0,08 \pm 0,13		0,54 \pm 0,57	
Leung y cols (2008)	50		47,7	Por la mañana			0,56-0,59	
Meijer y cols (2009)	30		43	13:00-16:00h	0,06-0,17		0,42-0,7	
Çankaya y cols (2010)	30		48,9 \pm 10,5	09:00-11:00h	0,16 \pm 0,06		0,6 \pm 0,162	
Bookman y cols. (2011)	142		52,5 \pm 13,6	No especificado	0,04 \pm 0,08		0,58 \pm 0,6	
Baldini y cols (2015)	50	57	51,6 \pm 13,8	No determinado	0,15 \pm 0,17	0,32 \pm 0,22		

Tabla 73: Comparación de nuestros resultados cuantitativos de sialometría en reposo y estimulada con los de otros estudios publicados en la literatura. SS: Síndrome de Sjögren; STR: saliva total en reposo; STE: Saliva total estimulada; DT: Desviación típica

Autor (año)	Nº pacientes SS	Nº pacientes control	Edad media (años + DT)	Horario sialometría	STR SS (Media \pm DT)	STR Controles (Media \pm DT)	STE SS (Media \pm DT)	STE Controles (Media \pm DT)
Ohyama y cols. (2015)	90	36	61,9 \pm 12,6	No especificado	0,03	0,25		
Tashbayev y cols. (2017)	34	32	52,9 \pm 11,9	No especificado	0,08	0,29	0,58	1,5
Bowman y cols (2017)	133		54,4 \pm 11,6	No determinado	0,08 \pm 0,12			
Shiboski y cols. (2018)	1578			No determinado	0,07			
Karagozoglu y cols (2018)	51		59,7	No determinado	0.14 \pm 0.15		0.46 \pm 0.44	
Hijjaw y cols. (2019)	49		59 \pm 10,4	No especificado	0,14 \pm 0,15		0,46 \pm 0,26	
Park y cols. (2019)	355		53	No especificado	0,02			
Alvaríño y cols. (2021)	103	50	62,16	8:30-11:30h	0,07 \pm 0,096	0,33 \pm 0,237	0,38 \pm 0,378	1,2 \pm 0,593.

Tabla 73 (cont): Comparación de nuestros resultados cuantitativos de sialometría en reposo y estimulada con los de otros estudios publicados en la literatura.

SS: Síndrome de Sjögren; STR: saliva total en reposo; STE: Saliva total estimulada; DT: Desviación típica

Para la STR la mayoría de estudios han mostrado una tasa media que oscila entre 0,04 – 0,09 ml/min, en concordancia por tanto con la tasa media de nuestros pacientes con SS (429,458,506,507,533,539–543). Entre estos estudios debemos destacar el trabajo publicado por Shiboski y cols. (533) en 2018 sobre una cohorte que recoge pacientes con SS o con sospecha de SS de diferentes poblaciones (Argentina, China, Dinamarca, Japón, y Estados Unidos). De los 3514 sujetos englobados en esta cohorte, 1578 cumplieron criterios diagnósticos de SS de acuerdo con los criterios diagnósticos de la ACR 2012. Pues bien, la sialometría media de este grupo de pacientes fue de 0,07 (0,02-0,16) ml/min. Por lo tanto, exactamente lo mismo que nuestra media de STR.

Algunos estudios han mostrado tasas medias de STR inferiores a 0,03 ml/min, como los de Ohyama y cols. (194), Mandl y cols (544), o la cohorte de Park y cols, cuya sialometría media en reposo fue de 0,02ml/min, siendo la cifra más baja de todas las series (545).

En contraposición, algunos autores han obtenido tasas medias de saliva total en reposo superiores a 0,1 ml/min (218,420,546–549).

En lo que respecta la tasa de saliva total estimulada, todos los estudios que han medido esta variable de forma cuantitativa han obtenido un flujo medio que oscila entre 0,4-0,6 ml/min, cifras por lo tanto muy similares a la media de nuestros 103 sujetos con SS.

A la hora de analizar cualitativamente los resultados de sialometría, debemos señalar en primer lugar que la mayoría de estudios se centran en definir si los pacientes presentan alterada la sialometría en reposo, tal y como podemos ver en la tabla 74, mientras que solamente hemos encontrado dos trabajos en los que se evalúe la disminución en la sialometría estimulada.

Con respecto a la alteración en la sialometría en reposo, hemos visto que en nuestro estudio, el 81,5% de los pacientes con SS presentaban una sialometría disminuida en contraste con el 18% de los pacientes del grupo control.

Como podemos ver, existe una gran variabilidad de resultados con respecto al porcentaje de pacientes con SS que presentan una disminución en su sialometría total en reposo, desde un 34% hasta un 91% (22,363,506-508,531-534,536,537,542,544,545,547,550–555) cual nos sugiere que se trata de una prueba en la cual influyen una gran cantidad de factores que pueden determinar el resultado de la misma, como son la edad de los pacientes (509,556,557), el horario en el que se realiza la prueba, ya que sabemos que la cantidad de saliva producida cambia de acuerdo a los ritmos circadianos, la medicación que toman los pacientes o la técnica para la recolección de la saliva (558–561). Por lo tanto, es importante controlar y homogeneizar en la medida posible todos estos factores, con el fin de obtener resultados fiables que puedan ser comparados.

En nuestro estudio hemos descrito muy pormenorizadamente la técnica del test de sialometría, especificando la hora en la que se lleva a cabo la misma. Sin embargo, pocos son los estudios publicados que determinan la técnica de sialometría o el horario en el que se realiza la prueba a los pacientes.

Respecto a la medicación, en nuestra investigación hemos excluido a todos los pacientes que tomaran alguna medicación parasimpaticomimética con el fin de alterar la prueba lo menos posible, sin embargo no hemos podido excluir pacientes que tomaran medicación cuyos efectos

secundarios incluyeran la disminución en la producción de saliva, debido a la gran cantidad de fármacos y pacientes que consumen de forma habitual estos medicamentos. De hecho ningún estudio publicado controla el posible sesgo que pueden ocasionar estos fármacos en los test de sialometría. No obstante, los estudios deberían determinar que proporción de pacientes toman medicación xerostomizante.

En lo referente a la edad de los pacientes, en la tabla 74 podemos ver la edad media de los pacientes de cada cohorte. Sin embargo, al analizar los resultados, no parece existir una relación entre la edad media de los pacientes y la proporción de ellos con sialometría disminuida. De hecho si comparamos los resultados de nuestra cohorte que es la que mayor media de edad muestra de todas (62,16 años) por ejemplo con los de la gran cohorte china de Xu y cols. (531), veremos que a pesar de que su media de edad es 16 años inferior, la proporción de pacientes con hiposialia es superior (85%).

Analizando nuestros resultados con respecto a los de la gran cohorte internacional de pacientes denominada Big Data Project, cuyos últimos resultados fueron publicados por Brito-Zerón y cols en 2018 (532), podemos ver como el porcentaje de sus pacientes con hiposialia en reposo es del 75,2%, por tanto ligeramente inferior a nuestra serie.

La otra cohorte internacional de Shiboski y cols. (533) también determinó un porcentaje menor de pacientes con sialometría alterada, afectando a un 62% de los sujetos con SS.

Si nos fijamos en los extremos, vemos que el estudio que ha mostrado un mayor porcentaje de pacientes con sialometría disminuida es el de Park y cols, llegando hasta el 91% de los pacientes con SS (545). En el lado opuesto, se ha publicado recientemente un estudio en el que se ha visto que solamente el 34,6% de los pacientes con SS presentaban una sialometría reducida y proponen elevar el umbral a partir del cual se considera una sialometría en reposo patológica hasta 0,2ml/min (508). De acuerdo con esta cohorte, este cambio permitiría aumentar considerablemente la sensibilidad de esta prueba (+19,8%) , con una disminución leve de la especificidad (-8,7%).

En lo que concierne a la disminución en la sialometría total estimulada, nuestro estudio indica que la cantidad de pacientes con SS que presentan esta prueba alterada fue de 90 sujetos, representando el 87,4% de los individuos con SS, cifras por tanto superiores a la de pacientes con sialometría en reposo alterada.

Si comparamos estos resultados con los de los únicos dos estudios que hemos encontrado publicados que hayan analizado esta variable. Tenemos por un lado la cohorte de 142 pacientes de Bookman y cols (506) en la que el 61,8% presentaban una sialometría estimulada alterada. Por lo tanto la proporción de pacientes que mostraban esta prueba alterada era considerablemente inferior a la de los sujetos con SS de nuestro estudio. La explicación a esta diferencia probablemente radique en que el criterio mediante el que Bookman y cols. (506) han considerado que la sialometría estimulada era anómala fue $< 0,6\text{ml/min}$, mientras que nosotros lo hemos establecido como inferior a $0,7\text{ml/min}$. También se podría explicar porque el método de recogida salival empleado por Bookman y cols. (506) fue diferente al nuestro, puesto que se limitaron a recoger la saliva estimulada durante un solo minuto, en lugar de los 5 minutos empleados en nuestro estudio.

Autor (año)	Nº pacientes SS	Nº pacientes control	Edad Media (años \pm DT)	Horario sialometría	Pacientes con STR alterada grupo SS (%)	Pacientes con STR alterada grupo control (%)	Pacientes con STE alterada grupo SS (%)	Pacientes con STE alterada grupo control (%)
Rosas y cols.(2002)	60		61	9:00-11:00h	83%			
Vissink y cols. (2003)	57		55,2	13:00-15:00h	73,68%			
Manoussakis y cols (2004)	112		54,6	No determinado	75%			
Marton y cols. (2006)	49	43	55 \pm 11	No determinado	67,35%	9,3%		
Alamanos y cols (2006)	422		55,4 \pm 12,5	No determinado	87,4%			
Mandl y cols (2007)	46		55	No determinado	84%			
Botsios y cols. (2011)	336		47,8	No determinado	57,4%			
Bookman y cols. (2011)	142		52,5+13,6	No determinado	82,4%		61,8%	
Seror y cols (2013)	395		58	No determinado	47,5%			
Johnsen y cols (2013)	443		53	No determinado	63,5%			
Kvarnström y cols (2015)	199		55,1 \pm 14	No determinado	77,9%			

Tabla 74: Porcentaje de pacientes con SS con sialometría total en reposo o estimulada disminuida según los estudios publicados en la literatura. SS: Síndrome de Sjögren; STR: Saliva total en reposo; STE: Saliva total estimulada; DT: Desviación típica

Autor (año)	Nº pacientes SS	Nº pacientes control	Edad Media (años \pm DT)	Horario sialometría	Pacientes con STR alterada grupo SS (%)	Pacientes con STR alterada grupo control (%)	Pacientes con STE alterada grupo SS (%)	Pacientes con STE alterada grupo control (%)
Zhao y cols (2015)	483		49	No determinado	72,2%			
Oni C y cols. (2016)	688		58,5 \pm 12,5	No determinado	85%			
Le Goff y cols. (2017)	125		56,3	No determinado	60%			
Shiboski y cols. (2018)	1578			No determinado	62%			
Brito-Zeron y cols. (2018)	10.500		53,1 \pm 14,1	No determinado	75,2%			
Koh y cols (2019)	207		54	No determinado	84,6%			
Xu y cols (2019)	2986		46,31 \pm 13,43	No determinado	85%			
Park y cols /2019	355		53	No determinado	91%			
Serrano J y cols. (2020)	61		57.64 \pm 13.52	08:00 – 10:00 h	60,7%		55,7%	
Lacombe y cols (2020)	93			09:00 – 11:00 h	34,6%			
Alvariño y cols. (2021)	103	50	62,16	8:30-11:30 h	81,5%	18%	87,4%	22%

Tabla 74 (cont): Porcentaje de pacientes con SS con sialometría total en reposo o estimulada disminuida según los estudios publicados en la literatura.

SS: Síndrome de Sjögren; STR: Saliva total en reposo; STE: Saliva total estimulada; DT: Desviación típica.

El otro estudio en el que se analiza tanto la alteración en la sialometría en reposo como estimulada, es el publicado en 2020 por Serrano J y cols. (555). Se trata de un estudio observacional en el que evalúan la presencia de candidiasis en 61 sujetos con SS primario, estudiando su relación con alteraciones en la sialometría. Sus resultados mostraron que un 60,7% de sujetos presentaban disminución en la STR, mientras que un 55,7% padecía una disminución en la tasa salival estimulada. Como vemos se trata de porcentajes considerablemente inferiores a los nuestros en el caso de las dos variables. Además en esta ocasión no podemos justificar a priori que las diferencias se deban a las condiciones en las que se realizaron los test de sialometría puesto que fueron muy similares a los empleados en nuestro estudio.

Consideramos como un hallazgo muy destacable el hecho de que entre nuestros 103 sujetos con SS, el test salival mas frecuentemente alterado sea la sialometría estimulada (87,4%) en lugar de la sialometría en reposo (81,5%). Este hecho, unido a la ya mencionada mayor susceptibilidad de la prueba de sialometría total en reposo frente a factores externos ha justificado que hayamos seleccionado para el estudio de correlación entre variables a la sialometría estimulada en lugar de la sialometría en reposo.

Además, nos han llevado a plantearnos que quizás la determinación de la sialometría estimulada sea una prueba óptima para formar parte de los criterios diagnósticos del Síndrome de Sjögren. Si bien es verdad que son necesarios múltiples estudios que valoren la sensibilidad y especificidad de este test entre los pacientes que padecen esta enfermedad autoinmune.

En nuestro estudio se utilizó el test de Schirmer para evaluar la sequedad ocular de los pacientes. Tal y como hemos visto, un 67% de nuestros pacientes con SS presentaban un test de Schirmer patológico. Al comparar nuestros resultados con otros publicados en la literatura nos damos cuenta que algunas de las grandes cohortes de pacientes con SS evalúan la función lacrimal de acuerdo con los criterios de la AECG de 2002, por lo tanto determinan que proporción de pacientes tienen disminuida la producción de lágrima pero no especifican el tipo de test realizado en cada caso, ya que como hemos visto estos criterios permitían determinar la función lacrimal bien mediante el test de Schirmer o bien mediante la tinción con Rosa de Bengala y por lo tanto no podemos comparar sus resultados con los nuestros. (155,328,376,512,562). De hecho la proporción de pacientes que presentan pruebas oculares patológicas es considerablemente mayor a la nuestra rondando entre el 86-95%.

Si nos centramos en aquellos estudios que especifican la proporción de pacientes con SS que tienen un test de Schirmer patológico (Tabla 75), encontramos algunos estudios que han mostrado una frecuencia de función lacrimal alterada inferior a la nuestra como el de Le Goff y cols. (553) con un 59,2% de pacientes con esta prueba alterada, el de Vissink y cols. (542) con menos de un 58% de sujetos con test de Schirmer patológico, el de Oni C y cols (552) con un 63,2%, o la cohorte francesa de Seror y cols. con un 61,2% (563)

Dentro de este grupo debemos destacar que en la cohorte de Shiboski y cols.(533) solamente el 43% de sujetos con SS presentaban Schirmer patológico. Sin embargo esta tasa tan baja de pacientes con esta prueba alterada se debe probablemente a que para la selección de pacientes con SS se han seguido los criterios de la ACR publicados en 2012, entre los que el test de Schirmer no forma parte de sus criterios diagnósticos.

Autor (año)	Nº pacientes SS	Pacientes con Test Schirmer positivo (%)
Vissink y cols. (2003)	57	57,9%
Manoussakis y cols (2004)	112	83%
Marton y cols. (2006)	49	100%
Alamanos y cols (2006)	422	95,2%
Mandl y cols (2007)	46	74%
Van den Berg y cols (2007)	62	80%
Botsios y cols. (2011)	336	75%
Johnsen y cols. (2013)	443	66%
Seror y cols. (2013)	395	61,2%
Kvarnström y cols. (2015)	199	70,2%
Zhao y cols. (2015)	483	90,9%
Baer y cols. (2016)	1361	52,5%
Oni C y cols. (2016)	688	63,2%
Le Goff y cols. (2017)	125	59,2%
Shiboski y cols. (2018)	1578	43%
Brito-Zeron y cols. (2018)	10.500	77,8%
Koh y cols (2019)	207	80,7%
Xu y cols (2019)	2986	89,2%
Park y cols (2019)	355	79,3%
Brom y cols (2019)	157	72%
Alvariño y cols. (2021)	103	67%

Tabla 75: Porcentaje de pacientes con SS son Test de Schirmer patológico según los diferentes estudios publicados en la literatura.

SS: Síndrome de Sjögren

Johnsen y cols (534) obtuvieron una proporción de pacientes con positividad para el test de Schirmer muy similar a la nuestra (66%).

Sin embargo una gran cantidad de estudios publicados presentan un porcentaje considerablemente mayor de pacientes con alteración en su test de Schirmer (70-100%) (22,531,532,536,537,540,544,545,547,550,551,564,565). De entre ellos debemos nombrar la gran cohorte de Brito-Zeron y cols. (532) en la que el 77,8% de sus pacientes presentaban un test de Schirmer patológico, la cohorte asiática presentada por Xu y cols. (531) con una afectación del 89,2% o los estudios de Zhao y cols (536) y Alamanos y cols. (22) con unas tasas de disminución patológica de la función lacrimal del 90,9% y 95,2% respectivamente.

Esta gran diferencia de resultados entre unos estudios y otros con respecto a la disminución en la producción de lágrima por parte de los pacientes con SS puede deberse a las limitaciones asociadas al test de Schirmer, ya que se ha visto que es una prueba que presenta una gran variabilidad intra-sujeto, así como una gran variabilidad día a día y visita a visita. De hecho la

International Dry Eye Workshop en sus últimas recomendaciones con respecto a la evaluación diagnóstica del síndrome de ojo seco publicadas en 2017 (566), recomiendan que ante un paciente con sospecha de sequedad ocular, se le debe realizar como test de confirmación una de las siguientes tres pruebas; tiempo de rotura lagrimal (TBUT), osmolaridad lagrimal (TO) o alguna prueba de tinción de la superficie ocular.

A pesar de esto, en nuestro estudio hemos utilizado como prueba para valorar la función lagrimal el test de Schirmer porque sigue siendo considerado criterio diagnóstico de SS tanto por la AECG como por la ACR-EULAR.

Como hemos visto, la biopsia de glándula salival sigue siendo una prueba fundamental en el diagnóstico de los pacientes con SS. De entre los 103 pacientes de nuestro estudio, a 86 se les realizó una biopsia de glándula salival menor, mientras que el 16,5% no quisieron ser sometidos a esta prueba diagnóstica. De acuerdo con nuestros resultados, el 86,1% de los pacientes con SS presentaban una biopsia compatible con SS (índice focal ≥ 1). En comparación con los resultados de otros estudios (Tabla 76), podemos ver como la mayoría de autores presentan porcentajes de pacientes con biopsias compatibles con SS de entre el 75-91% (218,328,357,512,531-536,544,545,563-565,567-572).

Algunos estudios como los dirigidos por Rosas y cols. (507) y Marton y cols. (547) presentan cifras considerablemente menores de pacientes con biopsias positivas del 65% y 73% respectivamente. Sin embargo, se trata de estudios con un tamaño muestral inferior a 50 pacientes. Otro estudio con un porcentaje menor de pacientes con biopsias compatibles con SS, y ya con un tamaño muestral considerable es el de Botsios y cols (537). De los 285 pacientes con SS de este grupo a los que se les realizó biopsia glandular, un 63,1% mostraron biopsias compatibles. Este estudio es el que mostro la menor cantidad de pacientes con biopsias con índice focal mayor o igual a 1.

Entre los más de 7000 pacientes con SS a los que se realizó biopsia glandular, de la cohorte internacional de Brito-Zerón y cols (532), el 81,9% mostraron resultados compatibles con SS. Resultado similar a los obtenidos en las cohortes españolas de Nardi y cols. (570), Ramos-Casals y cols (328). y Flores-Chavez y cols (512), con porcentajes de biopsias positivas del 78%, 79% y 80,4% respectivamente. Es decir, todos ellos muestran resultados muy similares a los nuestros. Por último, también se han publicado cohortes con porcentajes superiores al 94% de pacientes con biopsias compatibles con SS (22,376,542,550,551,573) .

De nuevo observamos una gran variabilidad entre los resultados de las diferentes cohortes publicadas . Esto puede deberse como hemos señalado anteriormente a discrepancias en la interpretación anatomopatológica de las muestras, tal y como han mostrado diversos autores en los resultados de sus investigaciones (36,146,574). En este sentido, sería importante estandarizar el proceso de evaluación de las muestras siguiendo las recomendaciones de guías como la del grupo de trabajo ESSENTIAL publicada en 2017 (575).

Autor (año)	Nº pacientes SS	Nº pacientes biopsia realizada	Pacientes con biopsia compatible con SS (%)
Ioannidis y cols. (2002)	723	684	98,4%
Rosas y cols. (2002)	60	43	65%
Vissink y cols. (2003)	57	57	94,7%
Manoussakis y cols (2004)	112	106	91,3-97,6%
Nardi y cols. (2006)	335	156	78%
Marton y cols. (2006)	49	49	73%
Alamanos y cols. (2006)	422	422	98,8%
Mandl y cols. (2007)	46	46	87%
Ramos-Casals y cols. (2008)	1010	561	79%
Lin y cols. (2010)	573	334	90,7%
Zhang y cols. (2010)	1320	-	90,6%
Fauchais y cols. (2010)	445	445	91%
Botsios y cols. (2011)	336	285	63,1%
Risselada y cols. (2013)	195	175	98,3%
Seror y cols. (2013)	395	352	87,8%
Johnsen y cols. (2013)	443	361	82,8%
Maldini y cols. (2014)	133	126	88,1%
Kvarnström y cols. (2015)	199	160	94,1%
Zhao y cols (2015)	483	303	85,8%
Carubbi y cols. (2015)	794	794	90,9%
Baldini y cols (2015)	1115	708	81,5%
Ter Borg y cols. (2017)	150	121	83,5%
Sené y cols. (2018)	115	115	76,5%
Shiboski y cols. (2018)	1578		79%
Brito-Zeron y cols. (2018)	10.500	7.777	81,9%
Flores-Chavez y cols. (2018)	1580	790	80,4%
Koh y cols (2019)	207	80	90%
Xu y cols (2019)	2986	2242	84,5%
Park y cols. (2019)	355	213	89,2%
Brom y cols (2019)	157	32	75%
Alvaríño y cols (2021)	103	86	86,1%

Tabla 76: Porcentaje de pacientes con biopsia de glándula salival menor compatible con SS según los diferentes estudios publicados en la literatura.
SS: Síndrome de Sjögren.

Tal y como hemos visto, un gran porcentaje de nuestros pacientes con SS, 88,3% mostraban alteración en alguna de las variables propias del hemograma. A pesar de la gran cantidad de sujetos que manifiestan alteraciones en su hemograma, no es un dato que nos sorprenda tratándose de pacientes con esta enfermedad autoinmune que cursa en muchas ocasiones con alteraciones como anemias, leucopenias, linfopenias o trombocitopenias. De hecho, ya hemos visto que uno de los dominios descritos por la ESSDAI para valorar el nivel de actividad sistémica del SS es precisamente el hematológico (66).

A la hora de valorar la cantidad de pacientes con alteraciones en su glucemia. en nuestro estudio, definimos como hiperglucemia a aquellos sujetos cuya glucemia basal en ayunas fuera mayor o igual a 106 mg/dl. De forma que un 20,6% de nuestros pacientes con SS presentaron niveles de glucemia alterados. No obstante, debemos recalcar que no estamos catalogando a estos pacientes como diabéticos puesto que como sabemos este diagnóstico no puede basarse en una determinación analítica puntual. Por tanto, nuestros datos no son útiles para analizar la relación entre diabetes y SS.

En la literatura múltiples estudios han analizado la prevalencia de diabetes entre los pacientes con SS hallando resultados contradictorios. Así tenemos estudios como el de Juárez y cols. (523) con un 3,5% de pacientes diagnosticados de diabetes, Bartoloni y cols. (319) con un 5%, el de Augusto y cols. (524) con un 5,6%, el de Sabio y cols. (521) con un 7% o las cohortes asiáticas de Cai y cols. (527) con un 7,5%, o la de Wu y cols.(525) en 2018 con un 12,2%.

Por otro lado tenemos las cohortes españolas de Perez-de-Lis y cols. (321) , así como la de Ramos-Casals y cols. (576) con porcentajes de pacientes diabéticos, del 27% y 28% respectivamente, siendo por tanto considerablemente superiores a los anteriores.

La diferencia de resultados entre los diferentes estudios publicados puede radicar en primer lugar en la variedad de criterios empleados en cada estudio para diagnosticar la diabetes, tal y como podemos observar en la tabla 77. Y por otro lado, existen una gran cantidad de variables que pueden influir en la variabilidad del porcentaje de pacientes diabéticos entre unas poblaciones y otras como pueden ser los antecedentes genéticos y metabólicos, los hábitos dietéticos y de estilos de vida o los sistemas de salud implicados en la detección y el tratamiento de esta enfermedad (319).

Si comparamos la tasa de pacientes diabéticos con SS con la de la población general, de acuerdo con las últimas cifras publicadas por la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de diabetes entre personas mayores de 18 años se sitúa en un 8,4% de la población mundial. Si nos centramos en nuestro país, las cifras mostradas por el último estudio epidemiológico realizado, denominado estudio di@bet.es, muestran que la prevalencia de pacientes diabéticos es del 13,8% (577).

Todos estos datos parecen indicar que no existe una asociación entre la diabetes y el SS debilitando la teoría que señalaban algunos estudios clínicos y experimentales en torno a la posible asociación entre estas dos enfermedades que comparten un trasfondo de autoinmunidad (578,579).

Autor (año)	Nº Pacientes	Criterios diabetes	Pacientes diabéticos con SS (%)
Ramos-Casals y cols. (2007)	254	Glucosa \geq 126mg/dl (2 analíticas con alteraciones)	28%
Perez-de-Lis y cols. (2010)	312	En tratamiento con insulina/hipoglucemiantes y/o Glucosa \geq 126mg/dl (2 analíticas con alteraciones)	27%
Juarez y cols. (2014)	538	Diagnóstico médico	3,5%
Sabio y cols. (2015)	44	En tratamiento con insulina o hipoglucemiantes y/o Glucosa \geq 126mg/dl	7%
Bartoloni y cols. (2015)	974	En tratamiento con insulina o hipoglucemiantes y/o Glucosa \geq 126mg/dl (2 test rápidos con alteraciones)	5%
Augusto y cols. (2016)	71	En tratamiento con insulina o hipoglucemiantes y/o Glucosa \geq 126mg/dl	5,6%
Wu y cols. (2017)	4174	No establece criterio diabetes	12,2%
Cai X y cols. (2019)	367	No establece criterio diabetes	7,5%

Tabla 77: Estudios que analizan la proporción de pacientes con SS que presentan diabetes mellitus. SS: Síndrome de Sjögren.

La evaluación de los marcadores hepáticos entre los pacientes con SS de nuestro estudio, mostró que el 27,7% presentaban alguno de los siguientes valores alterados; bilirrubina, aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT), fosfatasa alcalina (ALP), gammaglutamil transferasa (γ -GT). Si comparamos nuestros resultados con los de los dos estudios más grandes que han analizado la función hepática de los pacientes con SS (Tabla 78), vemos que sus porcentajes son considerablemente inferiores, mostrando que solamente entre el 8% y el 14% de sus pacientes con SS presentaban alteraciones en alguno de sus test hepáticos (580,581). Esta diferencia se debe probablemente a que estas dos cohortes solo incluyen a pacientes con SS primario, mientras que nuestro estudio incluye pacientes con SS secundario, entre ellos 3 con otra enfermedad autoinmune de afectación hepática.

Autor (año)	Nº pacientes SS	Test hepáticos	Pacientes con test hepáticos alterados (%)
Csepregi y cols. (2002)	180	GPT, ALP, γ -GT	14%
Hatzis y cols. (2008)	410	ALP, γ -GT	8,8%
Alvariño y cols (2021)	103	Bilirrubina, GOT, GPT, ALP, γ -GT.	27,7%

Tabla 78: Estudios que analizan la proporción de pacientes con SS que presentan alteraciones en sus test hepáticos.

SS: Síndrome de Sjögren; GPT: Alanina aminotransferasa; ALP: Fosfatasa alcalina; γ -GT: Gammaglutamil transferasa; GOT: Aspartato aminotransferasa

En referencia a la función renal, en nuestro estudio hemos analizado solamente la presencia de alteraciones en urea, creatinina o en el filtrado glomerular, considerando esta variable alterada cuando nuestros pacientes con SS presentaban valores anómalos en cualquiera de estas determinaciones analíticas. Siguiendo este criterio, el 41% de nuestros pacientes mostraban una función renal alterada. Sin embargo, sabemos que la determinación de verdadera patología renal en los pacientes, no se basa en la alteración de alguna de estas tres variables, sino que deben valorarse un conjunto de criterios no analizados en nuestro estudio. Es por ello que nuestros resultados respecto a la afectación renal no son comparables a los de estudios que analizan específicamente la frecuencia de patología renal en los pacientes con SS, reflejando que esta se produce en <10% de los pacientes con SS (282).

Por otra parte, a 65 de los 103 pacientes con SS de nuestro estudio se les solicitó en sus analíticas la valoración de su metabolismo óseo, de forma que un 13,9% de estos pacientes manifestaron alteración en alguna de las variables analíticas que forman parte de este metabolismo óseo. Sin embargo, en la literatura no encontramos estudios en los que se analicen marcadores del metabolismo óseo entre los pacientes con SS.

La presencia de alteraciones en el perfil lipídico de los pacientes con SS es un tema controvertido. En nuestro estudio, se ha visto como el 58,3% de los pacientes a los que se determinó su perfil lipídico mostraban algún valor alterado. La comparación de nuestros resultados con los de otros estudios publicados es difícil de interpretar debido a la variabilidad de criterios que cada estudio establece para determinar que proporción de pacientes presentan alteraciones lipídicas, tal y como puede verse en la tabla 79.

El único estudio publicado cuyos criterios para el diagnóstico de dislipemia coinciden con los nuestros es el de Cruz y cols (582). Su porcentaje de pacientes con perfil lipídico alterado fue del 76,7%, por lo tanto considerablemente superior al nuestro. No es de extrañar que estos dos estudios sean los que hayan mostrado un mayor porcentaje de pacientes con dislipemia, ya que son los estudios con criterios menos exigentes a la hora de considerar que un paciente presenta dislipemia.

Autor (año)	Nº Pacientes	Criterios alteraciones lipídicas	Pacientes con SS con dislipemia (%)	Diferencia estadísticamente significativa comparada con controles
Lodde y cols. (2006)	46	HDL < 50 mg/dl	39%	No
Ramos-Casals y cols. (2007)	254	Colesterol total > 250 mg/dl Triglicéridos > 150 mg/dl (2 analíticas con alteraciones)	34% 28%	Si
Cruz y cols. (2010)	73	Colesterol total > 200 mg/dl, HDL < 40 mg/dL, LDL > 130 mg/dL Triglicéridos > 150 mg/dl	76,7%	No
Perez-de-Lis y cols. (2010)	312	Colesterol total > 250mg/dl Triglicéridos > 150 mg/dl HDL < 40mg/dl LDL > 160mg/dl (2 analíticas con alteraciones)	30% 22% 10% 21%	Si
Juarez y cols. (2014)	538	Colesterol total \geq 6.2 mmoles/l LDL \geq 4.13 mmoles/l HDL <1.03 mmoles/l Triglicéridos \geq 1.7 mmoles/l	17,7% 23,6% 13,3% 13,2%	Si
Bartoloni y cols. (2015)	974	Colesterol total > 240mg/dl Triglicéridos > 150 mg/dl HDL < 40mg/dl LDL > 160mg/dl (3 analíticas con alteraciones)	32% 11% 10% 21%	No
Sabio y cols. (2015)	44	Colesterol total \geq 240mg/dl o en tratamiento con estatinas Triglicéridos > 150mg/dl	9% 14%	No
Augusto y cols. (2016)	71	HDL < 50 mg/dl y/o Triglicéridos \geq 150 mg/dl y/o en tratamiento fármacos dislipemia	22,5%	Si
Wu y cols. (2017)	4174	No establece criterio hiperlipidemia	17,6%	Si
Cai X y cols. (2019)	367	No establece criterio hiperlipidemia	41,9%	Si
Alvaríño y cols (2021)	103	Colesterol total > 200mg/dl Triglicéridos > 150mg/dl HDL < 40mg/dl LDL > 130 mg/dl	58,3%	-

Tabla 79: Estudios que analizan la proporción de pacientes con SS que presentan alteraciones lipídicas. HDL: lipoproteínas de alta densidad ; LDL: lipoproteínas de baja densidad

Otro estudio que establece el criterio de dislipemia en función de la alteración en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y/o triglicéridos y/o el hecho de tener prescrito un tratamiento con estatinas, es el de Augusto y cols (524). De acuerdo con estos autores, un 22% de los pacientes con SS presentaban algún indicio de dislipemia, cifra por tanto muy inferior a la de nuestro estudio.

Otras cohortes han analizado de forma individual la alteración de marcadores lipídicos en suero (319,521,523,576,583). De acuerdo con estos estudios, por ejemplo, con respecto al colesterol total, el porcentaje de pacientes con SS que presentaban este valor alterado oscila entre el 9-34%. Entre un 11-28% mostraban hipertrigliceridemia. El porcentaje de pacientes con HDL disminuido variaba en estos estudios entre 10-39%, mientras que entre un 21-23% mostraban aumento en la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en suero. Por otro lado, las cohortes asiáticas de Cai y cols (527) y Wu y cols. (320) nos indican que el 41,9% y el 17,6% de sus pacientes con SS presentaban dislipemia respectivamente. Si bien es verdad que estos estudios no señalan los criterios mediante los cuales se diagnostican estas alteraciones lipídicas.

En realidad, lo que resulta más interesante que conocer la proporción de pacientes con SS que tienen alteraciones en su metabolismo lipídico, es comparar estos datos con los de la población general, con el fin de determinar si los pacientes con SS presentan un riesgo mayor de dislipemia y por tanto de poder sufrir más problemas cardiovasculares. En este sentido, en nuestro estudio no pudimos establecer una comparativa con el grupo control, puesto que no se realizaron analíticas a estos pacientes.

Si valoramos los resultados de los otros estudios, vemos que en tres de ellos no se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los test lipídicos entre los pacientes con SS y los del grupo control (521,582,583). Aunque si nos fijamos se trata de tres estudios con un tamaño muestral discreto.

Por el contrario, las otras cinco cohortes señalan que los pacientes con SS presentaban dislipemia con mayor frecuencia que los controles (320,321,523,524,527,576).

Si comparamos nuestros resultados con la prevalencia de dislipemia en la población general en España, vemos que esta oscila entre el 30-51%, por tanto parece ser que la proporción de pacientes con dislipemia sea ligeramente superior entre los sujetos que padecen SS. No obstante, esta relación entre las alteraciones lipídicas y el SS es compleja y debe ser estudiada más a fondo en estudios futuros, para lo cual sería adecuado homogeneizar en todas las investigaciones los criterios diagnósticos de dislipemia.

La detección en sangre de anticuerpos antinucleares (ANA) está asociado al diagnóstico de enfermedades autoinmunes, de hecho estos pacientes suelen tener títulos altos de este biomarcador. En nuestro estudio, un 85,4% de los pacientes con SS presentaron positividad para ANA en suero. De ellos, el 98,9% mostraron títulos ANA $\geq 1/160$, siendo la titulación más frecuente de 1/1280, la cual se dio en el 41,7% de los sujetos con SS.

Con respecto a la titulación ANA, se han publicado pocos estudios que analicen esta variable entre los pacientes con SS y la mayoría de ellos se han centrado en analizar que titulación ANA debe ser considerada criterio para el diagnóstico de esta enfermedad.

En la cohorte española de 335 pacientes con SS presentada por Nardi y cols. (570), un 83% de los sujetos mostraron positividad para ANA, cifra muy similar a la de nuestro estudio. Sin embargo, entre estos pacientes encontramos un gran porcentaje con titulaciones bajas de ANA, mostrando que un 19% de los pacientes eran positivos para titulaciones ANA de 1/40, y otro 20% para diluciones de 1/80. De forma que los pacientes con titulaciones ANA $\geq 1/160$ representaron el 50% del total y solamente un 32% mostraban títulos superiores a 1/640, sin llegar a especificar cuantos de estos mostraban positividad ANA para diluciones 1/1280.

Otros estudios como el de Mariz y cols, (584) en el que comparan los títulos ANA entre un grupo de pacientes sanos y un grupo de pacientes con enfermedades autoinmunes, muestran que la mayoría de pacientes con enfermedades autoinmunes presenta títulos ANA $\geq 1/160$, mientras que de los sujetos sanos que presentan ANA + la mayoría muestran títulos $\leq 1/160$, sin embargo aunque poco frecuente, también hay pacientes sanos que presentan ANA positivos a titulaciones altas. Similares resultados obtuvieron Tan y cols. en 1997 (585) que al evaluar las titulaciones ANA sobre un grupo de pacientes sanos vieron que el 37% de estos pacientes presentaban ANA positivos a dilución 1/40, el 13% a 1/80, el 5% a 1/160 y el 3% a 1/320.

Es evidente que titulaciones de ANA positivas elevadas son más propias de pacientes con alguna enfermedad autoinmune como el SS, de hecho los criterios diagnósticos establecidos por el grupo SICCA en 2012 propusieron que se considerara como criterio diagnóstico la presencia de títulos ANA $\geq 1/320$. No obstante, hemos visto también que muchos pacientes con SS pueden presentar títulos bajos de ANA y pacientes sanos con titulaciones altas, por lo tanto la detección de ANA, aunque sea a títulos bajos ha vuelto a ser considerada como un elemento de screening para sospechar la existencia de SS y la necesidad de evaluar la presencia de anticuerpos más específicos del síndrome de Sjögren como son los anti-SSA que analizaremos más adelante. Por este motivo en nuestro estudio en todos los pacientes con títulos ANA $\geq 1/80$ se analizó la positividad para anticuerpos anti-SSA y anti-SSB entre otros.

Si valoramos ahora los datos mostrados por las principales cohortes de pacientes con SS publicadas en la literatura (Tabla 80), observamos como el porcentaje de pacientes con positividad ANA oscila entre el 75-90% de los sujetos, en la línea de nuestros resultados (155,328,357,376,507,512,526,531,532,535-537,568-573,586).

Tres estudios han mostrado un porcentaje menor de pacientes con positividad para ANA. Entre ellos tenemos las cohortes de Shiboski y cols. (533) y Park y cols.(545), con porcentajes del 59% y 62,8% respectivamente. Si bien esta disminución en la cifra de pacientes con ANA positivos puede deberse al hecho de que en estos estudios se consideró que este marcador era positivo con títulos ANA $\geq 1/320$. El otro estudio cuyo porcentaje de pacientes con positividad para ANA fue considerablemente inferior a los demás fue el realizado sobre la cohorte sueca de Kvarnström y cols.(551) con un 51,9% de sujetos con ANA+. Sin embargo, en este estudio los autores no especifican la concentración de títulos a partir de la cual se consideraron positivos los ANA, lo cual podría justificar la baja cantidad de pacientes que presentaban este auto-anticuerpo positivo.

En el lado opuesto, tenemos la cohorte griega de Alamanos y cols. (22), en la que de sus 422 pacientes con SS, un 94% mostraban ANA positivos, siendo el estudio que mostró el mayor porcentaje de pacientes con positividad ANA.

A los 88 sujetos de nuestro estudio con positividad ANA, se les realizó screening ENA con el objetivo de valorar la presencia de estos anticuerpos anti-antígenos nucleares extraíbles (ENAs). Así observamos como en el 79,6% de estos pacientes se detectaron estos anticuerpos en suero. No encontramos en la literatura estudios que analicen esta variable, ya que la mayoría de investigaciones se centran en la detección específica de anti-SSA y/o anti-SSB, sin analizar la positividad para otros ENA como son anti-dsDNA, anti-SM, anti-RNP, anti-Scl70, anti-Jo1 o anti-centrómero. Por lo tanto no tenemos en la literatura referencias respecto al porcentaje de pacientes con SS que presentan positividad para el conjunto de anti-ENAs con mayor relevancia clínica.

La presencia de autoanticuerpos anti-SSA se considera el biomarcador más ligado al SS. De hecho, su peso como criterio diagnóstico de esta enfermedad autoinmune ha ido aumentando en importancia con el paso de los años. En nuestro estudio, estos autoanticuerpos se detectaron en el 75,7% de los casos.

Si observamos los datos mostrados por las grandes cohortes de pacientes con SS publicadas en la literatura, vemos que la proporción de pacientes con positividad para anti-SSA varía entre el 33% y el 92% de los individuos (Tabla 80).

Si analizamos los datos detenidamente, nos damos cuenta en primer lugar que los estudios que muestran menor porcentaje de pacientes con anti-SSA positivo son aquellos que utilizaron como criterio para el diagnóstico del SS los de la ECSG de 1993, con porcentajes de pacientes con positividad para anti-SSA en torno al 33-64% de los pacientes con SS (328,376,507,526,570). En cambio, los estudios en los que el diagnóstico del SS se basa en criterios más actuales, ya sean AECC (22,33,218,357,512,532,535-537,551,568,569,571,572) ACR (533,586,587) o ACR/EULAR (531,545), mostraron una proporción mayor de pacientes con anti-SSA positivo, desde el 50% hasta el 92%.

Esto probablemente sea debido a que los criterios del ECSG daban el mismo valor para el diagnóstico de la enfermedad a criterios subjetivos como la xerostomía o xeroftalmia que a criterios objetivos entre los que se encuentra la positividad para anti-SSA.

De hecho, aquellos estudios que utilizan como criterio los AECC del 2002 en los que se observó una menor cantidad de pacientes con positividad para anti-SSA, como son los de Alamanos y cols. (22) o Kvarnström y cols. (551), con porcentajes de 50,5% y 52,3% respectivamente, son precisamente las cohortes en las que la cantidad de pacientes con biopsias compatibles con SS eran más altas, 98,8% y 94,1% respectivamente. De forma que si no tenemos en cuenta estos estudios en los que el criterio histológico es tan determinante para incluir pacientes con SS, la positividad para anti-SSA aparece entre el 58-92% de los sujetos con SS siempre que se utilicen como criterio diagnóstico bien los AECC, ACR o los ACR/EULAR.

Otro dato llamativo con respecto a la frecuencia de pacientes con positividad anti-SSA, es que las cinco cohortes asiáticas (China (320,357,535,536) y Corea (545)) muestran tasas considerablemente mayores a las de las otras poblaciones, ya que como podemos observar varían entre el 77% y el 92% de los pacientes con SS. Mientras que en el resto de cohortes el porcentaje de individuos con positividad para estos autoanticuerpos siempre es inferior al 77%. Estos resultados evidencian que el componente étnico influye en la positividad de este marcador de autoinmunidad.

Por último, si comparamos nuestros resultados con los de la mayor cohorte publicada a nivel nacional de pacientes con SSp, vemos como del total de 1574 sujetos a los que se les determinó la presencia de anticuerpos anti-SSA en suero, un 75,3% los presentaron (512), datos muy parejos a tanto a los nuestros como a los de las grandes cohortes internacionales como la de Shiborski y cols. o la Big Data Project de Brito-Zerón y cols, con porcentajes de positividad entre sus pacientes con SS para anti-SSA del 74% y 73,1% respectivamente (532,533).

En nuestro estudio, la determinación específica en suero de anticuerpos frente Ro-52 y Ro-60 se llevó a cabo en 63 de los 103 sujetos con SS, observándose que el 55,6% de ellos eran positivos para anti-Ro52, mientras que el 52,4% lo eran frente a anti-Ro60.

En la literatura pocos estudios se han centrado en analizar la presencia de estos autoanticuerpos en pacientes con SS. De los que si lo han hecho, cabe destacar el estudio de Retamozo y cols.(588) en el que sobre una muestra de 545 sujetos con SS, a 187 se les valoró la positividad para anti-Ro52 obteniéndose resultados positivos en un 61% de los mismos. Garberg y cols.(589) encontraron anti-Ro52 positivos en un 71% de sujetos, y anti-Ro60 en un 33% de los casos. Mientras que de los 96 sujetos de la cohorte coreana de Song y cols.(590) el 66,7% fueron anti-Ro52 positivo y el 52,1% anti-Ro60 positivo.

Por último, de las grandes cohortes de sujetos con SSp, solamente Kvärnstrom y cols.(551) analizaron estos autoanticuerpos entre sus sujetos de estudio, mostrando tasas de positividad muy inferiores, siendo del 30,6% para anti-Ro52 y del 33,6% para anti-Ro60. Los propios autores señalan que sus bajas cifras comparadas con las del resto de estudios se deben por un lado a las características étnicas de su población y por otro a la selección óptima de los pacientes del estudio, disminuyendo sesgos que según ellos se comenten durante la inclusión de los pacientes en muchos otros estudios.

Por lo tanto, nuestros resultados confirman que anti-SSA es el autoanticuerpo más característico de los pacientes con SS siendo positivo en 3 de cada 4 individuos, mientras que anti-Ro52 y anti-Ro60 son menos específicos de esta enfermedad, apareciendo en torno al 50% de los sujetos con SS

Tras los anticuerpos anti-SSA, los autoanticuerpos que clásicamente más se han ligado al síndrome de Sjögren son los anti-SSB. Si bien es cierto que para los criterios de la ACR-EULAR de 2016 (135) ha dejado de formar parte de los criterios diagnósticos de esta enfermedad.

En nuestro estudio, del total de 99 pacientes a los que se solicitó su detección en suero, en un 39,4% de individuos se detectaron estos autoanticuerpos. En la literatura el porcentaje de pacientes SS con positividad para anticuerpos anti-SSB varía entre el 23-57% (Tabla 80). Si nos centramos en las cohortes con mayor cantidad de pacientes, en primer lugar vemos que la cohorte española de Ramos-Casals y cols.(328) sobre 1010 pacientes mostró una cifra ligeramente inferior a la nuestra con un 34% de pacientes con presencia de anticuerpos anti-SSB en suero. Este porcentaje llegó a ser del 36,8% entre los 1115 individuos con SS del estudio de Baldini y cols.(155) En el estudio sobre 1320 sujetos con SSp de Zhang y cols. (535), un 40,6%

de ellos fueron positivos para este auto-anticuerpo, porcentaje casi idéntico al nuestro. Y para las cuatro cohortes más grandes de pacientes con SSp publicadas, es decir la española de Flores-Chavez y cols.(512) con 1580 sujetos, la coreana de Xu y cols.(531) con 2986 individuos, y las internacionales de Shiboski y cols.(533) y de Brito-Zerón y cols.(532) de 1578 y 10.500 pacientes respectivamente, la proporción de pacientes con presencia de anti-SSB en suero es superior, oscilando entre el 45-49% de los casos. Por lo tanto, parece que nuestro porcentaje de individuos con positividad para este auto-anticuerpo está en consonancia con los resultados de otros estudios publicados, aunque parece ligeramente inferior a la de las cohortes internacionales más importantes.

La presencia de anticuerpos anti-dsDNA y/o anti-SM es muy característica de pacientes con LES, de hecho se considera uno de los criterios diagnósticos establecidos por la ACR-EULAR en su última actualización en 2019 (591).

De acuerdo con nuestros resultados, 5 pacientes de los 101 con SS a los que se realizó este test, es decir un 5% mostraron positividad para anti-dsDNA (títulos > 20UI/ml), aunque dos de ellos tenían diagnosticada de forma concomitante un Lupus Eritematoso Sistémico. Mientras que solo un 2,1% mostraron positividad anti-SM, sin que ninguno de ellos padeciera otra enfermedad autoinmune asociada.

En la literatura encontramos pocos estudios que analicen la positividad de estos anticuerpos en los pacientes con Síndrome de Sjögren.

García-Carrasco y cols. (562) publicaron un estudio sobre 400 pacientes con SSp en el que un 3% de los individuos mostraron positividad para anti-dsDNA, mientras que ningún paciente presentó positividad para anticuerpos anti-SM.

Por su parte, Skopouli y cols. (352) en una serie de 261 casos de SSp recogida entre 1981 y 1995, determinó la presencia de anti-dsDNA en suero en el 4% de los sujetos, aunque debemos señalar que ambos estudios basaron el diagnóstico de SS en los criterios de Vitali y cols. de 1993.

En 2005, Ramos-Casals y cols. (592) publicaron un estudio en el que valoraron la presencia de anticuerpos considerados atípicos en un grupo de 402 pacientes con SS primario. Con respecto a la positividad para anti-dsDNA, se dio en 21 pacientes, es decir un 5,2% de los sujetos. Además en el seguimiento que se hizo a todos los pacientes a lo largo de una media de 6,7 años, a 5 sujetos se les diagnosticó un LES asociado. En este estudio también se analizó la positividad para anticuerpos anti-SM, observándose en un 1,5% de los individuos con SSp. Son datos, por lo tanto, muy similares a los nuestros que sugieren que si bien estos anticuerpos son poco frecuentes en pacientes con SS, quizá deberíamos seguir de cerca, sobre todo a aquellos sujetos que presenten títulos de anticuerpos anti-DNA elevados, por si pudieran desarrollar con el tiempo LES asociado a su SS. En esta misma línea, Zufferey y cols. (593) en un seguimiento de 55 pacientes con SS a lo largo de 2-11 años, diagnosticaron LES en 2 de los 4 pacientes que habían mostrado inicialmente títulos altos de anti-dsDNA.

Por su parte, Park y cols (545) analizaron la positividad para anti-dsDNA entre sus 355 pacientes con SS primario, evidenciando que un 3,2% de ellos presentaban títulos elevados de estos anticuerpos. En el estudio publicado por Fauchais y cols. (572) este porcentaje llegó a ser

del 4,3%, mientras que la proporción de pacientes con positividad para anti-Sm fue menor del 1%, dato muy similar al obtenido en el estudio de Nardi y cols.(570) Estas cifras son levemente inferiores a las de nuestro grupo pero no debemos olvidar que nuestros 103 pacientes incluyen aquellos con otras enfermedades autoinmunes.

Otro de los considerados anticuerpos atípicos en pacientes con SS es anti-RNP, el cual es característico de pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo, tal y como describieron Alarcon-Segovia y cols.(594). Entre los 98 sujetos con SS de nuestro estudio a los que se solicitó esta prueba en la analítica, dos pacientes mostraron positividad para este tipo de autoanticuerpos, es decir casi un 2% de los mismos. De estos dos sujetos, uno presentaba SSp mientras que el otro estaba diagnosticado de AR asociado a su SS.

Los estudios de Skopouli y cols.(595) y Garcia-Carrasco y cols. (562) mostraron porcentajes de pacientes con SSp con positividad para anti-RNP de entre el 1-2%. Mientras que en la cohorte de 402 pacientes con SSp de Ramos-Casals y cols.(592) el 2,5% de los pacientes presentaron anti-RNP positivos, siendo significativo además que ninguno de estos sujetos cumpliera criterios para ser diagnosticado de enfermedad mixta del tejido conectivo a lo largo de los 7,8 años de media de seguimiento.

Las investigaciones de Nardi y cols. (570) así como las de Park y cols. (545) y Fauchais y cols. (572) mostraron porcentajes de entre el 2-3% de individuos con SSp que presentaban positividad anti-RNP en suero, por tanto en la línea de nuestros datos. Sin embargo, Lin y cols. (357) mostraron en su cohorte de 573 pacientes con SSp unas cifras muy superiores tanto a las nuestras como a las del resto de cohortes, ya que el 13,8% de sus pacientes mostraron positividad anti-RNP.

Por lo tanto, los estudios parecen confirmar que los anticuerpos anti-RNP son infrecuentes en los pacientes con Síndrome de Sjögren.

Otros anticuerpos poco frecuentemente asociados al SS, pero considerados como uno de los criterios diagnósticos de otra enfermedad autoinmune como la esclerosis sistémica son tanto el anticuerpo anti-topoisomerasa1 (anti-Sc170), como el anticuerpo anti-centrómero (596). En nuestro estudio, de los pacientes en los que se analizaron estas variables, un 1% presentó positividad anti-Sc170, mientras que un 2.1% fueron positivos para anti-centrómero y ninguno de estos pacientes presentaban ninguna enfermedad autoinmune asociada a su SS.

Con respecto a la detección de anti-Sc170 en pacientes con SS, los únicos estudios que han analizado esta variable son por un lado el de Ramos-Casals y cols. en el que de los 92 pacientes a los que se solicitó la detección de este biomarcador en suero, solamente 2 pacientes, es decir un 2,2% de los individuos dieron positivo. Por otro lado, tenemos la cohorte de Park y cols. que presentó un 1,8% de pacientes con anti-Sc170 positivo. Y en tercer lugar la cohorte francesa de Fauchais y cols.(572) en la que el porcentaje de pacientes con positividad para este autoanticuerpo fue del 0,7%.

Estos datos junto con los nuestro verifican que los anticuerpos anti-topoisomerasa1 aparecen con muy poca frecuencia entre los pacientes con síndrome de Sjögren.

En cuanto a los anticuerpos anti-centrómero, los estudios publicados muestran un mayor porcentaje de afectación de los pacientes con SS que en nuestra cohorte.

El estudio cuya tasa de positividad para anticuerpos anti-centrómero fue mas similar a la nuestra fue el de Fauchais y cols. (572) con un 3,1% de sus pacientes con SSp. Le siguen de cerca las cohortes griega e italiana de Bournia y cols. (597) y Baldini y cols. (598), que cifran la cantidad de pacientes con SS que muestran anticuerpos anti-centrómero positivo en un 3,7%. Mientras que para Salliot y cols. (599) esta cifra ascendió al 4,7%. El estudio que analiza esta variable en la mayor cantidad de sujetos con SSp es el elaborado por Baer y cols. en 2016 (587), en el que del total de 1361 pacientes con SS, un 6% presentaron positividad para anticuerpos anti-centrómero. El estudio de Ramos-Casals y cols. (592) tasó la positividad para este autoanticuerpo en un 9% de sus pacientes con SS, mientras que en las cohortes de Tsukamoto y cols.(600) y Park y cols.(545) fueron del 8% y del 13% respectivamente. El mayor porcentaje de pacientes con presencia de estos autoanticuerpos en suero la mostró el estudio de Lin y cols. (357), alcanzando el 22,2%.

Al analizar estos datos podemos ver como entre las poblaciones asiáticas (357,545,600) la proporción de pacientes con positividad para anti-centrómero oscilan entre el 8-22,2%, mientras que en el resto de estudios realizados sobre poblaciones europeas o norteamericanas (572,587,592,597-599) la tasa oscila entre el 2-9%, lo que parece indicar que estos autoanticuerpos aparecen con mayor frecuencia en el suero de pacientes con SS asiáticos.

De hecho, algunos autores han sugerido la existencia de un subgrupo de pacientes con SS y positividad para anti-centrómero que tendría una serie de características propias como fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, disfunción extraglandular y alteraciones hematológicas como trombocitopenia o leucopenia (587,600).

Autor (año)	Criterio SS	Nº pacientes SS	ANA +	Anti-SSA	Anti-SSB	Anti-DNA	Anti-SM	Anti-RNP	Anti-Ro52	Anti-Ro60	Anti-Jo1	Anti-Scl70	Anti-Centrómero
Ioannidis y cols. (2002)	ECSG	723	569/707 (80,5%)	316/655 (48,2%)	170/637 (26,7%)								
Rosas y cols. (2002)	ECSG	60	51/60 (85%)	26/57 (46%)	24/57 (42%)								
Nardi y cols. (2006)	ECSG	335	277/335 (83%)	111/335 (33%)	78/335 (23%)		4/335 (1%)	8/335 (2%)					
Alamanos y cols. (2006)	AECC	422	397/422 (94%)	203/422 (50,5%)	160/422 (40%)								
Ramos-Casals y cols.(2008)	ECSG	1010	859/1005 (85%)	518/1002 (52%)	343/1000 (34%)								
Perez de Lis y cols. (2010)	ECSG	624	262/312 (84%)	200/312 (64,1%)	147/312 (47,1%)								
Lin y cols. (2010)	AECC	573	474/565 (83,9%)	474/568 (83,5%)	231/568 (40,7%)			78/566 (13,8%)					41/185 (22,2%)
Zhang y cols. (2010)	AECC	1320	83%	82,7%	40,6%								
Fauchais y cols. (2010)	AECC	445	347/445 (78%)			19/445 (4,3%)	3/445 (0,7%)	12/445 (2,7%)			3/445 (0,7%)	3/445 (0,7%)	14/445 (3,1%)
Botsios y cols. (2011)	AECC	336	288/336 (85,7%)	254/336 (75,6%)	189/336 (56,2%)								
Risselada y cols. /2013	AECC	195	156/190 (82,1%)	147/192 (76,6%)	95/186 (51,1%)								
Maldini y cols. (2014)	AECC	133	103/133 (77,4%)										
Kvarnström y cols. (2015)	AECC	199	97/187 (51,9%)	103/197 (52,3%)	59/196 (30,1%)				45/147 (30,6%)	49/146 (33,6%)			
Zhao y cols (2015)	AECC	483	431/479 (90%)	363/471 (77,1%)	225/471 (47,8%)								

Tabla 80: Frecuencia de positividad frente a los principales marcadores de autoanticuerpos mostrados por las grandes cohortes de pacientes con SS. SS: Síndrome de Sjögren; ECSG: European Community Study; AECC: American-European Consensus Criteria.

Autor (año)	Criterio SS	Nº pacientes SS	ANA +	Anti-SSA	Anti-SSB	Anti-DNA	Anti-SM	Anti-RNP	Anti-Ro52	Anti-Ro60	Anti-Jo1	Anti-Scl70	Anti-Centrómero
Baldini y cols. (2015)	ECSG/AECC	1115	941/1115 (84.4%)	762/1115 (68.3%)	410/1115 (36.8%)								
Baer y cols. (2016)	ACR	1361											82/1279 (6%)
Ter Borg y cols. (2017)	AECC	150	79,6%	75%	42,9%								
Anquetil y cols. (2018)	ACR	393	262/349 (75%)	205/348 (58,9%)	115/338 (34%)								
Sené y cols. (2018)	AECC	115	94/115 (81.7%)	73/115 (63.5%)	34/115 (29.6%)								
Shiboski y cols. (2018)	ACR	1578	59%	74%	49%								
Brito-Zeron y cols. (2018)	AECC	10.500	7749/9784 (79.2%)	7617/10417 (73.1%)	4662/10362 (45%)								
Flores-Chavez y cols. (2018)	AECC	1580	1373/1570 (87.5%)	1185/1574 (75.3%)	716/1568 (45.7%)								
Xu y cols. (2019)	AECC/ACR/EULAR	2986	2548/2810 (90.7%)	2401/2838 (84.6%)	1370/2811 (48.7%)								
Park y cols. (2019)	ACR/EULAR	355	204/325 (62.8%)	326/355 (91,8%)	186/354 (52.5%)	10/315 (3.2%)		6/207 (2.9%)			3/295 (1.0%)	5/282 (1.8%)	38/302 (12.6%)
Alvariño y cols. (2021)	AECC y ACR/EULAR	103	88/103 (85,4%)	78/103 (75,7%)	39/99 (39,4%)	5/101 (5%)	2/97 (2,1%)	2/98 (2%)	35/63 (55,6%)	33/63 (52,4%)	1/99 (1%)	1/99 (1%)	2/94 (2,1%)

Tabla 80 (cont): Frecuencia de positividad frente a los principales marcadores de autoanticuerpos mostrados por las grandes cohortes de pacientes con SS.

SS: Síndrome de Sjögren; ECSG: European Community Study; AECC: American-European Consensus Criteria; ACR: American College of Rheumatology; ACR/EULAR: American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism

Los anticuerpos anti-Jo 1, que reconocen una subunidad de la enzima histidil-t ARN sintetasa son frecuentes en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas, pero son pocos los estudios que han evaluado su presencia en el suero de pacientes con síndrome de Sjögren. En nuestro estudio, de entre los 99 individuos a los que se solicitó esta variable analítica, solamente un 1% mostraron resultados positivos. Estos resultados coinciden con lo mostrado por los estudios de Ramos-Casals y cols.(592) en el que el porcentaje de pacientes con positividad para este tipo de autoanticuerpo fue del 0,2%, así como las tasas del 0,7% y del 1% mostradas por las cohortes de Fauchais y cols. (572) y de Park y cols. (545) respectivamente. Por tanto, se confirma que se trata de un autoanticuerpo muy poco ligado al SS.

Como hemos dicho, la hipergammaglobulinemia es una característica propia de los pacientes con SS derivada de la hiperactividad de los linfocitos B, además de ser un indicador de actividad de la enfermedad, representando junto con la hipocomplementemia un parámetro clave dentro del dominio biológico de la ESSDAI.

En nuestro estudio este indicador se analizó valorando la presencia de títulos elevados de las diferentes gammaglobulinas, es decir IgG, IgA e IgM. De los 42 sujetos con SS a los que se solicitó estas determinaciones, el 47,6% mostraron niveles altos de IgG, el 45,2% niveles altos de IgA y el 4,8% niveles elevados de IgM. Como vemos en la tabla 81, los diferentes estudios que han valorado la proporción de pacientes con hipergammaglobulinemia lo hacen siguiendo diferentes criterios con lo cual la comparación de resultados se complica. Así, algunos estudios analizan el incremento en las gammaglobulinas totales sin especificar el tipo de inmunoglobulina implicadas. Estos estudios señalan que el porcentaje de pacientes con niveles altos de gammaglobulinas oscila entre el 31,5% y el 59% (569,571,573,586).

Si comparamos ahora los resultados en función del tipo de inmunoglobulina implicada, en primer lugar, respecto a los niveles altos de IgG, vemos como a pesar de que el resto de estudios consideran que la IgG está elevada cuando alcanza una cantidad en suero superior a los 1.400mg/dl, nivel de referencia que hemos considerado en nuestro estudio, la mayoría de cohortes muestran una mayor cantidad de sujetos con niveles elevados de esta gammaglobulina alcanzando entre 47-69% del total de sujetos con SS. Solamente el estudio de Ter Borg y cols.(569) que consideró la IgG aumentada cuando se superaban en 2 mediciones los 1.800mg/dl en suero, obtuvo un porcentaje inferior al nuestro, siendo del 34,1% de individuos. De todos estos estudios, si nos centramos en las 3 cohortes que incluyen mas de 1000 sujetos, es decir la italiana de Baldini y cols (155), la internacional de Shiboski y cols.(533) y la asiática de Xu y cols(531), vemos que la tasa de pacientes con IgG elevados es de 47,5%, 53,7% y 48,8% respectivamente, resultados por tanto muy similares a los de nuestra cohorte.

Respecto a los niveles elevados de IgA, nuestro estudio es el que muestra el mayor porcentaje de pacientes con esta inmunoglobulina elevada, ya que en la 3 cohortes asiáticas que han determinado esta variable (357,531,536), este porcentaje osciló entre 20-36% de los pacientes con SS. El motivo por el que nuestra serie mostró una mayor cantidad de individuos con IgA elevada probablemente sea porque nuestro criterio para considerar esta inmunoglobulina elevada ha sido menos exigente que los de los otros estudios como puede verse en la tabla 81.

En relación a la IgM, estos tres estudios realizados sobre poblaciones asiáticas mostraron que el porcentaje de pacientes con SS con niveles elevados de esta inmunoglobulina varió entre el 13-24,6% (357,531,536), cifras por tanto considerablemente superiores a las de nuestro estudio.

En definitiva, es evidente que es necesario homogeneizar los criterios mediante los que se determina la presencia de hipergammaglobulinemia con el objetivo de que podamos comparar de forma veraz los resultados de los diferentes estudios.

Como se ha visto que esta hipergammaglobulinemia es un marcador importante de actividad de la enfermedad, podríamos utilizar los criterios marcados por la EULAR en su escala ESSDAI (66) para fijar los valores a partir de los que consideramos elevada esta variable. Así hablaríamos de hipergammaglobulinemia cuando los niveles de IgG en suero fueran superiores a 1.600mg/dl, incluso podría establecerse otro nivel superior cuando las IgG superaran los 2.000mg/dl señalando aquellos pacientes que tuvieran una mayor actividad sistémica de su enfermedad autoinmune.

En referencia a la hipocomplementemia, de los 44 sujetos con SS de nuestro estudio a los que se les valoró sus niveles en suero, el 20,5% presentaron niveles bajos de C3 y el 22,7% niveles bajos de C4.

Observando los datos mostrados por los diferentes estudios publicados, vemos como existe una gran variabilidad con respecto a la cantidad de sujetos con SS que presentan niveles bajos de C3 o C4. Esto puede ser justificado una vez más por los diferentes criterios que se establecen en cada artículo para considerar niveles bajos de estas variables.

Respecto a los niveles de C3, algunos autores consideraron que era bajo cuando su concentración en suero era inferior a 90 mg/dl, otros a 76 mg/dl, a 50 mg/dl y una gran cantidad ni siquiera describieron este criterio (Tabla 81). Por ello vemos que la cantidad de sujetos con niveles bajos de este C3 oscila entre el 2,8% y el 39,9% de los pacientes con SS. En nuestro estudio establecimos que los pacientes con concentraciones menores a 85mg/dl de C3 se les consideraría como C3 bajo. Si seleccionamos solamente aquellos estudios que han definido esta variable de forma similar a la nuestra ($C3 < 90$ mg/dl) encontramos tasas de afectación de entre el 10-40% (218,536,569,573,586).

Centrándonos ahora en las cohortes con mayor tamaño muestral, vemos como en la cohorte internacional de Brito-Zerón y cols.(532) el 13,4% de individuos presentaron niveles bajos de C3, el 15,6% en la cohorte china de Xu y cols (531), o el 11,1% en la española de Flores-Chavez y cols. (512) Estos porcentajes son menores que los de nuestro estudio, sin embargo como estos autores no describieron los criterios de hipocomplementemia, no podemos comparar fidedignamente nuestros resultados.

Autor(año)	Criterios SS	Nº pacientes SS	Hipergammaglobulinemia		Hipocomplementemia		FR
			Criterio	% pacientes afectados	Criterio	Pacientes afectados (%)	Pacientes afectados (%)
Ioannidis y cols. (2002)	ECSG	723			C3 < 50 mg/dl C4 < 20 mg/dl	17/601 (2.8%) 122/601 (20.3%)	342/662 (51.7%)
Rosas y cols. (2002)	ECSG	60			No definido	11/43 (26%)	34/60 (58%)
Nardi y cols. (2006)	ECSG	335			No definido	29/316 (9,2%)	120/335 (35,9%)
Alamanos y cols. (2006)	AECC	422					136/422 (32,2%)
Ramos-Casals y cols.(2008)	ECSG	1010			C3 bajo C4 bajo	67/753 (8,9%) 66/747 (8,83%)	467/982 (47,6%)
Perez de Lis y cols. (2010)	ECSG	624			C3 bajo C4 bajo	38/312 (12,2%) 35/312 (11,2%)	167/312 (53,5%)
Lin y cols.(2010)	AECC	573	IgG > 2.000 mg/dl IgA > 500 mg/dl IgM > 300 mg/dl	330/539 (61,2) 121/531 (22,8%) 88/529 (16,6%)	C3 bajo C4 bajo	62/431 (14,4%) 52/315 (16,5%)	292/476 (61,3%)
Zhang y cols. (2010)	AECC	1320	Aumento en alguno de estos: IgG > 1.700 mg/dl IgA > 380 mg/dl IgM > 250 mg/dl	784/1320 (59,4%)	No definido	189/1320 (14,3%)	
Fauchais y cols. (2010)	AECC	445	No definido	225/445 (50,6%)			184/445 (41,3%)
Botsios y cols.(2011)	AECC	336	Gamma globulinas totales > 2g/l	220/336 (65,5%)	C3 < 50mg/dl C4 < 20mg/dl	57/336 (17%) 70/336 (20,8%)	233/336 (69,3%)
Risselada y cols. (2013)	AECC	195	Gammablubulinas > 1.600 mg/dl	115/195 (59%)	C3 < 90 mg/dl C4 < 10 mg/dl	45/145 (31%) 19/145 (13,1%)	76/107 (71%)
Maldini y cols. (2014)	AECC	133	Gammaglobulinas policlonales > 1.600 mg/dl	70/129 (54.3%)			58/117 (49.6%)

Tabla 81: Frecuencia de hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia y elevación en el FR entre los pacientes con SS de acuerdo con los diferentes estudios publicados en la literatura.

SS: Síndrome de Sjögren; FR: Factor Reumatoide; Ig: Inmunoglobulina.; ECSG: European Community Study; AECC: American-European Consensus Criteria.

Autor(año)	Criterios SS	Nº pacientes SS	Hipergammaglobulinemia		Hipocomplementemia		FR
			Criterio	% pacientes afectados	Criterio	Pacientes afectados (%)	Pacientes afectados (%)
Zhao y cols (2015)	AECC	483	IgG > 1.700 mg/dl IgA > 400 mg/dl IgM > 230 mg/dl	311/448 (69.4%) 162/448 (36.2%) 110/448 (24.6%)	C3 < 90 mg/dl C4 < 10 mg/dl	159/398 (39.9%) 26/398 (7.3%)	253/389 (65.0)
Baldini y cols (2015)	ECSG/AECC	1115	IgG > 1.600 mg/dl	530/1115 (47,5%)	C3 < 90 mg/dl C4 < 20 mg/dl	176/1115 (15,8%) 124/1115 (11,1%)	582/1115 (52,2%)
Ter Borg y cols. (2017)	AECC	150	Gammaglobulinas ≥ 1.700 mg/dl IgG ≥ 1.800 mg/dl	40,9% 34,1%	C3 < 90 mg/dl C4 < 15 mg/dl	15,6% 25,4%	57,2%
Anquetil y cols. (2018)	ACR	393	Gammaglobulinas ≥ 1.600 mg/dl	113/359 (31,5%)	C3 < 90 mg/dl C4 < 20 mg/dl	39/371 (10,5%) 156/369 (42,3%)	86/370 (23,2%)
Sené y cols. (2018)	AECC	115	No definido	68/111 (61.3%)	C4 bajo	23/90 (25.6%)	54/106 (50.9%)
Shiboski y cols. (2018)	ACR	1578	IgG > 1445 mg/dl	848/1578 (53,7%)	C4 < 16 mg/dl	282/1578 (17,9%)	950/1578 (60,2%)
Brito-Zeron y cols. (2018)	AECC	10.500			C3 bajo C4 bajo	1146/8573 (13.4%) 1234/8556 (14.4%)	4245/8758 (48.5)
Flores-Chavez y cols. (2018)	AECC	1580			C3 bajo C4 bajo	166/1496 (11.1%) 176/1482 (11.9%)	697/1510 (46.2%)
Xu y cols (2019)	AECC/ ACR/EULAR	2986	IgG altos IgA altos IgM altos	1456/2986 (48,8%) 596/2986 (20%) 388/2986 (13%)	C3 bajo C4 bajo	194/1245 (15.6%) 64/1221 (5.2%)	
Park y cols. (2019)	ACR/EULAR	355	IgG > 1.600 mg/dl	160/322 (49.7%)	C3 < 76 mg/dl C4 < 12 mg/dl	55/336 (16.4%) 17/336 (5.1%)	211/320 (65.9%)
Alvaríño y cols. (2021)	AECC y ACR/EULAR	103	IgG > 1.400 mg/dl IgA > 300 mg/dl IgM > 280mg/dl	20/42 (47,6%) 19/42 (45,2%) 2/42 (4,8%)	C3 < 85 mg/dl C4 < 12 mg/dl	9/44 (20,4%) 10/44 (22,7%)	34/66 (51,5%)

Tabla 81 (cont): Frecuencia de hipergammaglobulinemia, hipocomplementemia y elevación en el FR entre los pacientes con SS de acuerdo con los diferentes estudios publicados en la literatura.

SS: Síndrome de Sjögren; FR: Factor Reumatoide; Ig: Inmunoglobulina; ECSG: European Community Study; AECC: American-European Consensus Criteria; ACR: American College of Rheumatology; ACR/EULAR: American College of Rheumatology - European League Against Rheumatism.

El mismo problema de ausencia de homogeneidad de criterios, lo encontramos a la hora de establecer la hipocomplementemia C4, tal y como podemos ver de nuevo en la tabla 81. En estos estudios, las tasas de sujetos con C4 bajo varían entre un 5-42%. Tal como hemos hecho con C3, si seleccionamos solo estudios cuyos criterios de definición de C4 bajo se asemejan más a los nuestros ($C4 < 12\text{mg/dl}$), vemos como el porcentaje de sujetos con C4 bajo se mueve entre el 5,1-13,1% (536,545,573), por tanto tasas considerablemente inferiores a las nuestras.

Si analizamos las cohortes con grandes tamaños muestrales, tenemos las de Brito-Zeron y cols (532), Xu y cols. (531) y Flores-Chavez y cols (512), con tasas de entre el 5-15% de individuos con SS con niveles bajos de C4, aunque como hemos indicado antes en ellas no se definió el criterio para considerar la hipocomplementemia. No obstante, la otra gran cohorte internacional publicada por Shiboski y cols.(533) si definió esta variable como concentraciones de C4 inferiores a 16mg/dl y mostró que un 17,8% de individuos estaban afectados.

En definitiva, parece que la tasa de sujetos con hipocomplementemia determinado tanto por niveles bajos de C3 como de C4, es ligeramente superior en nuestro grupo de pacientes con SS, que en la mayoría de grandes cohortes publicadas en la literatura, sin embargo no podemos dilucidar si esto está señalando que los sujetos de nuestro estudio presentan una actividad sistémica de la enfermedad más elevada que los de otros estudios o que nuestros criterios de hipocomplementemia son menos exigentes que los del resto de autores.

Un 51,5% de nuestros pacientes con SS presentaron positividad para el factor reumatoide, Los datos reflejados por las diferentes cohortes publicadas de pacientes con SSp, señalan que entre el 23-71% de los individuos con SS presentan este biomarcador positivo (Tabla 81). Si analizamos las cifras mostradas por las dos grandes cohortes españolas, vemos que presentaron tasas de pacientes con FR positivo del 47,6% para Ramos-Casals y cols (328), y del 46,2% para Flores-Chavez y cols (512), por tanto muy parejas a las nuestras. Los resultados publicados por Shiboski y cols. (533) sobre su cohorte internacional mostraron una tasa del 60,2%, mientras que el Big Data Project (532) mostró que el 48,5% de sus pacientes con SSp presentaron FR positivo. En definitiva, parece que nuestros resultados concuerdan con la mayoría de cohortes que señalan que cerca de la mitad de los individuos con SS presentan positividad para FR.

La proteína C reactiva (PCR) se ha analizado en los pacientes con SS como un posible factor de riesgo que ligue esta enfermedad autoinmune con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Este marcador ha sido establecido por la *American Heart Association* como un indicador de inflamación muy fiable que incluso ha sido utilizado para establecer grupos de riesgo de enfermedades cardiovasculares (601). De acuerdo con nuestros resultados, un 31,2% de los sujetos presentaban niveles altos de este marcador. Los estudios de Cai X. Y cols (527) y de Cruz y cols. (582) también mostraron un porcentaje similar de pacientes con niveles altos de PCR siendo del 25,1% y del 27,4% respectivamente. Lo interesante sería comparar estos resultados con los de un grupo control para determinar si realmente los pacientes con SS presentan con mayor frecuencia alteraciones en los niveles de PCR que la población general.

En esta línea, Cai X y cols (527) si que compararon sus 367 pacientes con SS con un grupo control de idéntico tamaño, mostrando que la cantidad de controles con niveles elevados de PCR era muy

similar a la de pacientes con SS (527). Otros autores que no encontraron diferencias en los niveles de PCR entre pacientes con SS y controles fueron Sabio y cols. (602) o Vaudo y cols. (517).

Sin embargo, los estudios de Lodde y cols. (583), Juárez y cols. (523) así como el de Perez de Lis y cols. (526), si que obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los niveles de proteína C reactiva del grupo SS y del grupo control, señalando que los pacientes con esta enfermedad autoinmune mostraban niveles más altos de PCR, y por lo tanto podría tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Uno de los objetivos de nuestro estudio ha sido valorar si existía algún tipo de asociación entre la alteración en los hallazgos en la sialometría característica del SS y otras alteraciones propias de esta enfermedad como la xerostomía, xeroftalmia, función lacrimal, presencia de focos de linfocitos en las muestras histológicas glandulares, o alteraciones en marcadores de laboratorio. Para ello lo que hicimos fue valorar si el grupo de pacientes diagnosticados de hiposialia de acuerdo con su sialometría total estimulada, presentaba con más frecuencia alteración en alguna de las otras variables analizadas en el estudio, que el grupo de pacientes sin hiposialia. Como hemos indicado anteriormente, hemos seleccionado la saliva total estimulada en lugar de la sialometría en reposo para analizar esta asociación con otras variables, dada su mayor prevalencia entre los pacientes con SS de nuestro estudio y la mayor estabilidad de este test frente a factores externos.

Tal y como señalan nuestros resultados, la presencia de hiposialia no ha mostrado relación de dependencia con otras variables a excepción de la presencia de anticuerpos anti-Jo1 en suero y la alteración en los niveles de proteína C-reativa, Y paradójicamente la relación de dependencia mostrada para estas dos variables señala que los pacientes sin alteraciones en su sialometría presentaban con más frecuencia positividad para anti-Jo1 y niveles elevados de PCR que los paciente sin hiposialia, hechos para los que no hemos encontrado justificación.

Si bien es cierto que, hemos visto que alteraciones en algunas variables como la presencia de biopsias compatibles con SS o ciertos marcadores de laboratorio (hemograma, función hepática, función renal, Anti- dsDNA, ENA-SM, ENA-RNP, ENA SSA-Ro52, anti-SSB, ENA Sc170, IgG, IgM, Complemento C3, Complemento C4, FR, Alfa 1 Globulina, Alfa 2 Globulina y Beta Globulina) se dan con más frecuencia entre los pacientes con sialometría disminuida, aunque las diferencias con respecto a los pacientes sin hiposialia no llegan a ser estadísticamente significativas.

A priori, podríamos pensar que aquellos pacientes con tasas de flujo salival más disminuidas, deberían tener un mayor deterioro estructural de las glándulas salivales secundaria a su enfermedad autoinmune. Y por tanto este deterioro glandular entendemos que debería estar relacionado a su vez con otras características propias de la enfermedad como la sintomatología manifestada en forma de xerostomía, o la xeroftalmia, incluso con la infiltración linfocitaria del tejido glandular en la biopsia, o con la presencia de una mayor cantidad de autoanticuerpos en suero.

Además, podría ser muy interesante demostrar esta asociación entre sialometría y otras características propias del SS ya que es una prueba muy sencilla de realizar, no invasiva y si tuviera una relación muy estrecha con otras variables diagnósticas como los anti-SSA o la presencia de focos en biopsias glandulares, podría convertirse en una herramienta de diagnóstico complementaria muy útil en los pacientes con sospecha de SS.

A la luz de nuestros resultados, nos hicimos la siguiente pregunta: ¿Cómo es posible que los pacientes con tanta alteración en sialometría no manifiesten un mayor deterioro o alteración en otros posibles marcadores de severidad de la enfermedad autoinmune?.

Para intentar responder a esta pregunta, realizamos una búsqueda bibliográfica sobre todos aquellos estudios con pacientes con SS en lo que se hubiera analizado la relación de dependencia entre la sialometría y el resto de variables características de la enfermedad (Tabla 82).

Ya en 1993 encontramos publicado un artículo de Jonsson y cols. en el que se analiza la relación de dependencia entre la sialometría y la afectación histológica glandular (603). Para ello, seleccionaron a 21 pacientes con SSp y 18 SSs y elaboraron un estudio prospectivo durante una media de 39 meses comparando la STE con el número de focos de linfocitos en sus biopsias de glándulas salivales. Estos autores observaron en primer lugar que con el tiempo el índice focal iba aumentando, pero no se producía una disminución en cantidad de saliva total estimulada. En segundo lugar, no encontraron una correlación significativa entre el índice focal y la STE, lo cual coincide con nuestros resultados.

Esta ausencia de correlación entre la infiltración linfocítica y la tasa de flujo salival podría significar, tal y como señalan los propios autores, que el deterioro en la función glandular puede acontecer por mecanismos no inflamatorios, sino más bien degenerativos como la atrofia y fibrosis observada en las muestras histológicas de algunos pacientes con índices focales muy bajos y ausencia severa de secreción salival.

En esta misma línea, en 2011 Bookman y cols. (506) analizaron la relación entre el índice focal y las mediciones de saliva total en reposo y estimulada en pacientes con SS y con síndrome seco, con el objetivo de valorar que medición de sialometría se correlaciona mejor con el índice focal (506). Sus resultados mostraron que existía una correlación directa entre el grado de índice focal y las tasas tanto de STE como de STR, aunque señalan que esta asociación era mucho más fuerte con la sialometría estimulada que en reposo.

Pero no analizan solo la infiltración linfocítica de las glándulas salivales (índice focal) sino que valoran también otros parámetros histológicos de afectación crónica de las glándulas como la atrofia y la fibrosis glandular. Lo cual les permitió observar que la sialometría estimulada también se encuentra más fuertemente asociada a la degradación tisular de las glándulas que la sialometría en reposo.

Una diferencia importante que debemos destacar entre el estudio de Bookman y cols. y el nuestro es que mientras que nosotros analizamos la relación de dependencia entre variables cualitativas de sialometría e histología alterada o no, ellos lo hacen de forma cuantitativa lo cual podría justificar que a diferencia de nosotros, ellos si hayan encontrado una relación de dependencia entre estas variables.

Otro estudio en el que se analiza la correlación entre los hallazgos histopatológicos del SS con otras variables como la sialometría es el publicado en 2008 por Stewart y cols. (604). Estos autores compararon el grado de concordancia en la interpretación de los resultados de las biopsias glandulares de 37 pacientes con SS entre 5 anatomo-patólogos, y su correlación con otras variables propias de esta enfermedad. A diferencia de nuestro estudio, estos autores analizan la correlación entre el índice focal y la sialometría en reposo, de forma que para tres anatomo-patólogos no existía correlación mientras que para dos de ellos sí. Esto hace concluir a los autores que las discrepancias encontradas en los estudios sobre la correlación entre las biopsias y el resto de variables clínicas propias del SS puede estar influenciada por la variabilidad en la interpretación de

los resultados anatómo-patológicos. Por ello, insisten en la necesidad de homogeneizar los criterios para la interpretación de las muestras biopsiadas.

Rosas y cols. en 2003 publicaron un estudio muy interesante en el que seleccionaron a 60 pacientes con síndrome de Sjögren primario a los que les realizaron una sialometría basal en reposo (507), estableciéndose un grupo de pacientes con STR normal y otro de individuos con STR disminuida. A aquellos pacientes con sialometría disminuida les realizaron posteriormente sialometrías estimuladas bien con gotas de pilocarpina o bien con tabletas de Anetholetrione, creándose de nuevo dos grupos, aquellos con STE normal y los que presentaban una sialometría estimulada disminuida. A partir de aquí, hacían algo muy parecido a nuestro estudio, comprobaron si alguna variable característica de la enfermedad se daba de forma significativa con más frecuencia en alguno de los grupos.

Pues bien, con respecto a la sialometría total en reposo, solo encontraron asociación con patrones de escintigrafía III o IV, tal y como podemos ver en la tabla 82. Sin embargo, en el caso de la sialometría estimulada, sí demostraron que los pacientes con STE disminuida eran pacientes que tenían una duración más larga de la enfermedad, una mayor prevalencia de positividad para anti-SSA y anti-SSB, mayor prevalencia de biopsias compatibles con SS y mayor frecuencia de presentación de patrones de escintigrafía III o IV.

De nuevo encontramos un artículo que nos indica que la sialometría total estimulada podría ser un parámetro más eficaz a la hora de asociar la función glandular con otras variables. No obstante, debemos señalar que estos autores utilizan un criterio de sialometría estimulada disminuida, diferente al nuestro, ya que para ellos una STE se considera anómala cuando es inferior a 0,1 ml/min. Es decir, están calificando como pacientes con STE alterada a los sujetos con una función glandular estimulada muy deteriorada, lo cual podría suponer que se estén incluyendo en este grupo a sujetos con características de enfermedad avanzada y por tanto con estas variables asociadas, lo cual puede justificar las diferencias con nuestros resultados.

La gran cohorte coreana publicada en 2019 por Park y cols, sobre 355 pacientes con SSp, centra sus esfuerzos en comprobar si los pacientes con presencia en suero de anticuerpos anti-SSA manifiestan unas características diferentes a las del resto de pacientes con SS (545). Para ello forma dos grupos de pacientes, un grupo que incluye los 326 sujetos que presentaron en sus analíticas anti-SSA+ y el otro grupo con los 29 individuos con anti-SSA-, y analizan si existen diferencias significativas entre los dos grupos en su relación con el resto de variables características del SS recogidas a los pacientes de este estudio. De todas estas variables, a nosotros nos interesa la sialometría, aunque en este grupo se determinó en forma de STR tanto de forma cuantitativa (ml/min) como de forma cualitativa (disminuida/ no disminuida). De acuerdo con estos autores, los pacientes con positividad para Anti-SSA presentan con más frecuencia sialometría alterada que los sujetos con Anti-SSA negativo. Aunque la diferencia entre grupos si que es estadísticamente significativa, estos autores señalan que parece que la positividad para anti-SSA no se corresponde con una mayor afectación glandular, ya que no se aprecian diferencias significativas con respecto a otras variables que analizan la función glandular como el índice focal, los test objetivos de función lagrimal o la propia sialometría cuando es valorada de forma cuantitativa. Por tanto, tanto nuestros resultados como los suyos indican que la presencia en suero de anticuerpos característicos del SS como es el anti-SSA no se relaciona con un deterioro en la función glandular.

Autor (año)	Nº pacientes	Relación de dependencia	P valor
Jonsson y cols. (1993)	39	STE → Índice focal	
Rosas y cols. (2003)	60	STR → Años evolución enfermedad STR → Xerostomía STR → Xeroftalmia STR → Enfermedades extraglandulares STR → ANA + STR → anti-SSA + STR → anti-SSB + STR → FR + STR → Test Schirmer alterado STR → Escintigrafía patrón III o IV STR → Biopsia compatible	0,01
		STE → Años evolución enfermedad STE → Xerostomía STE → Xeroftalmia STE → Enfermedades extraglandulares STE → ANA + STE → anti-SSA + STE → anti-SSB + STE → FR + STE → Test Schirmer alterado STE → Escintigrafía patrón III o IV STE → Biopsia compatible	0,03
			0,038
			0,038
			<0,001
			<0,001
Stewart y cols. (2008)	37	STR → Índice focal	-
Bookman y cols. (2011)	265	STR → índice focal STR → grado atrofia STR → grado fibrosis STE → índice focal STE → grado atrofia STE → grado fibrosis	0,031 0,567 0,200 < 0,001 0,122 0,016
Juarez y cols. (2014)	200	Pruebas salivales → Hipretrigliceridemia	0,03
Billings y cols. (2016)	701	STR → Xerostomía STE → Xerostomía	0,16 0,01
Brito-Zerón y cols. (2018)	10.500	Pruebas salivales → ANA+ Pruebas salivales → anti-SSA+ Pruebas salivales → anti-SSB+ Pruebas salivales → FR+ Pruebas salivales → Complemento C3 ↓ Pruebas salivales → Complemento C4 ↓	<0,001 <0,001

Tabla 82: Estudios que analizan la correlación entre alteración en la sialometría y otras variables características del SS.

STE: Saliva total estimulada; STR; Saliva total en reposo; ANA: Anticuerpos antinucleares; FR: Factor reumatoide.

Estos autores destacan una limitación de su estudio que puede ser extrapolable al nuestro, ya que señalan que el tamaño grupal del grupo anti-SSA negativo es muy pequeño comparado con el grupo anti-SSA positivo (29 vs 326). Del mismo modo nuestro grupo con STE no disminuida es considerablemente inferior al grupo con STE alterada (13 vs 90).

Otra variable cuya relación con la hiposialia se ha estudiado es la xerostomía. Así en el estudio de Billings y cols., se seleccionaron 701 sujetos con SSp y estudiaron si la presencia del síntoma subjetivo xerostomía se asocia con alguna de las otras variables estudiadas en los pacientes con SS (605). Con respecto a la asociación xerostomía – sialometría, estos autores evalúan tanto la sialometría en reposo como la estimulada. Mientras que no encontraron ninguna relación de dependencia entre los test de sialometría en reposo y la xerostomía, si que encontraron una correlación entre la presencia de xerostomía y la disminución en la sialometría total estimulada. Sin embargo, debemos señalar que estos autores no especifican las técnicas de realización de los test de sialometría, y además establecen como criterio de hiposialia una tasa de sialometría total estimulada <0,5 ml/min, lo cual puede justificar las diferencias con nuestros resultados.

Los autores de este estudio señalan que los cambios cualitativos en la saliva pueden ser más informativos que el flujo salival cuantitativo. Ya que la saliva es un medio complejo que tiene muchas funciones y muchos componentes con diferentes características físicas que no pueden capturarse solo con mediciones de flujo.

Juarez y cols. en su estudio sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con SS analizaron si los pacientes con SS e hipertrigliceridemia presentaban anomalías en alguna variable propia del SS con más frecuencia que los pacientes con SS sin niveles elevados de triglicéridos (523). Pues bien, las únicas dos variables que hallaron que se daban más fácilmente en pacientes con hipertrigliceridemia fueron los ANA+ y las alteraciones en los test salivales. No obstante los propios autores señalan que esta asociación debería ratificarse en otros estudios.

En nuestro estudio no encontramos ninguna relación entre variables propias de la dislipemia y la sialometría, a diferencia de Juarez y cols. (523) , sin embargo debemos indicar que estos autores no especifican los test salivales que se hicieron a los pacientes, por lo tanto no podemos comparar fehacientemente estos resultados con los nuestros.

Sobre la mayor cohorte de pacientes con SSp publicada actualmente, la Big Data Project dirigida por Brito Zerón y cols. (532), se analizaron diferentes perfiles de pacientes con SS en función de su positividad para algunos biomarcadores como, ANA, anti-SSA, anti-SSB, FR o la presencia de niveles bajos de C3 y C4. Y para ello estudiaron la correlación entre los pacientes que presentan estas variables positivas con el resto de variables características del SS.

Si nos centramos en las posibles correlaciones entre la alteración en la sialometría y el resto de variables, debemos señalar que este grupo valora la función glandular salival a través del término: “test diagnósticos orales alterados”, incluyendo en este concepto tanto alteraciones en la STR, como en la sialografía parotídea o en la escintigrafía salivar, pero en ningún caso la sialometría estimulada. Y esto lo debemos tener en cuenta a la hora de comparar sus resultados con los nuestros.

De acuerdo con estos autores, no se encontró ninguna relación de dependencia entre las alteraciones de test salivales y la positividad para ANA, Anti-SSA, o hipocomplementemia C3 o C4. Sin embargo, los pacientes con positividad para SSB si que presentaron con mayor frecuencia alteración en algún test salival que aquellos pacientes con anti-SSB negativo (81% contra 76%). Del mismo modo, se observó que los pacientes con positividad para FR mostraban con mayor

frecuencia alteración en algún test diagnóstico oral (82%) que los pacientes con FR negativo (76%).

En definitiva, lo que vemos en la escasa literatura publicada que analiza esta correlación entre hiposialia y otras características propias del SS, son resultados muy dispares.

Esta variabilidad se debe fundamentalmente a dos motivos.

En primer lugar, a la variedad de pruebas y test que se han descrito para valorar la función de las glándulas salivales. Así, algunos estudios optan por monitorizarlo mediante sialometría en reposo, otros la estimulada, y dentro de cada una de estas opciones pueden elegir entre sialometría total, parotídea, submandibular, etc. Otros estudios analizan la funcionalidad glandular mediante el uso de pruebas de imagen como la sialografía, escintigrafía o la ultrasonografía de glándulas salivales mayores.

Y en segundo lugar, tanto a la falta de homogeneidad en los protocolos de desarrollo de los test salivales como a la diferencia entre criterios usados por los autores para definir los límites a partir de los cuales consideran alteradas estas pruebas salivales.

Algunos autores si han encontrado relación de dependencia entre la alteración en la función de las glándulas salivales y variables como la histología glandular, la positividad para algunos marcadores de autoinmunidad, la xerostomía o la hipertrigliceridemia. En línea con estos autores, hemos visto que entre nuestro grupo de sujetos con SS, los pacientes con sialometría disminuida si que mostraban con más frecuencia que aquellos individuos con sialometrías no alteradas, alteración en algunas variables como la presencia de focos linfocitarios en las biopsias glandulares, o en marcadores de laboratorio que señalan una mayor actividad autoinmune. No obstante, ya hemos señalado que estas diferencias no son estadísticamente significativas, por lo tanto no podemos decir que hayamos encontrado asociación entre la hiposialia y otras variables características de la enfermedad, tal y como habían señalado estos autores.

Hemos visto que la disminución en la producción de saliva puede estar más relacionado con la degeneración atrófica crónica de las glándulas que con el grado de infiltración linfocitaria de las mismas o con el nivel de actividad del sistema autoinmune. Es decir, que los marcadores que señalan actividad inmunológica como pueden ser el grado de infiltración inflamatoria de las glándulas salivales, o la presencia en suero de autoanticuerpos propios del SS no influyan en la capacidad de las glándulas salivales para funcionar actualmente. Es probable, que si ese paciente continúa con actividad inflamatoria mantenida en el tiempo, esta actividad linfocitaria acabe convirtiéndose en degeneración atrófica glandular que posteriormente se traduzca en disminución de la función glandular salival.

Por tanto, podría ser interesante estudiar la relación entre la actividad autoinmune tanto a nivel sistémico como glandular y la evolución en el tiempo de la función de las glándulas salivales. En este sentido nuestro estudio tiene la debilidad de que no hemos registrado la duración de la enfermedad para cada paciente, lo cual nos habría ayudado a valorar si aquellos pacientes con más años de evolución de la enfermedad presentan una función glandular más deteriorada.

Tampoco debemos olvidar que, entre otras cosas, estamos queriendo correlacionar la alteración en la cantidad de saliva estimulada con cambios en glándulas salivares menores, cuando realmente sabemos que estas glándulas tienen escasa implicación en la producción de este tipo de saliva (606) (Tabla 83)

Glándula Salival	Sueño	Saliva total reposo	Saliva total estimulada (mecánicamente)	Saliva total estimulada (químicamente)
Parótida	0%	21%	58%	45%
Submaxilar	72%	70%	33%	45%
Sublingual	14%	2%	2%	2%
Menores	14%	7%	7%	8%

Tabla 83: Proporción de la cantidad de saliva producido por cada tipo de glándula salival en función del estado del sujeto.

También, debemos volver a mencionar el hecho que supone para nuestro estudio, la gran diferencia de tamaño muestral entre el grupo de sujetos con sialometría alterada, y el pequeño grupo de pacientes sin disminución en su sialometría estimulada. Lo cual, por un lado marca la importante asociación que existe entre este test salival y el Síndrome de Sjögren, pero por otro lado puede representar un factor de confusión a la hora de analizar la correlación entre esta STE y el resto de variables.

Por lo tanto, consideramos que es muy importante realizar más estudios sobre pacientes con SS en los que se evalúe el papel de la sialometría total estimulada, así como sus posibles asociaciones con otras características propias de la enfermedad, teniendo en cuenta que este test debe llevarse a cabo siempre bajo unas condiciones estandarizadas y homogéneas para todos los sujetos.

Por último, a pesar de que nuestro grupo de pacientes con SS incluye sujetos independientemente de si padecían o no otras enfermedades autoinmunes concomitantes, hemos querido analizar si existen diferencias significativas en alguna de las variables estudiadas entre los 76 pacientes con SS exclusivo (SS primario) y los pacientes 27 diagnosticados de alguna otra patología autoinmune (SS secundario).

Tal y como muestran nuestros resultados, las únicas variables que han mostrado un comportamiento estadísticamente significativo diferente entre ambos grupos han sido, el hemograma, la positividad para anti-SSA y el factor reumatoide, de forma que los pacientes con otras enfermedades autoinmunes asociadas a su SS mostraban con más frecuencia alteración en estos tres marcadores que los sujetos con SS exclusivo.

La mayor frecuencia de alteraciones en el hemograma y de pacientes con FR elevado entre el grupo de pacientes con SS secundario podemos entenderlo puesto que son pacientes cuyas patologías autoinmunes asociadas pueden justificar estas alteraciones en los recuentos celulares o en marcadores de autoinmunidad.

Puede resultar más llamativo el hecho de que el autoanticuerpo por excelencia más característico del Síndrome de Sjögren, el anti-SSA, se de con más frecuencia entre los pacientes con SSs que con SS exclusivo, sin embargo sabemos que este autoanticuerpo también aparece en otras

enfermedades autoinmunes, por lo tanto es lógico que pueda hallarse con más frecuencia entre los pacientes que a parte de su SS presentan otra patología autoinmune.

En la literatura, hay pocos ensayos clínicos que hayan analizado a pacientes con SS secundario (Tabla 84). Entre ellos destacamos en primer lugar el estudio publicado en 2013 por He y cols. (193), en el cual seleccionaron 187 pacientes con SSp, 74 sujetos con SS asociado a artritis reumatoide (SSs) y 435 individuos con artritis reumatoide exclusiva con el objetivo de valorar si existen diferencias entre los 3 grupos de pacientes con respecto a determinadas características clínicas y de laboratorio. Con respecto a la comparativa que nos interesa a nosotros, es decir entre pacientes con SSp y SSs, estos autores, al igual que se ha visto en nuestros resultados, no vieron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a las variables, xerostomía, xeroftalmia, positividad ANA, anti-SSB, elevación en las IgA, IgM, IgG. También coinciden con nuestros resultados al detectar de forma significativa una mayor cantidad de pacientes con niveles altos de FR y con alteraciones propias del hemograma como la anemia entre los pacientes con SS asociado a la AR que en los sujetos con SS exclusivo. Sin embargo, a diferencia de lo visto entre nuestros sujetos en los que la presencia de anticuerpos anti-SSA era más frecuente entre los sujetos con SS secundario, estos autores hallaron un incremento en la cantidad de pacientes con positividad para anti-SSA entre los pacientes con SS primario. Por otro lado, con respecto al sexo, en este estudio observaron una cantidad significativamente mayor de mujeres entre los pacientes con SSp que con SSs, diferencia no hallada en nuestra investigación.

En segundo lugar, Manoussakis y cols. (550) publicaron un estudio similar en el que distinguían un grupo de pacientes con SSp y otro con SS asociado a lupus eritematoso sistémico. Tal y como podemos ver en la tabla 84, estos autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con SSp y SSs para la gran mayoría de variables analizadas, ni siquiera para las tres variables para las que si encontramos diferencias en nuestro estudio (anti-SSA, FR, hemograma). Las únicas diferencias las encontraron en marcadores de autoinmunidad característicos de lupus como los anticuerpos anti-dsDNA y anti-RNP, que lógicamente se dieron con más frecuencia entre los pacientes con SS asociado a LES.

En cambio, Szanto y cols. (607), en su estudio en el que compararon del mismo modo las variables entre un grupo de pacientes con SSp y otro con SS asociado a LES, si que encontraron que los pacientes con SS secundario mostraban con mayor frecuencia positividad para anti-SSA (igual que nuestro estudio), anti-SSB, ANA, anti-dsDNA, y alteraciones propias del hemograma como anemia, leucopenia y linfopenia. En cambio con respecto al FR, hallaron que aparecían sus valores elevados con más frecuencia entre los pacientes con SSp que con SSs, al contrario que lo observado en nuestros resultados.

Por su parte, Salliot y cols. (608) elaboraron un estudio con la misma sistemática pero comparando esta vez entre un grupo de pacientes con SS primario y otro con SS asociado a esclerosis sistémica. Como podemos observar en la tabla 84, estos autores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las características analizadas.

Autor (año)	Nº pacientes SSp	Nº pacientes SSs	Característica analizada	P valor
Manoussakis y cols. (2004)	86	26	Xeroftalmia Xerostomía Test Schirmer + Biopsia compatible SS Anemia Trombocitopenia Leucopenia Linfopenia Anti-SSA+ Anti-SSB+ Anti-Sm+ Anti-RNP+ Anti-dsDNA+ FR(↑)	0,547 0,118 0,115 0,205 0,055 0,104 0,790 0,222 0,291 0,192 0,056 0,013 <0,001 0,999
Salliot y cols. (2006)	202	27	Sexo Xerostomía Xeroftalmia Biopsia compatible SS Anti-SSA+ FR(↑) Hipocomplementemia C4 Anticentrómero+ Anti-Sc170+	1,000 0,16 0,83 0,54 1,000 0,32 1,000 0,09 0,66
Szanto y cols. (2006)	50	56	FR(↑) Anti-SSA+ Anti-SSB+ ANA+ Anti-dsDNA+ Anemia Leucopenia Linfopenia Trombocitopenia	<0,01 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01 <0,01 0,022 <0,01 0,254
Hernández-Molina y cols. (2010)	50	65	Sexo Xeroftalmia Xerostomía Test Schirmer + STR <0,1 ml/min Anti-SSA+ Anti-SSB+	0,43 0,23 0,02 0,20 0,10 <0,001 0,01
Amador-Patarroyo y cols. (2012)	276	134	ANA + Dislipemia Anemia	0,018 0,039 0,007
He. Y cols (2013)	187	74	Sexo Xerostomía Xeroftalmia FR (↑) ANA + Anti-SSA + Anti-SSB + IgA(↑) IgG(↑) IgM(↑) Anemia	0,041 0,189 0,415 <0,001 0,818 0,039 0,065 0,143 0,271 0,671 0,004

Tabla 84: Estudios que comparan variables entre SS primario y SS secundario

SSp: Síndrome de Sjögren primario; SSs: Síndrome de Sjögren secundario; FR: Factor reumatoide; ANA: Anticuerpos antinucleares; STR: Saliva total en reposos; Ig: Inmunoglobulina.

Un estudio que puede resultar más interesante incluso que los anteriores es el publicado por Hernández-Molina y cols. (609) ya que comparan un grupo de 50 sujetos con SSp con otro grupo de 65 pacientes con SS secundario, el cual incluye pacientes con AR, LES o esclerodermia, y por tanto, al igual que nuestro estudio, nos va a permitir comprobar de forma más fehaciente si existen diferencias en las características entre los pacientes con SS exclusivo y los que presentan SS secundario independientemente del tipo de enfermedad autoinmune asociada al SS. De acuerdo con los resultados de este estudio, solo se vieron diferencias significativas entre los dos grupos en lo que respecta a la xerostomía y la presencia en suero de anticuerpos anti-SSA y anti-SSB, de forma que estas alteraciones eran más frecuentes entre sujetos con SS primario que secundario. De nuevo, llama la atención que en nuestro estudio la positividad para anti-SSA se diera con más frecuencia entre los pacientes con SS secundario.

Si bien es cierto que debemos remarcar dos limitaciones que señalan estos autores con respecto a su propio estudio. La primera es que piensan que las diferencias en estas variables entre los grupos pueden estar condicionadas por la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Es decir, según estos autores, el diagnóstico de SS en pacientes sin otras enfermedades autoinmunes puede tener lugar de forma más tardía, y por tanto en un estadio de enfermedad más avanzado, que los pacientes que ya tienen alguna conectivopatía y se les diagnostica de forma secundaria el SS, que son pacientes mucho más monitorizados a los cuales el diagnóstico del SS puede establecerse en etapas más precoces de la enfermedad. El segundo sesgo que señalan es el que pueden provocar los fármacos inmunosupresores y/o antinflamatorios a los que están sometidos con más frecuencia los pacientes con múltiples enfermedades autoinmunes asociadas, lo cual puede modificar los resultados en las variables del grupo de pacientes con SS secundario.

Otro estudio publicado que analiza las diferencias entre un grupo de 276 sujetos con SSp y 134 con SS asociado a una gran variedad de enfermedades autoinmunes, es el de Amador-Patarroyo y cols.(17) De las variables analizadas en nuestro estudio, estos autores solo valoraron la positividad ANA, la dislipemia y la anemia, y mostraron que los pacientes con SS secundario presentaban con mayor frecuencia que los pacientes con SSp, alteradas las tres variables.

Lo que podemos extrapolar de los resultados de todos estos estudios junto con los nuestros es, en primer lugar que no existen diferencias significativas entre los pacientes con SS exclusivo y SS asociado a otra enfermedad autoinmune en lo que respecta a las características clínicas de los pacientes, es decir; edad, sexo, sintomatología de sequedad oral u ocular, estudio cuantitativo de la sequedad ocular u oral, o histopatología glandular. Por tanto, las únicas diferencias que encontramos son las referidas a alteraciones de laboratorio. En lo que respecta a estas alteraciones, los resultados de los diferentes estudios son considerablemente dispares. Parece que hay cierta concordancia en que los pacientes con SS asociado a otras enfermedades autoinmunes presentan con más frecuencia alteraciones propias del hemograma, pero con respecto a los marcadores de autoinmunidad los resultados varían completamente de unos estudios a otros. Esta discrepancia entre estudios, es indicativo de la complejidad que conlleva el análisis de las características propias de los pacientes con asociación de múltiples patologías autoinmunes.

Por tanto, podemos concluir de acuerdo con estos resultados, que actualmente parece no existir un perfil que permita diferenciar a los pacientes con SS exclusivo de aquellos que padecen otras enfermedades autoinmunes, lo cual refuerza la idea que apoyan algunos autores acerca de abandonar las distinciones entre SS primario o secundario

CONCLUSIONES

- 1- Tras analizar las características clínicas y de laboratorio en una cohorte de 103 pacientes diagnosticados de Síndrome de Sjögren (SS), tanto primario como secundario, hallamos que había un notable predominio de mujeres 16/1 con edades alrededor de los 62 años. Un 75% de los casos eran síndromes de Sjögren primarios y menos de un tercio de los pacientes presentaban asociada otra enfermedad autoinmune.
- 2- En un 67% existían alteraciones objetivas en la secreción lagrimal a través del test de Schirmer, mientras que la positividad de los hallazgos histológicos en las glándulas salivales menores, compatibles con síndrome de Sjögren, eran cercanos al 90%.
- 3- En referencia a los marcadores de laboratorio de autoinmunidad, la presencia de ANAs se objetivó en más del 85% de los pacientes, siendo el ENA más frecuente anti-SSA, hallándose en 3 de cada 4 individuos.
- 4- En nuestro grupo de 103 sujetos con SS el test para medir el flujo salival que se encontró más alterado fue la sialometría total estimulada, puesto que un 87,4% de los sujetos presentaron hiposialia, dato más elevado que el obtenido cuando utilizamos como test la sialometría en reposo.
- 5- No hemos observado relaciones destacables entre las alteraciones en la sialometría estimulada y el resto de características clínicas e histológicas propias del SS; si bien en el grupo de pacientes con mayor hiposialia hallamos una mayor frecuencia de signos histológicos compatibles con SS, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística.
- 6- No hemos podido constatar una asociación estadísticamente significativa entre la sialometría estimulada y los marcadores de autoinmunidad. Sin embargo, en aquellos pacientes con mayor grado de hiposialia se constataron mayores alteraciones en los siguientes marcadores: Anti-dsDNA, ENA-SM, ENA-RNP, ENA SSA-Ro52, ENA SSB, ENA SCL70, Centrómero, IgG, IgM, FR, Complemento C3 y Complemento C4; pero sin llegar a alcanzar la significación estadística.
- 7- Al comparar los casos catalogados como Síndrome de Sjögren primario con aquellos en los que se etiquetaron como de Síndrome de Sjögren secundario no constatamos diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas de ambos grupos. Con respecto a los marcadores de laboratorio, si que encontramos diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos para anti-SSA y factor reumatoide, de forma que estos marcadores se encontraban alterados con más frecuencia entre los sujetos con Síndrome de Sjögren asociado a otras enfermedades autoinmunes que en los pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagán Sebastián JV. Medicina y patología bucal [Internet]. Medicina Oral; 2013.
2. Theander E, Jacobsson LTH. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:935–47, viii–ix.
3. Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res*. 2008;87:308–18.
4. Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1103–9.
5. Setty YN, Pittman CB, Mahale AS, Greidinger EL, Hoffman RW. Sicca symptoms and anti-SSA/Ro antibodies are common in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2002;29:487–9.
6. de Seze J, Devos D, Castelnovo G, Labauge P, Dubucquoi S, Stojkovic T, et al. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;57:1359–63.
7. Orphanet [Internet].
8. González S, Sung H, Sepúlveda D, González MJ, Molina C. Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2014;20:153–61.
9. Reksten TR, Jonsson M V. Sjögren's Syndrome: An Update on Epidemiology and Current Insights on Pathophysiology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26:1–12.
10. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58:15–25.
11. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1983–9.
12. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1612–6.
13. Narváez J, Sánchez-Fernández SÁ, Seoane-Mato D, Díaz-González F, Bustabad S. Prevalence of Sjögren's syndrome in the general adult population in Spain: estimating the proportion of undiagnosed cases. *Sci Rep*. 2020;10.
14. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying sjögren syndrome. *Cornea*. 2009;28:493–7.
15. Alani H, Henty JR, Thompson NL, Jury E, Ciurtin C. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018;47:141–54.
16. Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Arcos-Burgos M, Sarmiento-Monroy JC. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:457–72.
17. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodríguez-Rodríguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J*

- Autoimmun. 2012;39:199–205.
18. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, Luo S-F, Yu K-H, et al. Familial Risk of Sjögren's Syndrome and Co-aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families: A Nationwide Population Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67:1904–12.
 19. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol*. 2017;36:2225–36.
 20. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. 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.
 21. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet (London, England)*. 2005;366:321–31.
 22. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari P V, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:187–91.
 23. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:593–9.
 24. Weng M-Y, Huang Y-T, Liu M-F, Lu T-H. Incidence and mortality of treated primary Sjogren's syndrome in Taiwan: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38:706–8.
 25. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya J-M. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev*. 2012;11:281–7.
 26. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nat Genet*. 2013;45:1284–92.
 27. Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, Xu J, Wu Z, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet*. 2013;45:1361–5.
 28. Taylor KE, Wong Q, Levine DM, McHugh C, Laurie C, Doherty K, et al. Genome-Wide Association Analysis Reveals Genetic Heterogeneity of Sjögren's Syndrome According to Ancestry. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2017;69:1294–305.
 29. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:544–56.
 30. Young HA, Bream JH. IFN-gamma: recent advances in understanding regulation of expression, biological functions, and clinical applications. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007;316:97–117.
 31. Båve U, Nordmark G, Lövgren T, Rönnelid J, Cajander S, Eloranta M-L, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1185–95.
 32. Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:529–37.
 33. Risselada AP, Looije MF, Kruize AA, Bijlsma JWJ, van Roon JAG. The role of ectopic

- germinal centers in the immunopathology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42:368–76.
34. Bombardieri M, Lewis M, Pitzalis C. Ectopic lymphoid neogenesis in rheumatic autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:141–54.
 35. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1363–8.
 36. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers J-O, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013;12:416–20.
 37. Nocturne G, Seror R, Fogel O, Belkhir R, Boudaoud S, Saraux A, et al. CXCL13 and CCL11 Serum Levels and Lymphoma and Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015;67:3226–33.
 38. Barone F, Bombardieri M, Rosado MM, Morgan PR, Challacombe SJ, De Vita S, et al. CXCL13, CCL21, and CXCL12 expression in salivary glands of patients with Sjogren's syndrome and MALT lymphoma: association with reactive and malignant areas of lymphoid organization. *J Immunol.* 2008;180:5130–40.
 39. Corneth OBJ, Verstappen GMP, Paulissen SMJ, de Bruijn MJW, Rip J, Lukkes M, et al. Enhanced Bruton's Tyrosine Kinase Activity in Peripheral Blood B Lymphocytes From Patients With Autoimmune Disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2017;69:1313–24.
 40. Verstappen GM, Meiners PM, Corneth OBJ, Visser A, Arends S, Abdulahad WH, et al. Attenuation of Follicular Helper T Cell-Dependent B Cell Hyperactivity by Abatacept Treatment in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2017;69:1850–61.
 41. Retamozo S, Flores-Chavez A, Consuegra-Fernández M, Lozano F, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Cytokines as therapeutic targets in primary Sjögren syndrome. *Pharmacol Ther.* 2018;184:81–97.
 42. Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, Stewart C, Peck AB. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum.* 2008;58:734–43.
 43. Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S. Identification of IL-18 and Th17 cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, and amplification of IL-17-mediated secretion of inflammatory cytokines from salivary gland cells by IL-18. *J Immunol.* 2008;181:2898–906.
 44. Liu R, Gao C, Chen H, Li Y, Jin Y, Qi H. Analysis of Th17-associated cytokines and clinical correlations in patients with dry eye disease. Tseng S, editor. *PLoS One.* 2017;12:e0173301.
 45. Kang EH, Lee YJ, Hyon JY, Yun PY, Song YW. Salivary cytokine profiles in primary Sjögren's syndrome differ from those in non-Sjögren sicca in terms of TNF- α levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clin Exp Rheumatol.* 29:970–6.
 46. Lin X, Rui K, Deng J, Tian J, Wang X, Wang S, et al. Th17 cells play a critical role in the development of experimental Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1302–10.

47. Voigt A, Esfandiary L, Wanchoo A, Glenton P, Donate A, Craft WF, et al. Sexual dimorphic function of IL-17 in salivary gland dysfunction of the C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 model of Sjögren's syndrome. *Sci Rep.* 2016;6:38717.
48. Abusleme L, Moutsopoulos NM. IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis.* 2017;23:854–65.
49. Verstappen GM, Corneth OBJ, Bootsma H, Kroese FGM. Th17 cells in primary Sjögren's syndrome: Pathogenicity and plasticity. *J Autoimmun.* 2018;87:16–25.
50. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011;34:149–62.
51. Pérez P, Kwon Y-J, Alliende C, Leyton L, Aguilera S, Molina C, et al. Increased acinar damage of salivary glands of patients with Sjögren's syndrome is paralleled by simultaneous imbalance of matrix metalloproteinase 3/tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and matrix metalloproteinase 9/tissue inhibitor of metalloproteinases 1 ratios. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2751–60.
52. Barone F, Nayar S, Campos J, Cloake T, Withers DR, Toellner K-M, et al. IL-22 regulates lymphoid chemokine production and assembly of tertiary lymphoid organs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:11024–9.
53. Mitsdoerffer M, Lee Y, Jäger A, Kim H-J, Korn T, Kolls JK, et al. Proinflammatory T helper type 17 cells are effective B-cell helpers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:14292–7.
54. Subbarayal B, Chauhan SK, Di Zazzo A, Dana R. IL-17 Augments B Cell Activation in Ocular Surface Autoimmunity. *J Immunol.* 2016;197:3464–70.
55. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, Scherer HU, Culemann S, Harre U, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2017;18:104–13.
56. Peters A, Pitcher LA, Sullivan JM, Mitsdoerffer M, Acton SE, Franz B, et al. Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation. *Immunity.* 2011;35:986–96.
57. Hsu H-C, Yang P, Wang J, Wu Q, Myers R, Chen J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol.* 2008;9:166–75.
58. Rangel-Moreno J, Carragher DM, de la Luz Garcia-Hernandez M, Hwang JY, Kusser K, Hartson L, et al. The development of inducible bronchus-associated lymphoid tissue depends on IL-17. *Nat Immunol.* 2011;12:639–46.
59. Bikker A, van Woerkom JM, Kruize AA, Wenting-van Wijk M, de Jager W, Bijlsma JWJ, et al. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome correlates with increased inflammation. *Arthritis Rheum.* 2010;62:969–77.
60. Sisto M, Lorusso L, Lisi S. TLR2 signals via NF- κ B to drive IL-15 production in salivary gland epithelial cells derived from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Med.* 2017;17:341–50.
61. Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, Alzabin S, Lockstone H, Sahgal N, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat Immunol.*

- 2011;12:231–8.
62. Chen Y, Chauhan SK, Tan X, Dana R. Interleukin-7 and -15 maintain pathogenic memory Th17 cells in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2017;77:96–103.
 63. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity.* 2015;43:1040–51.
 64. Blokland SLM, Hillen MR, Kruize AA, Meller S, Homey B, Smithson GM, et al. Increased CCL25 and T Helper Cells Expressing CCR9 in the Salivary Glands of Patients With Primary Sjögren’s Syndrome: Potential New Axis in Lymphoid Neogenesis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:2038–51.
 65. Verstappen GM, Kroese FGM, Meiners PM, Corneth OB, Huitema MG, Haacke EA, et al. B Cell Depletion Therapy Normalizes Circulating Follicular Th Cells in Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol.* 2017;44:49–58.
 66. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren’s syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren’s syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1103–9.
 67. Bikker A, Moret FM, Kruize AA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, van Roon JAG. IL-7 drives Th1 and Th17 cytokine production in patients with primary SS despite an increase in CD4 T cells lacking the IL-7R α . *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:996–1005.
 68. Reksten TR, Jonsson M V, Szyszko EA, Brun JG, Jonsson R, Brokstad KA. Cytokine and autoantibody profiling related to histopathological features in primary Sjogren’s syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1102–6.
 69. Geng J, Yu S, Zhao H, Sun X, Li X, Wang P, et al. The transcriptional coactivator TAZ regulates reciprocal differentiation of TH17 cells and Treg cells. *Nat Immunol.* 2017;18:800–12.
 70. Ellis JS, Wan X, Braley-Mullen H. Transient depletion of CD4+ CD25+ regulatory T cells results in multiple autoimmune diseases in wild-type and B-cell-deficient NOD mice. *Immunology.* 2013;139:179–86.
 71. Crawford SE, Stellmach V, Murphy-Ullrich JE, Ribeiro SM, Lawler J, Hynes RO, et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta1 in vivo. *Cell.* 1998;93:1159–70.
 72. Turpie B, Yoshimura T, Gulati A, Rios JD, Dartt DA, Masli S. Sjögren’s syndrome-like ocular surface disease in thrombospondin-1 deficient mice. *Am J Pathol.* 2009;175:1136–47.
 73. Contreras Ruiz L, Mir FA, Turpie B, Masli S. Thrombospondin-derived peptide attenuates Sjögren’s syndrome-associated ocular surface inflammation in mice. *Clin Exp Immunol.* 2017;188:86–95.
 74. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren’s syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol.* 2009;175:1167–77.
 75. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Foxp3+ T-Regulatory Cells in Sjögren’s Syndrome. *Am J Pathol.* 2008;173:1389–96.
 76. Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan ICM. Follicular Helper T Cells. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:335–68.

77. Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, Ciurtin C. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1548–55.
78. Kwok S-K, Lee J, Yu D, Kang KY, Cho M-L, Kim H-R, et al. A pathogenetic role for IL-21 in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:368–74.
79. Yang X, Yang J, Chu Y, Xue Y, Xuan D, Zheng S, et al. T follicular helper cells and regulatory B cells dynamics in systemic lupus erythematosus. Rieux-Laucat F, editor. *PLoS One*. 2014;9:e88441.
80. Szabó K, Papp G, Szántó A, Tarr T, Zeher M. A comprehensive investigation on the distribution of circulating follicular T helper cells and B cell subsets in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2016;183:76–89.
81. Kang KY, Kim H-O, Kwok S-K, Ju JH, Park K-S, Sun D-I, et al. Impact of interleukin-21 in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome: increased serum levels of interleukin-21 and its expression in the labial salivary glands. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R179.
82. Maehara T, Moriyama M, Hayashida J-N, Tanaka A, Shinozaki S, Kubo Y, et al. Selective localization of T helper subsets in labial salivary glands from primary Sjögren's syndrome patients. *Clin Exp Immunol*. 2012;169:89–99.
83. Gong Y-Z, Nititham J, Taylor K, Miceli-Richard C, Sordet C, Wachsmann D, et al. Differentiation of follicular helper T cells by salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2014;51:57–66.
84. Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C, Zintzaras E, Tassios IK, Kogopoulou O, et al. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2002;128:562–8.
85. Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, de Lastic A-L, Rodi M, Spantidea PI, et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018;17:1053–64.
86. Sage PT, Sharpe AH. T follicular regulatory cells. *Immunol Rev*. 2016;271:246–59.
87. Sage PT, Ron-Harel N, Juneja VR, Sen DR, Maleri S, Sungnak W, et al. Suppression by TFR cells leads to durable and selective inhibition of B cell effector function. *Nat Immunol*. 2016;17:1436–46.
88. Fonseca VR, Agua-Doce A, Maceiras AR, Pierson W, Ribeiro F, Romão VC, et al. Human blood Tfr cells are indicators of ongoing humoral activity not fully licensed with suppressive function. *Sci Immunol*. 2017;2:eaan1487.
89. Pontarini E, Lucchesi D, Bombardieri M. Current views on the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:215–21.
90. Gottenberg J-E, Seror R, Miceli-Richard C, Benessiano J, Devauchelle-Pensec V, Dieude P, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. De Re V, editor. *PLoS One*. 2013;8:e59868.
91. Jonsson R, Theander E, Sjöström B, Brokstad K, Henriksson G. Autoantibodies Present Before Symptom Onset in Primary Sjögren Syndrome. *JAMA*. 2013;310:1854.

92. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson G. Prediction of Sjögren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67:2427–36.
93. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:133–45.
94. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLYS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:168–71.
95. Lavie F, Miceli-Richard C, Quillard J, Roux S, Leclerc P, Mariette X. Expression of BAFF (BLYS) in T cells infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Pathol*. 2004;202:496–502.
96. Miceli-Richard C, Criswell LA. Genetic, genomic and epigenetic studies as tools for elucidating disease pathogenesis in primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:437–44.
97. Konsta OD, Thabet Y, Le Dantec C, Brooks WH, Tzioufas AG, Pers J-O, et al. The contribution of epigenetics in Sjögren's Syndrome. *Front Genet*. 2014;5:71.
98. Imgenberg-Kreuz J, Sandling JK, Almlöf JC, Nordlund J, Signér L, Norheim KB, et al. Genome-wide DNA methylation analysis in multiple tissues in primary Sjögren's syndrome reveals regulatory effects at interferon-induced genes. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:2029–36.
99. Miceli-Richard C, Wang-Renault S-F, Boudaoud S, Busato F, Lallemand C, Bethune K, et al. Overlap between differentially methylated DNA regions in blood B lymphocytes and genetic at-risk loci in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:933–40.
100. Altorok N, Coit P, Hughes T, Koelsch KA, Stone DU, Rasmussen A, et al. Genome-wide DNA methylation patterns in naive CD4+ T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014;66:731–9.
101. Lucchesi D, Pitzalis C, Bombardieri M. EBV and other viruses as triggers of tertiary lymphoid structures in primary Sjögren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:445–55.
102. Cole MB, Quach H, Quach D, Baker A, Taylor KE, Barcellos LF, et al. Epigenetic Signatures of Salivary Gland Inflammation in Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016;68:2936–44.
103. Konsta OD, Le Dantec C, Charras A, Cornec D, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG, et al. Defective DNA methylation in salivary gland epithelial acini from patients with Sjögren's syndrome is associated with SSB gene expression, anti-SSB/LA detection, and lymphocyte infiltration. *J Autoimmun*. 2016;68:30–8.
104. Kulkarni V, Uttamani JR, Naqvi AR, Nares S. microRNAs: Emerging players in oral cancers and inflammatory disorders. *Tumour Biol*. 2017;39:1010428317698379.
105. Peng L, Ma W, Yi F, Yang Y-J, Lin W, Chen H, et al. MicroRNA profiling in Chinese patients with primary Sjögren syndrome reveals elevated miRNA-181a in peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol*. 2014;41:2208–13.
106. Shi H, Zheng L, Zhang P, Yu C. miR-146a and miR-155 expression in PBMCs from patients

- with Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2014;43:792–7.
107. Pauley KM, Stewart CM, Gauna AE, Dupre LC, Kuklani R, Chan AL, et al. Altered miR-146a expression in Sjögren's syndrome and its functional role in innate immunity. *Eur J Immunol*. 2011;41:2029–39.
 108. Alevizos I, Alexander S, Turner RJ, Illei GG. MicroRNA expression profiles as biomarkers of minor salivary gland inflammation and dysfunction in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2011;63:535–44.
 109. Esmailzadeh S, Mansoori B, Mohammadi A, Baradaran B. Regulatory roles of micro-RNAs in T cell autoimmunity. *Immunol Invest*. 2017;46:864–79.
 110. Wang-Renault S-F, Boudaoud S, Nocturne G, Roche E, Sigrist N, Daviaud C, et al. Deregulation of microRNA expression in purified T and B lymphocytes from patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:133–40.
 111. Pender MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends Immunol*. 2003;24:584–8.
 112. Borza CM, Hutt-Fletcher LM. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus. *Nat Med*. 2002;8:594–9.
 113. Harley JB, Zoller EE. Editorial: What caused all these troubles, anyway? Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome reevaluated. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014;66:2328–30.
 114. Iwakiri D, Zhou L, Samanta M, Matsumoto M, Ebihara T, Seya T, et al. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from Toll-like receptor 3. *J Exp Med*. 2009;206:2091–9.
 115. Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg J-E, Sellam J, Eid P, Lebon P, et al. Viruses induce high expression of BAFF by salivary gland epithelial cells through TLR- and type-I IFN-dependent and -independent pathways. *Eur J Immunol*. 2008;38:1058–64.
 116. Küppers R. B cells under influence: transformation of B cells by Epstein–Barr virus. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:801–12.
 117. Inoue H, Tsubota K, Ono M, Kizu Y, Mizuno F, Takada K, et al. Possible involvement of EBV-mediated alpha-fodrin cleavage for organ-specific autoantigen in Sjogren's syndrome. *J Immunol*. 2001;166:5801–9.
 118. Croia C, Astorri E, Murray-Brown W, Willis A, Brokstad KA, Sutcliffe N, et al. Implication of Epstein-Barr virus infection in disease-specific autoreactive B cell activation in ectopic lymphoid structures of Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014;66:2545–57.
 119. Johnson EO, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Neuroendocrine manifestations in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:927–49.
 120. Tzioufas AG, Tsonis J, Moutsopoulos HM. Neuroendocrine dysfunction in Sjogren's syndrome. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15:37–45.
 121. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. 1965. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:386–401; discussion 401-3.

122. Feltkamp TE, van Rossum AL. Antibodies to salivary duct cells, and other autoantibodies, in patients with Sjögren's syndrome and other idiopathic autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 1968;3:1–16.
123. Fairfax AJ, Haslam PL, Pavia D, Sheahan NF, Bateman JR, Agnew JE, et al. Pulmonary disorders associated with Sjögren's syndrome. *Q J Med.* 1981;50:279–95.
124. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* 1968;21:656–60.
125. Waterhouse JP, Doniach I. Post-mortem prevalence of focal lymphocytic adenitis of the submandibular salivary gland. *J Pathol Bacteriol.* 1966;91:53–64.
126. Daniels TE, Silverman S, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975;39:875–85.
127. Frost-Larsen K, Isager H, Manthorpe R. Sjögren's syndrome treated with bromhexine: a randomised clinical study. *Br Med J.* 1978;1:1579–81.
128. Moutsopoulos HM, Mann DL, Johnson AH, Chused TM. Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med.* 1979;301:761–3.
129. Manthorpe R, Frost-Larsen K, Isager H, Prause JU. Sjögren's syndrome. A review with emphasis on immunological features. *Allergy.* 1981;36:139–53.
130. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:19–21.
131. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell F V. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986;29:577–85.
132. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* 1993;36:340–7.
133. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554–8.
134. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:475–87.
135. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:9–16.
136. van Nimwegen JF, van Ginkel MS, Arends S, Haacke EA, van der Vegt B, Sillevius Smitt-Kamminga N, et al. Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:818–25.
137. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome

- with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1980–5.
138. Lee J, Koh JH, Kim J-W, Sung Y-K, Lee S-S, Choe JY, et al. Performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome in a Korean cohort. *Rheumatol Int.* 2018;38:1651–60.
139. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010;34:400–7.
140. Manoussakis MN, Boiu S, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou EK, Kavantzias N, Ziakas P, et al. Rates of infiltration by macrophages and dendritic cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome: correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3977–88.
141. Ferro F, Marcucci E, Orlandi M, Baldini C, Bartoloni-Bocci E. One year in review 2017: primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 35:179–91.
142. Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res.* 33:95–106.
143. Radfar L, Kleiner DE, Fox PC, Pillemer SR. Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum.* 2002;47:520–4.
144. Pijpe J, Kalk WWI, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roodenburg JLN, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology.* 2006;46:335–41.
145. Ton E, Kruize AA. How to perform and analyse biopsies in relation to connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:233–55.
146. Tavoni AG, Baldini C, Bencivelli W, Cavazzini L, Covelli M, De Vita S, et al. Minor salivary gland biopsy and Sjögren's syndrome: comparative analysis of biopsies among different Italian rheumatologic centers. *Clin Exp Rheumatol.* 30:929–33.
147. Tong L, Koh V, Thong BY-H. Review of autoantigens in Sjögren's syndrome: an update. *J Inflamm Res.* 2017;10:97–105.
148. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:419–34.
149. Capaldo C, Carvajal Alegria G, Cornec D, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Renaudineau Y. The active immunological profile in patients with primary Sjögren's syndrome is restricted to typically encountered autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 34:722.
150. Baer AN, McAdams DeMarco M, Shiboski SC, Lam MY, Challacombe S, Daniels TE, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1557–61.
151. ANDERSON JR, GRAY KG, BECK JS, BUCHANAN WW, McELHINNEY AJ. Precipitating autoantibodies in the connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 1962;21:360–9.
152. Clark G, Reichlin M, Tomasi TB. Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosis. *J Immunol.* 1969;102:117–22.

153. Alspaugh MA, Tan EM. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 1975;55:1067–73.
154. Tzioufas AG, Tatouli IP, Moutsopoulos HM. Autoantibodies in Sjögren's syndrome: clinical presentation and regulatory mechanisms. *Presse Med.* 2012;41:e451-60.
155. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:839–44.
156. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps M-T, Casanovas A, Sopeña B, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:321–31.
157. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev.* 2009;8:632–7.
158. Menéndez A, Gómez J, Escanlar E, Caminal-Montero L, Mozo L. Clinical associations of anti-SSA/Ro60 and anti-Ro52/TRIM21 antibodies: Diagnostic utility of their separate detection. *Autoimmunity.* 2013;46:32–9.
159. Defendenti C, Atzeni F, Spina MF, Grosso S, Cereda A, Guercilena G, et al. Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2011;10:150–4.
160. Dugar M, Cox S, Limaye V, Gordon TP, Roberts-Thomson PJ. Diagnostic utility of anti-Ro52 detection in systemic autoimmunity. *Postgrad Med J.* 2010;86:79–82.
161. Ghillani P, André C, Toly C, Rouquette AM, Bengoufa D, Nicaise P, et al. Clinical significance of anti-Ro52 (TRIM21) antibodies non-associated with anti-SSA 60kDa antibodies: results of a multicentric study. *Autoimmun Rev.* 2011;10:509–13.
162. Shen L, Suresh L. Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:24–9.
163. Deng C, Hu C, Chen S, Li J, Wen X, Wu Z, et al. Meta-analysis of anti-muscarinic receptor type 3 antibodies for the diagnosis of Sjögren syndrome. Schnell MJ, editor. *PLoS One.* 2015;10:e0116744.
164. Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:151–6.
165. Bacman S, Sterin-Borda L, Camusso JJ, Arana R, Hubscher O, Borda E. Circulating antibodies against rat parotid gland M3 muscarinic receptors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 1996;104:454–9.
166. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, Esch TR, Peck AB, Stewart CA, et al. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igmu null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:7538–43.
167. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1647–54.

168. Humphreys-Beher MG, Brayer J, Yamachika S, Peck AB, Jonsson R. An alternative perspective to the immune response in autoimmune exocrinopathy: induction of functional quiescence rather than destructive autoaggression. *Scand J Immunol.* 1999;49:7–10.
169. Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Matsumoto I. Anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2013;23:841–5.
170. Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Hirota T, Asashima H, Matsumoto I. The role of M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells in Sjögren's syndrome: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;51:44–50.
171. Roescher N, Kingman A, Shiota Y, Chiorini JA, Illei GG. Peptide-based ELISAs are not sensitive and specific enough to detect muscarinic receptor type 3 autoantibodies in serum from patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:235–6.
172. Navazesh M, Kumar SKS, University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc.* 2008;139 Suppl:35S-40S.
173. Aoun G, Nasseh I, Berberi A. Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome: An overview. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6:278–84.
174. von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, 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 Suppl:S57.e1-15.
175. Sreebny L, Zhu WX. Whole saliva and the diagnosis of Sjögren's syndrome: an evaluation of patients who complain of dry mouth and dry eyes. Part 1: Screening tests. *Gerodontology.* 1996;13:35–43.
176. Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, Lagunas PT, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health.* 2012;12:29.
177. Wang Q, Yu Q, Lin Q, Duan Y. Emerging salivary biomarkers by mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2015;438:214–21.
178. Schafer CA, Schafer JJ, Yakob M, Lima P, Camargo P, Wong DTW. Saliva diagnostics: utilizing oral fluids to determine health status. *Monogr Oral Sci.* 2014;24:88–98.
179. Cuevas-Córdoba B, Santiago-García J. Saliva: A Fluid of Study for OMICS. *Omi A J Integr Biol.* 2014;18:87–97.
180. HU S, LOO JA, WONG DT. Human Saliva Proteome Analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098:323–9.
181. Burbelo PD, Bayat A, Lebovitz EE, Iadarola MJ. New technologies for studying the complexity of oral diseases. *Oral Dis.* 2012;18:121–6.
182. Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol.* 2017;35:477–83.
183. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:197–212.

184. Deutsch O, Fleissig Y, Zaks B, Krief G, Aframian DJ, Palmon A. An approach to remove alpha amylase for proteomic analysis of low abundance biomarkers in human saliva. *Electrophoresis*. 2008;29:4150–7.
185. Giusti L, Baldini C, Bazzichi L, Bombardieri S, Lucacchini A. Proteomic diagnosis of Sjögren's syndrome. *Expert Rev Proteomics*. 2007;4:757–67.
186. Ching KH, Burbelo PD, Gonzalez-Begne M, Roberts MEP, Coca A, Sanz I, et al. Salivary anti-Ro60 and anti-Ro52 antibody profiles to diagnose Sjogren's Syndrome. *J Dent Res*. 2011;90:445–9.
187. Markusse HM, Otten HG, Vroom TM, Smeets TJ, Fokkens N, Breedveld FC. Rheumatoid factor isotypes in serum and salivary fluid of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*. 1993;66:26–32.
188. Hu S, Vissink A, Arellano M, Roozendaal C, Zhou H, Kallenberg CGM, et al. Identification of autoantibody biomarkers for primary Sjögren's syndrome using protein microarrays. *Proteomics*. 2011;11:1499–507.
189. Ben-Chetrit E, Fischel R, Rubinow A. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in serum and saliva of patients with Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 1993;12:471–4.
190. Dunne J V, Carson DA, Spiegelberg HL, Alspaugh MA, Vaughan JH. IgA rheumatoid factor in the sera and saliva of patients with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1979;38:161–5.
191. Berra A, Sterin-Borda L, Bacman S, Borda E. Role of salivary IgA in the pathogenesis of Sjogren syndrome. *Clin Immunol*. 2002;104:49–57.
192. Moody M, Zipp M, Al-Hashimi I. Salivary anti-spectrin autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91:322–7.
193. He J, Qiang L, Ding Y, Wei P, Li YN, Hua H, et al. The role of muscarinic acetylcholine receptor type 3 polypeptide (M3RP205-220) antibody in the saliva of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 30:322–6.
194. Ohyama K, Moriyama M, Hayashida J-N, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, et al. Saliva as a potential tool for diagnosis of dry mouth including Sjögren's syndrome. *Oral Dis*. 2015;21:224–31.
195. Rhodus N, Dahmer L, Lindemann K, Rudney J, Mathur A, Bereuter J. s-IgA and cytokine levels in whole saliva of Sjögren's syndrome patients before and after oral pilocarpine hydrochloride administration: a pilot study. *Clin Oral Investig*. 1998;2:191–6.
196. Streckfus C, Bigler L, Navazesh M, Al-Hashimi I. Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients with primary Sjögren's syndrome, secondary Sjögren's syndrome, and patients with primary Sjögren's syndrome receiving varying doses of interferon for symptomatic treatment of the condition: a preliminary study. *Clin Oral Investig*. 2001;5:133–5.
197. Al Kawas S, Rahim ZHA, Ferguson DB. Potential uses of human salivary protein and peptide analysis in the diagnosis of disease. *Arch Oral Biol*. 2012;57:1–9.
198. Baldini C, Giusti L, Ciregia F, Da Valle Y, Giacomelli C, Donadio E, et al. Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R194.

199. Fleissig Y, Deutsch O, Reichenberg E, Redlich M, Zaks B, Palmon A, et al. Different proteomic protein patterns in saliva of Sjögren's syndrome patients. *Oral Dis*. 2009;15:61–8.
200. Baldini C, Cecchetti A, Gallo A, Bombardieri S. Updates on Sjögren's syndrome: from proteomics to protein biomarkers. *Expert Rev Proteomics*. 2017;14:491–8.
201. Hu S, Gao K, Pollard R, Arellano-Garcia M, Zhou H, Zhang L, et al. Preclinical validation of salivary biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1633–8.
202. Ryu OH, Atkinson JC, Hoehn GT, Illei GG, Hart TC. Identification of parotid salivary biomarkers in Sjögren's syndrome by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and two-dimensional difference gel electrophoresis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1077–86.
203. Deutsch O, Krief G, Konttinen YT, Zaks B, Wong DT, Aframian DJ, et al. Identification of Sjögren's syndrome oral fluid biomarker candidates following high-abundance protein depletion. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:884–90.
204. Baldini C, Ferro F, Elefante E, Bombardieri S. Biomarkers for Sjögren's syndrome. *Biomark Med*. 2018;12:275–86.
205. Delaleu N, Mydel P, Kwee I, Brun JG, Jonsson M V, Jonsson R. High fidelity between saliva proteomics and the biologic state of salivary glands defines biomarker signatures for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67:1084–95.
206. Aqrabi LA, Galtung HK, Vestad B, Øvstebø R, Thiede B, Rusthen S, et al. Identification of potential saliva and tear biomarkers in primary Sjögren's syndrome, utilising the extraction of extracellular vesicles and proteomics analysis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:14.
207. Delaleu N, Mydel P, Brun JG, Jonsson M V, Alimonti A, Jonsson R. Sjögren's syndrome patients with ectopic germinal centers present with a distinct salivary proteome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1127–37.
208. Martini D, Gallo A, Vella S, Sernissi F, Cecchetti A, Luciano N, et al. Cystatin S-a candidate biomarker for severity of submandibular gland involvement in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1031–8.
209. Voulgarelis M, Skopouli FN. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjögren's syndrome patients. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32:265–74.
210. Baldini C, Pepe P, Luciano N, Ferro F, Talarico R, Grossi S, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2012;39:804–8.
211. Hu S, Zhou M, Jiang J, Wang J, Elashoff D, Gorr S, et al. Systems biology analysis of Sjögren's syndrome and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in parotid glands. *Arthritis Rheum*. 2009;60:81–92.
212. Baldini C, Giusti L, Ciregia F, Da Valle Y, Giacomelli C, Donadio E, et al. Correspondence between salivary proteomic pattern and clinical course in primary Sjögren syndrome and non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *J Transl Med*. 2011;9:188.
213. Katsiogiannis S, Wong DTW. The Proteomics of Saliva in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:449–56.

214. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F, et al. Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37:94–101.
215. Jonsson M V, Baldini C. Major Salivary Gland Ultrasonography in the Diagnosis of Sjögren's Syndrome: A Place in the Diagnostic Criteria? *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42:501–17.
216. Hammenfors DS, Brun JG, Jonsson R, Jonsson M V. Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 33:56–62.
217. Kim J-W, Lee H, Park S-H, Kim S-K, Choe J-Y, Kim JK. Salivary gland ultrasonography findings are associated with clinical, histological, and serologic features of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2018;47:303–10.
218. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:146.
219. Mossel E, Delli K, van Nimwegen JF, Stel AJ, Kroese FGM, Spijkervet FKL, et al. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1883–9.
220. Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1102–7.
221. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Guias B, Pennec Y, Pers J-O, et al. Ultrasound assessment of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab: Quantitative and Doppler waveform analysis. *Biologics.* 2007;1:311–9.
222. Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, Ohyama Y, Nakamura S. Sonographic diagnosis of Sjögren syndrome: evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:587–94.
223. Astorri E, Sutcliffe N, Richards PS, Suchak K, Pitzalis C, Bombardieri M, et al. Ultrasound of the salivary glands is a strong predictor of labial gland biopsy histopathology in patients with sicca symptoms. *J Oral Pathol Med.* 2016;45:450–4.
224. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017;182:48–54.
225. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:520–7.
226. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral Manifestations of Systemic Autoimmune and Inflammatory Diseases: Diagnosis and Clinical Management. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12:265–82.
227. Enger TB, Palm Ø, Garen T, Sandvik L, Jensen JL. Oral distress in primary Sjögren's syndrome: implications for health-related quality of life. *Eur J Oral Sci.* 2011;119:474–80.
228. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Oral involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin.* 2015;11:387–94.

229. Rostron J, Rogers S, Longman L, Kaney S, Field EA. Health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome and xerostomia: a comparative study. *Gerodontology*. 2002;19:53–9.
230. LÓPEZ-JORNET P, CAMACHO-ALONSO F. Quality of life in patients with Sjögren's syndrome and sicca complex. *J Oral Rehabil*. 2008;35:875–81.
231. Sun A, Wu K-M, Wang Y-P, Lin H-P, Chen H-M, Chiang C-P. Burning mouth syndrome: a review and update. *J Oral Pathol Med*. 2013;42:649–55.
232. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Jornet P. Burning mouth syndrome: a review and update. *Rev Neurol*. 2015;60:457–63.
233. Bagan Jose V JY. Fisiopatología de las glándulas salivales [Internet]. Medicina Oral SL, editor. Valencia; 2010.
234. Carr AJ, Ng W-F, Figueiredo F, Macleod RI, Greenwood M, Staines K. Sjögren's syndrome – an update for dental practitioners. *Br Dent J*. 2012;213:353–7.
235. Thoppay JR, De Rossi SS, Ciarrocca KN. Burning mouth syndrome. *Dent Clin North Am*. 2013;57:497–512.
236. de Goés Soares L, Rocha RL, Bagordakis E, Galvão EL, Douglas-de-Oliveira DW, Falci SGM. Relationship between sjögren syndrome and periodontal status: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125:223–31.
237. Napeñas JJ, Rouleau TS. Oral complications of Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26:55–62.
238. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18:571–89.
239. Serrano J, Lopez-Pintor R, Gonzalez-Serrano J, Fernandez-Castro M, Casanas E, Hernandez G. Oral lesions in Sjogren's syndrome: A systematic review. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2018;23:0–0.
240. Pedersen AM, Reibel J, Nordgarden H, Bergem HO, Jensen JL, Nauntofte B. Primary Sjögren's syndrome: salivary gland function and clinical oral findings. *Oral Dis*. 1999;5:128–38.
241. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25:911–5.
242. Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CW, Franklin C. A comparison of intraoral Candida carriage in Sjögren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85:162–7.
243. Yan Z, Young AL, Hua H, Xu Y. Multiple oral Candida infections in patients with Sjogren's syndrome -- prevalence and clinical and drug susceptibility profiles. *J Rheumatol*. 2011;38:2428–31.
244. Olate S, Muñoz D, Neumann S, Pozzer L, Cavalieri-Pereira L, de Moraes M. A descriptive study of the oral status in subjects with Sjögren's syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:1140–4.
245. Fox PC, Bowman SJ, Segal B, Vivino FB, Murukutla N, Choueiri K, et al. Oral involvement in

- primary Sjögren syndrome. *J Am Dent Assoc.* 2008;139:1592–601.
246. Ship JA. Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Dis.* 2002;8:77–89.
247. Likar-Manookin K, Stewart C, Al-Hashimi I, Curtis W, Berg K, Cherian K, et al. Prevalence of oral lesions of autoimmune etiology in patients with primary Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2013;19:598–603.
248. Lundström IM, Lindström FD. Subjective and clinical oral symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 13:725–31.
249. Ergun S, Cekici A, Topcuoglu N, Migliari D-A, Külekçi G, Tanyeri H, et al. Oral status and *Candida* colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15:e310-5.
250. Patinen P, Aine L, Collin P, Hietanen J, Korpela M, Enckell G, et al. Oral findings in coeliac disease and Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2004;10:330–4.
251. Błochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polańska A, Nowak-Gabryel M, Kocięcki J, Witmanowski H, et al. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Adv Dermatology Allergol.* 2016;1:23–7.
252. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr.* 2003;162:661–5.
253. Fang Q-G, Liu F-Y, Sun C-F. Recurrent submandibular gland swelling as a first manifestation in a child with primary Sjögren syndrome. *J Craniofac Surg.* 2013;24:e413-5.
254. de Souza TR, Silva IHM, Carvalho AT, Gomes VB, Duarte AP, Leão JC, et al. Juvenile Sjögren syndrome: distinctive age, unique findings. *Pediatr Dent.* 34:427–30.
255. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:93–107.
256. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5:75–92.
257. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of Patients With Dry Eye for Presence of Underlying Sjögren Syndrome. *Cornea.* 2009;28:493–7.
258. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical Guidelines for Management of Dry Eye Associated with Sjögren Disease. *Ocul Surf.* 2015;13:118–32.
259. Beckman KA, Luchs J, Milner MS. Making the diagnosis of Sjögren's syndrome in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:43–53.
260. Menzies KL, Srinivasan S, Prokopich CL, Jones L. Infrared imaging of meibomian glands and evaluation of the lipid layer in Sjögren's syndrome patients and nondry eye controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:836–41.
261. Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, Allen QB, Awdeh RM, Berdahl J, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for

- diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;27 Suppl 1:3–47.
262. Bartlett J, Keith M, Sudharshan L, Snedecor S. Associations between signs and symptoms of dry eye disease: a systematic review. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1719.
263. Onwubiko SN, Eze BI, Udeh NN, Onwasigwe EN, Umeh RE. Dry Eye Disease: Concordance Between the Diagnostic Tests in African Eyes. *Eye Contact Lens*. 2016;42:395–400.
264. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, Foulks GN, Nichols KK, Baenninger P, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:161–6.
265. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275–84.
266. Venables PJW. Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:313–29.
267. Singh N, Chin I, Gabriel P, Blaum E, Masli S. Dysregulated Marginal Zone B Cell Compartment in a Mouse Model of Sjögren's Syndrome with Ocular Inflammation. *Int J Mol Sci Artic*. 2018;
268. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:108–52.
269. Kuklinski E, Asbell PA. Sjögren's syndrome from the perspective of ophthalmology. *Clin Immunol*. 2017;182:55–61.
270. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:405–15.
271. Zeev MS-B, Miller DD, Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:581–90.
272. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1969;82:10–4.
273. Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea*. 2004;23:272–85.
274. Savini G, Prabhawasat P, Kojima T, Grueterich M, Espana E, Goto E. The challenge of dry eye diagnosis. *Clin Ophthalmol*. 2008;2:31–55.
275. Bunya VY, Bhosai SJ, Heidenreich AM, Kitagawa K, Larkin GB, Lietman TM, et al. Association of Dry Eye Tests With Extraocular Signs Among 3514 Participants in the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2016;172:87–93.
276. Goules A V, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome: Clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. *Autoimmun Rev*. 2016;15:695–703.
277. Ienopoli S, Carsons SE. Extraglandular Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26:91–9.
278. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and Mucosal Manifestations of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53:357–70.

279. Bernacchi E, Bianchi B, Amato L, Giorgini S, Fabbri P, Tavoni A, et al. Xerosis in primary Sjögren syndrome: immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci*. 2005;39:53–5.
280. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pità O, et al. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol*. 22:55–62.
281. Katayama I, Koyano T, Nishioka K. Prevalence of eyelid dermatitis in primary Sjögren's syndrome. *Int J Dermatol*. 1994;33:421–4.
282. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology*. 2015;54:kev200.
283. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The Overlap of Sjögren's Syndrome with Other Systemic Autoimmune Diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:246–55.
284. Brito-Zerón P, Retamozo S, Akasbi M, Gandía M, Perez-De-Lis M, Soto-Cardenas M-J, et al. Annular erythema in primary Sjögren's syndrome: description of 43 non-Asian cases. *Lupus*. 2014;23:166–75.
285. Ramos-Casals M, Anaya J-M, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:96–106.
286. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol*. 22:632–6.
287. Xuan L, Zhang Y-D, Li L, Zeng Y-P, Zhang H-Z, Wang J, et al. Clinical Profile and Significance of Mucocutaneous Lesions of Primary Sjögren's Syndrome: A Large Cross-sectional Study with 874 Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130:2423–8.
288. Jacques T, Sudół-Szopińska I, Larkman N, O'Connor P, Cotten A. Musculoskeletal Manifestations of Non-RA Connective Tissue Diseases: Scleroderma, Systemic Lupus Erythematosus, Still's Disease, Dermatomyositis/Polymyositis, Sjögren's Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2018;22:166–79.
289. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993;32:609–13.
290. Iagnocco A, Modesti M, Priori R, Alessandri C, Perella C, Takanen S, et al. Subclinical synovitis in primary Sjögren's syndrome: an ultrasonographic study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1153–7.
291. Fox RI. Sjögren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:2007–16.
292. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol*. 2002;29:717–25.
293. Bonafede RP, Downey DC, Bennett RM. An association of fibromyalgia with primary Sjögren's syndrome: a prospective study of 72 patients. *J Rheumatol*. 1995;22:133–6.

294. Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V, Cerdà D, Castellví I, Díaz Torné C, et al. Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin*. 2016;12:201–5.
295. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Clin Chest Med*. 2010;31:489–500.
296. Lopez Velazquez M, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:1.
297. Mira-Avendano IC, Abril A. Pulmonary Manifestations of Sjögren Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus, and Mixed Connective Tissue Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:263–77.
298. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25:110–23.
299. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:632–8.
300. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35:249–54.
301. Jawad H, McWilliams SR, Bhalla S. Cardiopulmonary Manifestations of Collagen Vascular Diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19:71.
302. Soto-Cardenas M-J, Perez-De-Lis M, Bove A, Navarro C, Brito-Zeron P, Diaz-Lagares C, et al. Bronchiectasis in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance. *Clin Exp Rheumatol*. 28:647–53.
303. Shen T-C, Wu B-R, Chen H-J, Lin C-L, Wei C-C, Chen C-H, et al. Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Female Adults With Primary Sjögren Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3066.
304. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006;130:1489–95.
305. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16:48–54.
306. Olsson KM, Palazzini M. Challenges in pulmonary hypertension: managing the unexpected. *Eur Respir Rev*. 2015;24:674–81.
307. Sebastian A, Misterska-Skóra M, Silicki J, Sebastian M, Wiland P. Chest HRCT findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26:1101–6.
308. Vivero M, Padera RF. Histopathology of lung disease in the connective tissue diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:197–211.
309. Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30:22–38.
310. Yachoui R, Leon C, Sitwala K, Kreidy M. Pulmonary MALT Lymphoma in Patients with Sjögren's Syndrome. *Clin Med Res*. 2017;15:6–12.
311. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial Lung Diseases

- Associated with Collagen Vascular Diseases: Radiologic and Histopathologic Findings. *RadioGraphics*. 2002;22:S151–65.
312. Chatterjee S. Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:276–7.
 313. Swords R, Power D, Fay M, O'Donnell R, Murphy PT. Interstitial pneumonitis following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol*. 2004;77:103–4.
 314. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:450–60.
 315. Horvath IF, Szanto A, Papp G, Zeher M. Clinical course, prognosis, and cause of death in primary Sjögren's syndrome. *J Immunol Res*. 2014;2014:647507.
 316. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden. Forsthuber T, editor. *PLoS One*. 2012;7:e33442.
 317. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:253–61.
 318. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:2399–406.
 319. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med*. 2015;278:185–92.
 320. Wu X-F, Huang J-Y, Chiou J-Y, Chen H-H, Wei JC-C, Dong L-L. Increased risk of coronary heart disease among patients with primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2018;8:2209.
 321. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus*. 2010;19:941–8.
 322. Chiang C-H, Liu C-J, Chen P-J, Leu H-B, Hsu C-Y, Huang P-H, et al. Primary Sjögren's Syndrome and the Risk of Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Study. *Acta Cardiol Sin*. 2013;29:124–31.
 323. Chiang C-H, Liu C-J, Chen P-J, Huang C-C, Hsu C-Y, Chan W-L, et al. Primary Sjögren's syndrome and risk of ischemic stroke: a nationwide study. *Clin Rheumatol*. 2014;33:931–7.
 324. Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z, Kovács L, Kovács A, Makula E, et al. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:450–4.
 325. Streifler JY, Molad Y. Connective tissue disorders. In: *Handbook of clinical neurology*. 2014. p. 463–73.
 326. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*.

- 2013;65:1–11.
327. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Stamboulis E, Routsias JG, Tzartos SJ, et al. Peripheral neuropathies in Sjogren syndrome: a new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:798–802.
328. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:210–9.
329. Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 31:103–10.
330. Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. Current diagnosis & treatment. *Rheumatology*. 600 p.
331. Font J, Ramos-Casals M, de la Red G, Pou A, Casanova A, García-Carrasco M, et al. Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. *J Rheumatol*. 2003;30:1552–7.
332. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, et al. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system. Hu D, editor. *PLoS One*. 2014;9:e84605.
333. Jamilloux Y, Magy L, Hurtevent J-F, Gondran G, de Seze J, Launay D, et al. Immunological profiles determine neurological involvement in Sjögren's syndrome. *Eur J Intern Med*. 2014;25:177–81.
334. Tjensvoll AB, Harboe E, Gøransson LG, Beyer MK, Greve OJ, Kvaløy JT, et al. Headache in primary Sjögren's syndrome: a population-based retrospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2013;20:558–63.
335. Valtýsdóttir ST, Gudbjörnsson B, Lindqvist U, Hällgren R, Hetta J. Anxiety and depression in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2000;27:165–9.
336. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology*. 2010;49:844–53.
337. Milin M, Cornec D, Chastaing M, Griner V, Berrouiguet S, Nowak E, et al. Sicca symptoms are associated with similar fatigue, anxiety, depression, and quality-of-life impairments in patients with and without primary Sjögren's syndrome. *Jt Bone Spine*. 2016;83:681–5.
338. Popov Y, Salomon-Escoto K. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44:143–51.
339. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:9–14.
340. Imrich R, Alevizos I, Bebris L, Goldstein DS, Holmes CS, Illei GG, et al. Predominant Glandular Cholinergic Dysautonomia in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015;67:1345–52.
341. Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci*. 1994;39:758–61.

342. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:25–30.
343. Maury CP, Törnroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjögren’s syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum*. 1985;28:388–94.
344. Lidén M, Kristjánsson G, Valtýsdóttir S, Hällgren R. Gluten sensitivity in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:962–7.
345. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, Szakáll S, Zeher M. Coeliac disease in Sjögren’s syndrome--a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int*. 2004;24:278–82.
346. Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Møller S, Schiødt M. Pancreatic function and morphology in Sjögren’s syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:752–8.
347. Greenberger NJ. Autoimmune pancreatitis: time for a collective effort. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:1152–3.
348. Pickartz T, Pickartz H, Lochs H, Ockenga J. Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjögren’s syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:1295–9.
349. García-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, Font J, Vidal J, Muñoz FJ, et al. Hepatitis C virus infection in “primary” Sjögren’s syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:173–5.
350. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3821–e3821.
351. Brito-Zerón P, Gheitasi H, Retamozo S, Bové A, Londoño M, Sánchez-Tapias J-M, et al. How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:250.
352. 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.
353. Talal N, Zisman E, Schur PH. Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheum*. 1968;11:774–86.
354. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren’s syndrome as a systemic disease: a study of participants enrolled in an international Sjögren’s syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:911–8.
355. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, Fervenza FC, Matteson EL, Donadio J V, et al. Renal involvement in primary Sjögren’s syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1423–31.
356. Goules A V, Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary Sjögren’s syndrome: clinical presentation and outcome. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2945–53.
357. Lin D-F, Yan S-M, Zhao Y, Zhang W, Li M-T, Zeng X-F, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren’s syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123:3252–7.
358. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, et al. Clinical

- and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:2328–36.
359. Ren H, Wang W-M, Chen X-N, Zhang W, Pan X-X, Wang X-L, et al. Renal involvement and followup of 130 patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:278–84.
360. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:82–93.
361. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD open*. 2015;1:e000022.
362. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:382–9.
363. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G, et al. European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index: a complete picture of primary Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1358–64.
364. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:968–72.
365. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:859–66.
366. Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J*. 2017;21.
367. Press J, Uziel Y, Laxer RM, Luy L, Hamilton RM, Silverman ED. Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block. *Am J Med*. 1996;100:328–32.
368. Miranda-Carús ME, Askanase AD, Clancy RM, Di Donato F, Chou TM, Libera MR, et al. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF-alpha by macrophages. *J Immunol*. 2000;165:5345–51.
369. Brucato A, Franceschini F, Gasparini M, De Juli E, Ferraro G, Quinzanini M, et al. Isolated congenital complete heart block: longterm outcome of mothers, maternal antibody specificity and immunogenetic background. *J Rheumatol*. 1995;22:533–40.
370. Julkunen H, Kurki P, Kaaja R, Heikkilä R, Immonen I, Chan EK, et al. Isolated congenital heart block. Long-term outcome of mothers and characterization of the immune response to SS-A/Ro and to SS-B/La. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1588–98.
371. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S, Baldini C, Wahren-Herlenius M. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's syndrome. *Biol Sex Differ*. 2017;8:16.
372. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Eriksson P, Mandl T, Norheim KB, Johnsen SJ, et al. Long-term follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical

- presentation between female and male patients. *Biol Sex Differ.* 2017;8:25.
373. Jordan RC, Speight PM. Lymphoma in Sjögren's syndrome. From histopathology to molecular pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81:308–20.
374. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978;89:888–92.
375. Pariente D, Anaya JM, Combe B, Jorgensen C, Emberger JM, Rossi JF, et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Med.* 1992;1:337–42.
376. Ioannidis JPA, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:741–7.
377. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: A Review of Risks, Risk Factors, and Lymphoma Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2069–77.
378. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases. *Arch Intern Med.* 2005;165:2337.
379. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1151–6.
380. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G, Caravia-Durán D, Maure B, Rascón F-J, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol.* 2017;10:90.
381. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med.* 2018;5:102.
382. Chiu Y-H, Chung C-H, Lin K-T, Lin C-S, Chen J-H, Chen H-C, et al. Predictable biomarkers of developing lymphoma in patients with Sjögren syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Oncotarget.* 2017;8:50098–108.
383. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Cervera R, Font J. [Primary Sjögren's syndrome and lymphatic proliferation]. *Med Clin (Barc).* 2000;114:740–6.
384. Ballestar E, Li T. New insights into the epigenetics of inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:593–605.
385. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and Function of NF- κ B Transcription Factors in the Immune System. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:693–733.
386. Nezos A, Mavragani CP. Contribution of Genetic Factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome Related Lymphomagenesis. *J Immunol Res.* 2015;2015:754825.
387. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, et al. Predicting the Outcome of Sjogren's Syndrome-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma Patients. Ribatti D, editor. *PLoS One.* 2015;10:e0116189.
388. Nezos A, Papageorgiou A, Fragoulis G, Ioakeimidis D, Koutsilieris M, Tzioufas AG, et al. B-cell activating factor genetic variants in lymphomagenesis associated with primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 2014;51:89–98.
389. Guidoboni M, Ferreri AJM, Ponzoni M, Doglioni C, Dolcetti R. Infectious agents in mucosa-

- associated lymphoid tissue-type lymphomas: pathogenic role and therapeutic perspectives. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;6:289–300.
390. Fabris M, Dolcetti R, Pasini E, Quartuccio L, Pontarini E, Salvin S, et al. High prevalence of *Chlamydophila psittaci* subclinical infection in Italian patients with Sjögren's syndrome and parotid gland marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type. *Clin Exp Rheumatol*. 32:61–5.
391. Biasi D, Mocella S, Caramaschi P, Carletto A, Baracchino F, Colletti V, et al. Utility and safety of parotid gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Acta Otolaryngol*. 1996;116:896–9.
392. Anaya JM, McGuff HS, Banks PM, Talal N. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;25:337–46.
393. Nishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, Andreu J-L, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015;35:17–26.
394. Martel C, Gondran G, Launay D, Lalloué F, Palat S, Lambert M, et al. Active Immunological Profile Is Associated with Systemic Sjögren's Syndrome. *J Clin Immunol*. 2011;31:840–7.
395. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. [Prognosis of patients with primary Sjögren's syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:109–15.
396. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiological aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:284–93.
397. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:80–7.
398. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, Priori R, Bartoloni Bocci E, Carubbi F, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun*. 2014;51:75–80.
399. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med*. 2015;128:950–5.
400. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kroese FGM. Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1781–4.
401. Baldini C, Santini E, Rossi C, Donati V, Solini A. The P2X7 receptor-NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjögren's syndrome: a prospective, observational, single-centre study. *J Intern Med*. 2017;282:175–86.
402. Vakrakou AG, Boiu S, Ziakas PD, Xingi E, Boleti H, Manoussakis MN. Systemic activation of NLRP3 inflammasome in patients with severe primary Sjögren's syndrome fueled by inflammagenic DNA accumulations. *J Autoimmun*. 2018;91:23–33.
403. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and Outcome of Non-Hodgkin Lymphoma in Primary Sjögren Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:1–9.

404. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:348–55.
405. Kruize AA, Hené RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, et al. Long-term followup of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996;39:297–303.
406. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:245–53.
407. Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjögren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol*. 1999;26:1296–300.
408. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1262–9.
409. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, Sentis J, Font J. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1359–62.
410. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:467–72.
411. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013;3:e003569.
412. Thomas E, Symmons DPM, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year followup study. *J Rheumatol*. 2003;30:958–65.
413. Valim V, Trevisani VFM, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SLE, Fidelix TS de A, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55:446–57.
414. Saraux A, Pers J-O, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:456–71.
415. Shirlaw PJ, Khan A. Oral dryness and Sjögren's: an update. *Br Dent J*. 2017;223:649–54.
416. Del Papa N, Vitali C. Management of primary Sjögren's syndrome: recent developments and new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10:39–54.
417. Glore RJ, Spiteri-Staines K, Paleri V. A patient with dry mouth. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:358–63.
418. Furness S, Worthington H V, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD008934.
419. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304:452–60.

420. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med.* 1999;159:174–81.
421. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA, Walsh BT, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine. *JCR J Clin Rheumatol.* 2004;10:169–77.
422. Wu C-H, Hsieh S-C, Lee K-L, Li K-J, Lu M-C, Yu C-L. 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.
423. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 2002;46:748–54.
424. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhuber CW, Lockhart PB, Tindall E, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2002;162:1293–300.
425. Leung KCM, McMillan AS, Wong MCM, Leung WK, Mok MY, Lau CS. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Rheumatol.* 2008;27:429–36.
426. Steller M, Chou L, Daniels TE. Electrical Stimulation of Salivary Flow in Patients with Sjögren's Syndrome. *J Dent Res.* 1988;67:1334–7.
427. Talal N, Quinn JH, Daniels TE. The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjögren's syndrome patients. A placebo controlled study. *Rheumatol Int.* 1992;12:43–5.
428. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GRB, Alajbeg I, Pejda S, Vuletić L, et al. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63:180–90.
429. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:960–8.
430. Zero DT, Brennan MT, Daniels TE, Papas A, Stewart C, Pinto A, et al. Clinical practice guidelines for oral management of Sjögren disease. *J Am Dent Assoc.* 2016;147:295–305.
431. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2014;145:867–73.
432. Aragona P, Rania L, Roszkowska AM, Spinella R, Postorino E, Puzzolo D, et al. Effects of amino acids enriched tears substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:e437-44.
433. Condon PI, McEwen CG, Wright M, Mackintosh G, Prescott RJ, McDonald C. Double blind, randomised, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:1121–4.

434. Toda I, Shinozaki N, Tsubota K. Hydroxypropyl methylcellulose for the treatment of severe dry eye associated with Sjögren's syndrome. *Cornea*. 1996;15:120–8.
435. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome. *Ophthalmology*. 1999;106:811–6.
436. Barber LD, Pflugfelder SC, Tauber J, Foulks GN. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology*. 2005;112:1790–4.
437. 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;107:631–9.
438. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease: a dose-ranging, randomized trial. The Cyclosporin A Phase 2 Study Group. *Ophthalmology*. 2000;107:967–74.
439. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari P V, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1204–7.
440. Souza FB do V, Porfírio GJM, Andriolo BNG, Albuquerque JV de, Trevisani VFM. Rituximab Effectiveness and Safety for Treating Primary Sjögren's Syndrome (pSS): Systematic Review and Meta-Analysis. Appel S, editor. *PLoS One*. 2016;11:e0150749.
441. Sanchez-Avila RM, Merayo-Llodes J, Riestra AC, Anitua E, Muruzabal F, Orive G, et al. The Effect of Immunologically Safe Plasma Rich in Growth Factor Eye Drops in Patients with Sjögren Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33:391–9.
442. Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1393–6.
443. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2249–56.
444. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of Primary Sjögren Syndrome With Rituximab. *Ann Intern Med*. 2014;160:233–42.
445. Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Howell F V. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine. *Am J Med*. 1988;85:62–7.
446. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996;5 Suppl 1:S31-6.
447. Gottenberg J-E, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:249–58.
448. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:360–4.

449. Sanders S, Harisdangkul V. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Am J Med Sci.* 2002;323:190–3.
450. Fauchais A-L, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjögren’s syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1164–72.
451. Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1780–7.
452. Theander E, Horrobin DF, Jacobsson LTH, Manthorpe R. Gammalinolenic acid treatment of fatigue associated with primary Sjögren’s syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:72–9.
453. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GLR, Bootsma H, Kruize AA, Bijlsma JWJ, et al. Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren syndrome: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:91–7.
454. Virkki LM, Porola P, Forsblad-d’Elia H, Valtysdottir S, Solovieva SA, Konttinen YT. Dehydroepiandrosterone (DHEA) substitution treatment for severe fatigue in DHEA-deficient patients with primary Sjögren’s syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:118–24.
455. Wang S-Q, Zhang L-W, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren’s syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18:186.
456. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1541–4.
457. Brown S, Navarro Coy N, Pitzalis C, Emery P, Pavitt S, Gray J, et al. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren’s Syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:21.
458. Bowman SJ, Everett CC, O’Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng W-F, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren’s Syndrome. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2017;69:1440–50.
459. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, 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;50:1270–6.
460. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren’s syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2240–5.
461. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren’s syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:526–31.
462. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD002954.

463. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Br J Dermatol.* 1992;127:513–8.
464. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:e179–93.
465. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A, et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol.* 2014;171:571–9.
466. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund M-B, Aaløkken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren’s syndrome: prevalence, quality of life and mortality--a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:173–9.
467. Evans RDR, Laing CM, Ciurtin C, Walsh SB. Tubulointerstitial nephritis in primary Sjögren syndrome: clinical manifestations and response to treatment. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:2.
468. Arends S, Grootsholten C, Derksen RHWM, Berger SP, de Sévaux RGL, Voskuyl AE, et al. Long-term follow-up of a randomised controlled trial of azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:966–73.
469. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1215–26.
470. Sfrikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:501–13.
471. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1263–72.
472. Atzeni F, Cazzola M, Benucci M, Di Franco M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:165–71.
473. Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, et al. Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2016;387:671–8.
474. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;92:365–9.
475. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386–9.
476. Oddis C V., Reed AM, Aggarwal R, Rider LG, Ascherman DP, Levesque MC, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: A randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314–24.

477. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *J Rheumatol*. 2007;34:1864–8.
478. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11:493–502.
479. van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:245–53.
480. Martinez ARM, Nunes MB, Nucci A, França MC. Sensory neuropathy and autoimmune diseases. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:873587.
481. Radaelli M, Moiola L, Sangalli F, Esposito F, Barcella V, Ferrè L, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: long-term safety and efficacy of rituximab in Caucasian patients. *Mult Scler*. 2016;22:511–9.
482. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J, Greenberg BM, Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*. 2014;71:324–30.
483. POLLARD RPE, PIJPE J, BOOTSMA H, SPIJKERVET FKL, KLUIN PM, ROODENBURG JLN, et al. Treatment of Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma in Sjögren's Syndrome: A Retrospective Clinical Study. *J Rheumatol*. 2011;38:2198–208.
484. Saadoun D, Pineton de Chambrun M, Hermine O, Karras A, Choquet S, Jegou P, et al. Using rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide as a treatment for refractory mixed cryoglobulinemia associated with lymphoma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:643–7.
485. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2013;31:565–72.
486. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2013;381:1203–10.
487. Voulgarelis M, Giannouli S, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Long term remission of Sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-Hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1033–7.
488. Clark EA, Ledbetter JA. How does B cell depletion therapy work, and how can it be improved? *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 4:iv77-80.
489. Wolach O, Shpilberg O, Lahav M. Neutropenia after rituximab treatment: new insights on a late complication. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:32–8.
490. Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, van der Wal JE, Spijkervet FKL, Kallenberg CGM, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of

- rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3251–6.
491. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16047.
492. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, Caterbi S, Bartoloni E, Di Benedetto P, et al. Interleukin (IL)-17-producing pathogenic T lymphocytes co-express CD20 and are depleted by rituximab in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Immunol.* 2016;184:284–92.
493. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gheitasi H, Ramos-Casals M. Treating the Underlying Pathophysiology of Primary Sjögren Syndrome: Recent Advances and Future Prospects. *Drugs.* 2016;76:1601–23.
494. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:399–411.
495. Jiang B, Li T, Guo L, Shen H, Ye S, Chen S. Efficacy and Safety of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus and Sjögren Syndrome Patients With Refractory Thrombocytopenia: A Retrospective Study of 21 Cases. *J Clin Rheumatol.* 2015;21:244–50.
496. Engel P, Gomez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic Targeting of B Cells for Rheumatic Autoimmune Diseases. *Pharmacol Rev.* 2011;63:127–56.
497. Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NKW, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R129.
498. Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, Maset M, Pontarini E, Isola M, et al. BLYs upregulation in Sjögren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:276–81.
499. Youinou P, Pers J-O. Disturbance of cytokine networks in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:227.
500. Quartuccio L, Salvin S, Corazza L, Gandolfo S, Fabris M, De Vita S. Efficacy of belimumab and targeting of rheumatoid factor-positive B-cell expansion in Sjögren's syndrome: follow-up after the end of the phase II open-label BELISS study. *Clin Exp Rheumatol.* 34:311–4.
501. Adler S, Körner M, Förger F, Huscher D, Caversaccio M-D, Villiger PM. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1862–8.
502. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod Rheumatol.* 2015;25:187–93.
503. Haacke EA, van der Vegt B, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, et al. Abatacept treatment of patients with primary Sjögren's syndrome results in a decrease of germinal centres in salivary gland tissue. *Clin Exp Rheumatol.* 35:317–20.
504. Norheim KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 inhibition and fatigue in

- primary Sjögren's syndrome--a double blind, randomised clinical trial. Schillaci G, editor. *PLoS One*. 2012;7:e30123.
505. Kollert F, Fisher BA, Fisher BA. Equal rights in autoimmunity: Is Sjögren's syndrome ever "secondary"? [Internet]. Vol. 59, *Rheumatology (United Kingdom)*. Oxford University Press; 2020. p. 1218–25.
506. Bookman AAM, Shen H, Cook RJ, Bailey D, McComb RJ, Rutka JA, et al. Whole stimulated salivary flow: correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2014–20.
507. Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, García-Carrasco M, Verdu J, Cervera R, et al. Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:670–5.
508. Lacombe V, Lacout C, Lozac'h P, Ghali A, Gury A, Lavigne C, et al. Unstimulated whole saliva flow for diagnosis of primary Sjögren's syndrome: time to revisit the threshold? *Arthritis Res Ther*. 2020;22:38.
509. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res*. 1994;73:1416–20.
510. Ben-Aryeh H, Miron D, Szargel R, Gutman D. Clinical Science Whole-saliva Secretion Rates in Old and Young Healthy Subjects. *J Dent Res*. 1984;63:1147–8.
511. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;694:72–7.
512. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: Clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (the GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:S121–9.
513. Olsson P, Skogstrand K, Nilsson A, Turesson C, Jacobsson LTH, Theander E, et al. Smoking, disease characteristics and serum cytokine levels in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2018;38:1503–10.
514. Servioli L, Maciel G, Nannini C, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D, et al. Association of Smoking and Obesity on the Risk of Developing Primary Sjögren Syndrome: A Population-based Cohort Study. *J Rheumatol*. 2019;46:727–30.
515. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, Valentini E, La Paglia GMC, Leone MC, et al. The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:S113–20.
516. Serrano J, López-Pintor RM, Fernández-Castro M, Ramírez L, Sanz M, Casañas E, et al. Oral lesions in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2020;25:e137–43.
517. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3890–7.
518. Rachapalli SM, Kiely PD, Bourke BE. Prevalence of abnormal ankle brachial index in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2009;28:587–90.

519. Gerli R, Vaudo G, Bocci EB, Schillaci G, Alunno A, Luccioli F, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:712–8.
520. Zardi EM, Sambataro G, Basta F, Margiotta DPE, Afeltra AM V. Subclinical carotid atherosclerosis in elderly patients with primary Sjögren syndrome: a duplex Doppler sonographic study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 27:645–51.
521. Sabio JM, Sánchez-Berná I, Martínez-Bordonado J, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Expósito Ruíz M, et al. Prevalence of and factors associated with increased arterial stiffness in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:554–62.
522. Zardi EM, Basta F, Afeltra A. Levels of Vitamin D, disease activity and subclinical atherosclerosis in post-menopausal women with sjögren's syndrome: Does a link exist? *In Vivo (Brooklyn)*. 2016;30:721–5.
523. Juarez M, Toms TE, De Pablo P, Mitchell S, Bowman S, Nightingale P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res*. 2014;66:757–64.
524. Augusto KL, Bonfa E, Pereira RMR, Bueno C, Leon EP, Viana VST, et al. Metabolic syndrome in Sjögren's syndrome patients: a relevant concern for clinical monitoring. *Clin Rheumatol*. 2016;35:639–47.
525. Wu X-F, Huang J-Y, Chiou J-Y, Chen H-H, Wei JC-C, Dong L-L. Increased risk of coronary heart disease among patients with primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep*. 2018;8:2209.
526. Pérez-De-Lis M, Akasbi M, Sisó A, Diez-Cascon P, Brito-Zerón P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. *Lupus*. 2010;19:941–8.
527. Cai X, Luo J, Wei T, Qin W, Wang X, Li X. Risk of Cardiovascular Involvement in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: a large-scale cross-sectional cohort study. *Acta Reumatol Port*. 44:71–7.
528. Chen C, Sung K-T, Shih S-C, Liu C-C, Kuo J-Y, Hou CJ-Y, et al. Age, Gender and Load-Related Influences on Left Ventricular Geometric Remodeling, Systolic Mid-Wall Function, and NT-ProBNP in Asymptomatic Asian Population. *PLoS One*. 2016;11:e0156467.
529. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1062–4.
530. Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with "pure" disease. *Lupus Sci Med*. 2015;2.
531. Xu D, Zhao S, Li Q, Wang YH, Zhao JL, Li MT, et al. Characteristics of Chinese patients with primary Sjögren's syndrome: preliminary report of a multi-centre registration study. *Lupus*. 2020;29:45–51.
532. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Mandl T, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: Analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:S102–11.

533. Shiboski CH, Baer AN, Shiboski SC, Lam M, Challacombe S, Lanfranchi HE, et al. Natural History and Predictors of Progression to Sjögren's Syndrome Among Participants of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Registry. *Arthritis Care Res.* 2018;70:284–94.
534. Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, Johannesen TB, Haldorsen K, Harboe E, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: A population-based study. *Arthritis Care Res.* 2013;65:816–21.
535. Zhang W, Feng S, Yan S, Zhao Y, Li M, Sun J, et al. Incidence of malignancy in primary Sjogren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:571–7.
536. Zhao Y, Li Y, Wang L, Li X-F, Huang C-B, Wang G-C, et al. Primary Sjögren syndrome in Han Chinese: clinical and immunological characteristics of 483 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e667.
537. Botsios C, Furlan A, Ostuni P, Sfriso P, Andretta M, Ometto F, et al. Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: Clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. *Jt Bone Spine.* 2011;78:171–4.
538. Baer AN, Walitt B. Update on Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults [Internet]. Vol. 44, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 419–36.
539. Tashbayev B, Rusthen S, Young A, Herlofson BB, Hove LH, Singh PB, et al. Interdisciplinary, Comprehensive Oral and Ocular Evaluation of Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Sci Rep.* 2017;7:10761.
540. Van Berg I Den, Pljpe J, Vissink A. Salivary gland parameters and clinical data related to the underlying disorder in patients with persisting xerostomia. *Eur J Oral Sci.* 2007;115:97–102.
541. Theander E, Andersson SI, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Proposed core set of outcome measures in patients with primary Sjögren's syndrome: 5 year follow up. *J Rheumatol.* 2005;32:1495–502.
542. Vissink A, Kalk WWI, Mansour K, Spijkervet FKL, Bootsma H, Roodenburg JLN, et al. Comparison of lacrimal and salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2003;129:966–71.
543. 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;49:585–93.
544. Mandl T, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Autonomic and orthostatic dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34:1869–74.
545. Park Y, Lee J, Koh JH, Sung Y-K, Lee S-S, Choe JY, et al. Distinct clinical characteristics of anti-Ro/SSA-negative primary Sjögren's syndrome: data from a nationwide cohort for Sjögren's syndrome in Korea. *Clin Exp Rheumatol.* 37 Suppl 118:107–13.
546. Hijjaw O, Alawneh M, Ojjoh K, Abuasbeh H, Alkilany A, Qasem N, et al. correlation between Xerostomia index, clinical Oral Dryness scale, and essPRI with different hyposalivation tests. 2019;

547. Márton K, Boros I, Varga G, Zelles T, Fejérdy P, Zeher M, et al. Evaluation of palatal saliva flow rate and oral manifestations in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Dis.* 2006;12:480–6.
548. Cankaya H, Alpöz E, Karabulut G, Güneri P, Boyacioglu H, Kabasakal Y. 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;110:62–7.
549. Karagozoglu KH, Vissink A, Forouzanfar T, Brand HS, Maarse F, Jager DHJ. Sialendoscopy enhances salivary gland function in Sjögren's syndrome: a 6-month follow-up, randomised and controlled, single blind study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1025–31.
550. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:882–91.
551. Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B, Wahren-Herlenius M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: A descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:135–42.
552. Oni C, Mitchell S, James K, Ng W-F, Griffiths B, Hindmarsh V, et al. Eligibility for clinical trials in primary Sjögren's syndrome: lessons from the UK Primary Sjögren's Syndrome Registry. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:544–52.
553. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:269.
554. Koh JH, Lee J, Chung S-H, Kwok S-K, Park S-H. Phenotypic features and predictors of the clinical severity of keratoconjunctivitis sicca and salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome: a longitudinal analysis of the Korean Initiative of primary Sjögren's Syndrome (KISS) cohort. *Scand J Rheumatol.* 2019;48:198–206.
555. Serrano J, López-Pintor RM, Ramírez L, Fernández-Castro M, Sanz M, Melchor S, et al. Risk factors related to oral candidiasis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25:e700–5.
556. Fenoll-Palomares C, Muñoz-Montagud J V., Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Mínguez M, et al. Débito basal, pH y capacidad tampón de la secreción salivar en sujetos sanos. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2004;96:773–83.
557. Affoo RH, Foley N, Garrick R, Siqueira WL, Martin RE. Meta-analysis of salivary flow rates in young and older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2142–51.
558. Baum BJ. Clinical Science: Evaluation of Stimulated Parotid Saliva Flow Rate in Different Age Groups. *J Dent Res.* 1981;60:1292–6.
559. Parvinen T, Larmas M. Age dependency of stimulated salivary flow rate, pH, and lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res.* 1982;61:1052–5.
560. Heft MW, Baum BJ. Unstimulated and stimulated parotid salivary flow rate in individuals of different ages. *J Dent Res.* 1984/10/01. 1984;63:1182–5.

561. Dawes C. Circadian rhythms in human salivary flow rate and composition. *J Physiol.* 1972;220:529–45.
562. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:270–80.
563. Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G, et al. European league against Rheumatism Sjögren’s syndrome disease activity index and European League Against Rheumatism Sjögren’s syndrome patient-reported index: A complete picture of primary Sjögren’s syndrome patients. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1358–64.
564. Koh JH, Lee J, Chung S-H, Kwok S-K, Park S-H. Phenotypic features and predictors of the clinical severity of keratoconjunctivitis sicca and salivary gland dysfunction in patients with Sjögren’s syndrome: a longitudinal analysis of the Korean Initiative of primary Sjögren’s Syndrome (KISS) cohort. *Scand J Rheumatol.* 2019;48:198–206.
565. Brom M, Moyano S, Gandino IJ, Scolnik M, Soriano ER. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren syndrome in Argentina. *Rheumatol Int.* 2019;39:1697–702.
566. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, et al. The TFOS Dry Eye Workshop II: Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;15:802–12.
567. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bartoloni E, Baldini C, Quartuccio L, et al. A retrospective, multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren’s syndrome. *Lupus.* 2015;24:315–20.
568. Sène D, Ismael S, Forien M, Charlotte F, Kaci R, Cacoub P, et al. Ectopic Germinal Center–Like Structures in Minor Salivary Gland Biopsy Tissue Predict Lymphoma Occurrence in Patients With Primary Sjögren’s Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1481–8.
569. ter Borg EJ, Kelder JC. Development of new extra-glandular manifestations or associated auto-immune diseases after establishing the diagnosis of primary Sjögren’s syndrome: A long-term study of the Antonius Nieuwegein Sjögren (ANS) cohort. *Rheumatol Int.* 2017;37:1153–8.
570. Pilar NN, Manuel B-Z, Sira R-C, Ricard A, Miguel C, Font IJ. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear antigens in primary Sjögren’s syndrome Prevalence and clinical significance in 335 patients. *Clin Rheumatol.* 2006;25:341–6.
571. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren’s syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:454–63.
572. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, et al. Immunological profile in primary Sjögren syndrome. Clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. [Internet]. Vol. 9, Autoimmunity Reviews. 2010. p. 595–9.
573. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JIJ. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren’s Syndrome--a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:171–7.
574. Costa S, Quintin-Roué I, Lesourd A, Jousse-Joulin S, Berthelot J-M, Hachulla E, et al. Reliability of histopathological salivary gland biopsy assessment in Sjögren’s syndrome: a

- multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1056–64.
575. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1161–8.
576. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó A, Vargas A, Ros E, Bove A, et al. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: Influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol*. 2007;34:754–61.
577. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93.
578. Robinson CP, Yamachika S, Alford CE, Cooper C, Pichardo EL, Shah N, et al. Elevated levels of cysteine protease activity in saliva and salivary glands of the nonobese diabetic (NOD) mouse model for Sjögren syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:5767–71.
579. Binder A, Maddison PJ, Skinner P, Kurtz A, Isenberg DA. Sjögren's syndrome: association with type-1 diabetes mellitus. *Br J Rheumatol*. 1989;28:518–20.
580. Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, Delladetsima I, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:2012–6.
581. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol*. 2002;56:623–9.
582. Cruz W, Fialho S, Morato E, Castro G, Zimmermann A, Ribeiro G, et al. Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome? *Jt bone spine*. 2010;77:229–31.
583. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:481–4.
584. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LEC. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63:191–200.
585. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1601–11.
586. Line Anquetil C, Hachulla E, Ois Machuron F, Mariette X, Ronique Le Guern V, Vittecoq O, et al. Concise report Is early-onset primary Sjögren's syndrome a worse prognosis form of the disease?
587. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Association of Anticentromere Antibodies With More Severe Exocrine Glandular Dysfunction in Sjögren's Syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res*. 2016;68:1554–9.
588. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zerón P, Bosch X, Bove A, Perez-De-lis M, et al. Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:686–92.

589. Garberg H, Jonsson R, Brokstad KA. The serological pattern of autoantibodies to the Ro52, Ro60, and La48 autoantigens in primary Sjögren's syndrome patients and healthy controls. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:49–55.
590. Song J-S, Hyuk J, Lee S-W. The prevalence and the clinical relevance of anti-Ro52 in Korean patients with primary Sjögren's syndrome.
591. Aringer M, Costenbader K, Dörner T, Johnson SR. SLE classification criteria items are not dependent on current activity but may accumulate over time. Response to: "Do 2019 European League against rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus also indicate the disease activity?" by Teng et al [Internet]. *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group; 2020.
592. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zerón P, Aguiló S, Gil V, Delgado G, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35:312–21.
593. Zufferey P, Meyer OC, Bourgeois P, Vayssairat M, Kahn MF. Primary systemic Sjögren syndrome (SS) preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients. *Lupus*. 1995;4:23–7.
594. Alarcón-Segovia D VM. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam:, Science Publishers B.V. (Biomedical Division), editors. 1987. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear a.
595. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;29:296–304.
596. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma) [Internet]. Vol. 41, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. p. 383–98.
597. Bournia V-KK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R47.
598. Baldini C, Mosca M, Rossa A Della, Pepe P, Notarstefano C, Ferro F, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma Overlap of ACA-positive SSc with pSS / C. Baldini et al. Vol. 31, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013.
599. Mariette Carine Salliot X, Gottenberg J-E, Bengoufa D, Desmoulins F. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and [Internet]. Vol. 34, *The Journal of Rheumatology Rheumatology The Journal of on April*. 2007.
600. Katsuya MT, Takeuchi ST. Clinical and Immunological Features of Anti-centromere Antibody-Positive Primary Sjögren's Syndrome.
601. Pearson TA, Mensah GA, Hong Y, Smith SC. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: overview. In: *Circulation*. Circulation; 2004.
602. Sabio JM, Sánchez-Berná I, Martínez-Bordonado J, Vargas-Hitos JA, Navarrete-Navarrete N, Expósito Ruíz M, et al. Prevalence of and factors associated with increased arterial stiffness in patients with primary sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res*. 2015;67:554–62.

603. Jonsson R, Kroneld U, Bäckman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 1993;32:578–81.
604. Stewart CM, Bhattacharyya I, Berg K, Cohen DM, Orlando C, Drew P, et al. Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:392–402.
605. Billings M, Dye BA, Iafolla T, Baer AN, Grisius M, Alevizos I. Significance and Implications of Patient-reported Xerostomia in Sjögren's Syndrome: Findings From the National Institutes of Health Cohort. *EBioMedicine*. 2016;12:270–9.
606. Jensen SB, Vissink A. Salivary gland dysfunction and xerostomia in Sjögren's syndrome. Vol. 26, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2014. p. 35–53.
607. Szanto A, Szodoray P, Kiss E, Kapitany A, Szegedi G, Zeher M. Clinical, Serologic, and Genetic Profiles of Patients With Associated Sjögren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Immunol*. 2006;67:924–30.
608. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibilia J, Guillevin L, Gottenberg J-E, et al. Sjögren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2007;46:321–6.
609. Hernández-Molina G, Ávila-Casado C, Cárdenas-Velázquez F, Hernández-Hernández C, Calderillo ML, Marroquín V, et al. Similarities and differences between primary and secondary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2010;37:800–8.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Enfermedades con las que se ha asociado el Síndrome de Sjögren	3
Tabla 2:: Estudios de prevalencia de Síndrome de Sjögren Primario.....	4
Tabla 3: Estudios de Incidencia de Síndrome de Sjögren Primario.....	6
Tabla 4: Estadiaje biopsia glándula salival según Chisholm y Mason.	17
Tabla 5: Definición criterios sequedad oral y ocular según Manthorpe y cols y los Criterios de Copenhague	18
Tabla 6: Criterios de Clasificación de la ARC/EULAR para SS primario	22
Tabla 7: Comparación sensibilidad y especificidad Criterios Diagnósticos SS de acuerdo con Tsuboi y cols, Van Nimwengen y cols y Lee y cols.	23
Tabla 8: Tasa de flujo salival total fisiológica y disminuida.....	26
Tabla 9: Biomarcadores salivales asociados con Síndrome de Sjögren primario.	29
Tabla 10: Posibles alteraciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con SS sin complejo sicca.....	32
Tabla 11: Fármacos asociados a xerostomía	33
Tabla 12: Prevalencia manifestaciones extraglandulares más frecuentes en pacientes con SS	50
Tabla 13: EULAR Sjögren Syndrome disease activity index (ESSDAI), dominios, definiciones y puntuaciones.	53-56
Tabla 14: Factores riesgo desarrollo Linfoma en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.....	61
Tabla 15: Factores que incrementan el riesgo de mortalidad en pacientes SSp	63
Tabla 16: Herramientas terapéuticas del complejo sicca del SS y sus grados de recomendación según el CMBEO.....	65
Tabla 17: Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación según el CMBEO.....	66
Tabla 18: Contraindicaciones fármacos parasimpaticomiméticos	67
Tabla 19: Tratamiento de las complicaciones extraglandulares del Síndrome de Sjögren.	74-75
Tabla 20. Edad en años (grupo SS)	93
Tabla 21. Sexo (grupo SS)	94
Tabla 22. Tabaco (grupo SS).....	94
Tabla 23. Alcohol (grupo SS)	95
Tabla 24. Tensión Arterial (grupo SS)	96

Tabla 25. Lesiones orofaríngeas (grupo SS)	96
Tabla 26. Otras Enfermedades Autoinmunes (grupo SS)	97
Tabla 27 Xerostomía (grupo SS).....	98
Tabla 28 Xeroftalmia (grupo SS)	98
Tabla 29: Saliva Total en Reposo en ml/min (grupo SS).....	99
Tabla 30: Saliva Total Estimulada en ml/min (grupo SS).....	100
Tabla 31: Sialometría reposo (STR disminuida) (grupo SS)	100
Tabla 32: Sialometría estimulada (STE disminuida) (grupo SS)	101
Tabla 33: Test de Schirmer (grupo SS).....	102
Tabla 34: Biopsia (grupo SS)	102
Tabla 35: Hemograma (grupo SS).....	103
Tabla 36: Metabolismo glucosa (grupo SS).....	104
Tabla 37: Función hepática (grupo SS).	104
Tabla 38: Función renal (grupo SS).....	105
Tabla 39: Metabolismo óseo (grupo SS).....	106
Tabla 40: Metabolismo lípidos (grupo SS).....	106
Tabla 41: ANA (grupo SS).....	107
Tabla 42: Distribución pacientes del grupo SS en función de los títulos de ANA.	107
Tabla 43: Anti dsDNA (grupo SS).....	108
Tabla 44: ENA Screening (grupo SS).	109
Tabla 45: ENA SM (grupo SS).	109
Tabla 46: ENA RNP (grupo SS).....	110
Tabla 47: ENA SSA (grupo SS).....	111
Tabla 48: ENA SSA-Ro52 (grupo SS).	111
Tabla 49: ENA SSA-Ro60 (grupo SS).	112
Tabla 50: ENA SSB (grupo SS).....	113
Tabla 51: ENA Scl70 (grupo SS).	113

Tabla 52: ENA Jo1 (grupo SS).	114
Tabla 53: Centrómero (grupo SS).	115
Tabla 54: IgG (grupo SS).	115
Tabla 55: IgA (grupo SS).	116
Tabla 56: IgM (grupo SS).	117
Tabla 57: Proteína C-reactiva (grupo SS).	117
Tabla 58: Factor Reumatoide (grupo SS).	118
Tabla 59: Complemento C3 (grupo SS).	119
Tabla 60: Complemento C4 (grupo SS).	119
Tabla 61: Gamma globulina sérica (grupo SS).	120
Tabla 62: Albúmina sérica (grupo SS).	121
Tabla 63: Alfa 1 globulina sérica (grupo SS).	121
Tabla 64: Alfa 2 globulina sérica (grupo SS).	122
Tabla 65: Beta globulina sérica (grupo SS).	123
Tabla 66: Cociente albúmina/globulina (grupo SS).	123
Tabla 67: Comparación de la variable edad entre los dos grupos	125
Tabla 68: Comparación de la variable Saliva Total en Reposo entre los dos grupos	128
Tabla 69: Comparación de la variable Saliva Total Estimulada entre los dos grupos.	129
Tabla 70: Asociación-Independencia entra la variable Sialometría estimulada y el resto de variables cualitativas del grupo SS.	159-160
Tabla 71: Estudios que analizan la asociación entre SS e hipertensión arterial	168
Tabla 72: Porcentaje de pacientes que manifestaban xerostomía o xeroftalmia en las grandes cohortes de pacientes con SS publicadas comparado con nuestros resultados.	171
Tabla 73: Comparación de nuestros resultados cuantitativos de sialometría en reposo y estimulada con los de otros estudios publicados en la literatura.	172-173
Tabla 74: Porcentaje de pacientes con SS con sialometría total en reposo o estimulada disminuida según los estudios publicados en la literatura.	176-177
Tabla 75: Porcentaje de pacientes con SS son Test de Schirmer patológico según los diferentes estudios publicados en la literatura.	179

Tabla 76: Porcentaje de pacientes con biopsia de glándula salival menor compatible con SS según los diferentes estudios publicados en la literatura.	181
Tabla 77: Estudios que analizan la proporción de pacientes con SS que presentan diabetes mellitus. ...	183
Tabla 78: Estudios que analizan la proporción de pacientes con SS que presentan alteraciones en sus test hepáticos.	184
Tabla 79: Estudios que analizan la proporción de pacientes con SS que presentan alteraciones lipídicas.	185
Tabla 80: Frecuencia de positividad frente a los principales marcadores de autoanticuerpos mostrados por las grandes cohortes de pacientes con SS.	193-194
Tabla 81: Frecuencia de hipergammagobulinemia, hipocomplementemia y elevación en el FR entre los pacientes con SS de acuerdo con los diferentes estudios publicados en la literatura.	197-198
Tabla 82: Estudios que analizan la correlación entre alteración en la sialometría y otras variables características del SS.	203
Tabla 83: Proporción de la cantidad de saliva producido por cada tipo de glándula salival en función del estado del sujeto.	206
Tabla 84: Estudios que comparan variables entre SS primario y SS secundario	208

LISTADO DE FIGURAS

- Fig 1. Histograma de la variable Edad en años (grupo SS) 93**
- Fig 2. Diagrama de barras distribución sexo (grupo SS) 94**
- Fig 3 Diagrama de barras de la variable tabaco (grupo SS) 95**
- Fig 4 Diagrama de barras de la variable Alcohol (grupo SS). 95**
- Fig 5. Diagrama de barras de la variable Tensión Arterial (grupo SS) 96**
- Fig 6. Diagrama de barras de la variable Lesiones orofaríngeas en el grupo de pacientes con SS 97**
- Fig 7. Diagrama de barras de la variable Otras Enfermedades Autoinmunes (grupo SS) 97**
- Fig 8 Diagrama de barras de la variable Xerostomía en pacientes con SS. 98**
- Fig 9 Diagrama de barras de la variable Xeroftalmia en el grupo de pacientes con SS. 99**
- Fig 10: Histograma de la variable Saliva Total en Reposo en ml/min (grupo SS). 99**
- Fig 11: Histograma de la variable Saliva Total Estimulada en ml/min (grupo SS). 100**
- Fig 12: Diagrama de barras de la variable Sialometría (STR disminuida) en el grupo de pacientes con SS. 101**
- Fig 13: Diagrama de barras de la variable Sialometría estimulada (STE disminuida) en el grupo de pacientes con SS 101**
- Fig 14: Diagrama de barras de la variable Test de Schirmer en el grupo de pacientes con SS 102**
- Fig 15: Diagrama de barras de la variable Biopsia en el grupo de pacientes con SS 103**
- Fig 16: Diagrama de barras de la variable Hemograma en el grupo de pacientes con SS. 103**
- Fig 17: Diagrama de barras de la variable Metabolismo Glucosa en el grupo de pacientes con SS. 104**
- Fig 18: Diagrama de barras de la variable Función Hepática en el grupo de pacientes con SS. 105**
- Fig 19: Diagrama de barras de la variable Función Renal (grupo SS). 105**
- Fig 20: Diagrama de barras de la variable Metabolismo Óseo (grupo SS). 106**
- Fig 21: Diagrama de barras de la variable Metabolismo Lípidos en el grupo de pacientes con SS. 107**
- Fig 22: Histograma Títulos ANA (grupo SS) 108**
- Fig 23: Diagrama de barras de la variable Anti dsDNA para el grupo de pacientes con SS. 108**
- Fig 24: Diagrama de barras de los pacientes del grupo con SS en función de la variable ENA Screening. 109**
- Fig 25: Diagrama de barras de la variable ENA SM para el grupo de pacientes con SS 110**

- Fig 26: Diagrama de barras de la variable ENA RNP para el grupo de pacientes con SS. 110**
- Fig 27: Diagrama de barras de la variable ENA SSA para el grupo de sujetos con SS. 111**
- Fig 28: Diagrama de barras de la variable ENA SSA-Ro52 para el grupo de pacientes con SS. 112**
- Fig 29: Diagrama de barras de la variable ENA SSA-Ro60 en el grupo de pacientes con SS. 112**
- Fig 30: Diagrama de barras de la variable ENA SSB (grupo SS). 113**
- Fig 31: Diagrama de barras de la variable ENAScl70 (grupo SS). 114**
- Fig 32: Diagrama de barras de la variable ENA Jo1 del grupo de pacientes con SS. 114**
- Fig 33: Diagrama de barras de la variable centrómero en el grupo de pacientes con SS. 115**
- Fig 34: Diagrama de barras de la variable IgG (grupo SS). 116**
- Fig 35: Diagrama de barras de la variable IgA (grupo SS). 116**
- Fig 36: Diagrama de barras de la variable IgM (grupo SS). 117**
- Fig 37: Diagrama de barras de la variable Proteína C-reactiva en el grupo de pacientes con SS. 118**
- Fig 38: Diagrama de barras de la variable Factor Reumatoide (FR) en el grupo de pacientes con SS. 118**
- Fig 39: Diagrama de barras de la variable Complemento C3 en el grupo de pacientes con SS. 119**
- Fig 40: Diagrama de barras de la variable Complemento C4 (grupo SS). 120**
- Fig 41: Diagrama de barras de la variable Gamma globulina Sérica (grupo SS). 120**
- Fig 42: Diagrama de barras de la variable Albúmina Sérica (grupo SS). 121**
- Fig 43: Diagrama de barras de la variable Alfa 1 Globulina Sérica para el grupo de pacientes con SS. 122**
- Fig 44: Diagrama de barras de la variable Alfa 2 Globulina Sérica en el grupo de paciente con SS. 122**
- Fig 45: Diagrama de barras de la variable Beta Globulina Sérica (grupo SS). 123**
- Fig 46: Diagrama de barras de la variable Cociente Albúmina/Globulina (grupo SS). 124**
- Fig 47: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia al género. 126**
- Fig 48: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia al tabaco. 126**
- Fig 49: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia al alcohol. 127**
- Fig 50: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia a la presencia de anomalías en la tensión arterial. 128**
- Fig 51: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia a la existencia de alteraciones en la sialometría en reposo. 129**

Fig 52: Comparación entre el grupo de Sjögren y el control en referencia a la existencia de alteraciones en la sialometría estimulada. 130

Fig 53. Comparación de la variable sialometría estimulada en función del género entre los pacientes del grupo SS. 131

Fig 54. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la presencia de otras enfermedades autoinmunes entre los pacientes del grupo SS. 132

Fig 55 Comparación de la variable sialometría en función de la presencia de xerostomía entre los pacientes del grupo SS. 133

Fig 56. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la presencia de xeroftalmia entre los pacientes del grupo SS. 133

Fig 57 Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la alteración del test de Schirmer entre los pacientes del grupo SS. 134

Fig 58. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de si las biopsias son o no compatibles con síndrome de Sjögren el grupo de pacientes con SS. 135

Fig 59. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de alteraciones en los valores del hemograma de los pacientes del grupo SS. 135

Fig 60. Comparación de la variable sialometría en función de la existencia o no de alteraciones en los valores de metabolismo de la glucosa de los pacientes del grupo SS. 136

Fig 61. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de alteraciones en los valores de la función hepática de los pacientes del grupo SS. 137

Fig 62. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de alteraciones en los valores de la función renal de los pacientes del grupo SS. 138

Fig 63. Comparación de la variable sialometría en función de la existencia o no de alteraciones en los valores del metabolismo óseo de los pacientes del grupo SS. 138

Fig 64. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de alteraciones en los valores del metabolismo lipídico de los pacientes del grupo SS. 139

Fig 65. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para anticuerpos antinucleares en los pacientes del grupo SS. 140

Fig 66. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para anti dsDNA en los pacientes del grupo SS. 141

Fig 67. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad del screening ENA en los pacientes del grupo SS. 141

Fig 68. Comparación de la variable sialometría en función de la existencia o no de positividad para ENA SM en los pacientes del grupo SS. 142

Fig 69. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA RNP en los pacientes del grupo SS. 143

Fig 70. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA SSA en los pacientes del grupo SS. 144

Fig 71. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA SSA-Ro52 en los pacientes del grupo SS. 145

Fig 72. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA SSA-Ro60 en los pacientes del grupo SS. 145

Fig 73. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA SSB en los pacientes del grupo SS. 146

Fig 74. Comparación de la variable sialometría en función de la existencia o no de positividad para ENA Scl-70 en los pacientes del grupo SS. 147

Fig 75. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para ENA-Jo1 en los pacientes del grupo SS. 148

Fig 76. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de positividad para Centrómero en los pacientes del grupo SS. 148

Fig 77. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de IgG en el suero de los pacientes del grupo SS. 149

Fig 78. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de IgA en el suero de los pacientes del grupo SS. 150

Fig 79. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de IgM en el suero de los pacientes del grupo SS. 151

Fig 80. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de proteína C reactiva en el suero de los pacientes del grupo SS. 151

Fig 81. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de incremento de factor reumatoide en el suero de los pacientes del grupo SS. 152

Fig 82. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una disminución en los niveles de Complemento C3 en suero de los pacientes del grupo SS. 153

Fig 83. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una disminución en los niveles de Complemento C4 en suero de los pacientes del grupo SS. 154

Fig 84. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de un incremento en los niveles de Gamma globulina en suero de los pacientes del grupo SS. 154

Fig 85. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en los niveles de Albúmina en suero de los pacientes del grupo SS. 155

Fig 86. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en los niveles de Alfa 1 Globulina en suero de los pacientes del grupo SS. 156

Fig 87. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en los niveles de Alfa 2 Globulina en suero de los pacientes del grupo SS. 157

Fig 88. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en los niveles de Beta Globulina en suero de los pacientes del grupo SS. 157

Fig 89. Comparación de la variable sialometría estimulada en función de la existencia o no de una alteración en el cociente Albúmina/Globulina en suero de los pacientes del grupo SS. 158

Fig 90: Comparación de la variable hemograma en función de si los pacientes pertenecen al grupo SS primario o secundario. 162

Fig 91: Comparación de la variable ENA SSA en función de si los pacientes pertenecen al grupo SS primario o secundario. 162

Fig 92: Comparación de la variable FR en función de si los pacientes pertenecen al grupo SS primario o secundario. 163

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Síndrome de Sjögren (SS)	3
Linfocitos T (LT)	3
Linfocitos B (LB)	3
Síndrome de Sjögren primario (SSp)	3
Síndrome de Sjögren secundario (SSs)	3
Artritis reumatoide (AR)	5
Lupus eritematoso sistémico (LES)	5
Antígeno leucocitario humano (HLA)	7
Genome-wide association studies (GWAS)	7
Interferón (IFN)	7
Estructuras linfoideas ectópicas (ELEs)	8
T foliculares colaboradores (Tfc)	8
Interleuquinas (IL)	8
T1 colaboradores (T1c)	9
T17 colaboradores (T17c)	9
T reguladores (Treg)	9
Factor de necrosis tumoral (FNT)	10
Matriz metaloproteinasa-9 (MMP-9)	10
European League Against Rheumatism (EULAR)	10
EULAR Sjögren syndrome disease activity index (ESSDAI)	10
Molécula co-estimulante inducible de células T (ICOS)	11
Unión ICOS-ligando (ICOS-L)	11
Inmunoglobulina (Ig)	11
T2 colaboradores (T2c)	11
T foliculares-reguladores (Tfreg)	12
Factor reumatoide (FR)	12
Anticuerpos anti Síndrome-Sjögren A (Anti-SSA)	12
Anticuerpos anti Síndrome-Sjögren B (Anti-SSB)	12
Factor activador de células B (BAFF)	13

MicroARN (miARN)	13
Subunidad proteasómica Beta 8 (PSMB8)	13
Transportador asociado con procesamiento de antígeno tipo 1 (TAP1)	14
ARN mensajero (ARNm)	14
ADN metiltransferasa-1 (DNMT1)	14
Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5)	14
Signal transducers and activators of transcription (STAT1)	14
Interleukin-1 receptor associated Kinase 1 (IRAK1)	14
Fosfatidilinositol-3-quinasa - proteína quinasa B (PI3K-PKB)	14
Virus Epstein-Barr (VEB)	15
Receptores Toll-like (TLR)	15
Receptor de células B (BCR)	15
Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (eje HPA)	16
Hormona adrenocorticotropa (ACTH)	16
Anticuerpos antinucleares (ANA)	19
<i>European Community Study Group (ECSG)</i>	19
American-European Consensus Group (AECG)	19
American European Consensus Criteria (AECC)	19
Sistema de puntuación de Van Bijsterveld (VBS)	19
Saliva total en reposo (STR)	20
Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)	21
American College of Rheumatology (ACR)	21
Ocular Staining Score (OSS)	21
Antígenos nucleares extraíbles (ENAs)	25
Receptor tipo 3 muscarínico (M3R)	25
Saliva total estimulada (STE)	26
Electroforesis bidimensional (2DE)	28
Multi-Analyte Profiling (MAP)	29
Linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)	29
Inhibidor de la disociación de Rho-GDP (Rho-GDI)	30

Ciclofilina A (CypA)	30
Ultrasonografía de glándula salival (USGS)	30
Síndrome de boca ardiente (SBA)	34
Enfermedad del ojo seco “disease eye dry” (DED)	38
Queratoconjuntivitis seca (KCS)	38
Ocular Surface Disease Index (OSDI)	39
Standard Patient Evaluation of Eye Dryness (SPEED)	39
Symptom Assessment in Dry Eye survey (SANDE)	39
Impact of Dry Eye on Everyday Life survey (IDEEL)	39
Tiempo de rotura lagrimal (TBUT)	40
Erosiones epiteliales puntiformes (PEE)	40
Rosa de Bengala (RB)	41
Osmolaridad lagrimal (TO)	42
Eritema anular (EA)	43
Tomografía computerizada (TC)	45
Capacidad vital forzada (FVC)	45
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	45
Neumonitis intersticial inespecífica (NSIP)	46
Linfoma no-hodking (LNH)	46
Enfermedades cardiovasculares (ECV)	47
Virus de la hepatitis C (VHC)	49
Nefritis intersticial (NI)	50
Glomerulonefritis (GN)	50
Sistema nervioso periférico (SNP)	51
Sistema nervioso central (SNC)	51
<i>EULAR SS Patient Reported Index (ESSPRI)</i>	51
Tomografía computerizada de alta resolución (HRCT)	54
New York Heart Association (NYHA)	54
Transferencia pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)	54
Filtrado glomerular (FGR)	54

Electro miograma (EMG)	55
Resonancia Magnética (RM)	55
Estudio de conducción nerviosa (NCS)	55
Bloqueo cardiaco congénito (BCC)	57
Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL)	59
Linfoma nodal de zona marginal de células B (NMZL)	59
Factor nuclear kappaB (NF-kB)	60
Enfermedad linfoproliferativa (ELP)	60
Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CMBEO)	65
Ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCAs)	66
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	67
Fármacos antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (FARME)	67
Rituximab (RTX)	67
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	70
ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)	74
Tensión arterial (TA)	93
Proteína C-reactiva (PCR)	117
Bilirrubina, aspartato aminotransferasa (GOT)	183
Alanina aminotransferasa (GPT)	183
Fosfatasa alcalina (ALP)	183
Gammaglutamil transferasa (γ -GT)	183
Lipoproteínas de alta densidad (HDL)	185
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)	185

ANEXOS

ANEXO I

IMPRESO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS A INCLUIR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Título del proyecto: Estudio de la cavidad oral y del flujo salival en los pacientes con Síndrome de Sjögren y la posible influencia de las medicaciones que reciben

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Prof. Dr. D. José Vicente Bagán Sebastián

OBJETIVOS:

Realizar un estudio de investigación para determinar si existen alteraciones en el estado bucodental y periodontal, así como en la función salival de pacientes con Síndrome de Sjögren.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se le va a realizar un estudio de la cavidad bucal valorando su estado de salud oral y su función salival. En estos pacientes, como protocolo habitual diagnóstico, siempre solicitamos una radiografía panorámica de la cavidad oral (ortopantomografía) como prueba rutinaria y una sialometría. En la ortopantomografía podremos valorar su estado dental y periodontal. En la sialometría (recolección de saliva) podremos valorar si existe disminución de su flujo salival.

Si Ud. esta de acuerdo, libremente firme el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

RIESGOS Y BENEFICIOS

No existen riesgos asociados ya que tanto la ortopantomografía, como la sialometría y la exploración de su boca son procedimientos no invasivos e indoloros. Además, la sialometría es una prueba necesaria para el correcto seguimiento del paciente con síndrome de Sjögren.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a conocer mejor los efectos del síndrome de Sjögren sobre la cavidad oral.

Esta información podrá ser aprovechada en su propia salud.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna. Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba

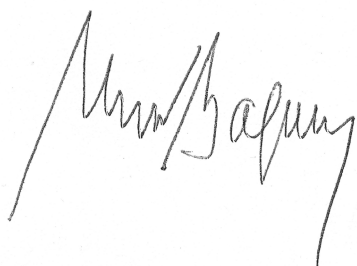
CONFIDENCIALIDAD

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En concreto, las muestras se identificarán con un número y se agruparan por patologías afines. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Universidad de Valencia así como por organismos gubernamentales competentes.

Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio.

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con el Dr. José V. Bagán Sebastián - teléfono 963131896 que es el médico responsable de esta investigación y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.



Fdo.: José Vicente Bagán Sebastián Investigador Principal del Proyecto

Universidad de Valencia y Servicio de Estomatología del HGUV TEL: 963131896

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE SUJETO DE ESTUDIO

Título del estudio: Estudio de la cavidad oral y del flujo salival en los pacientes con Síndrome de Sjögren y la posible influencia de las medicaciones que reciben

Yo,.....

He leído la hoja de información anterior. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. José V. Bagán Sebastián para la explicación del estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Doy mi consentimiento para participar en este estudio y para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

Firmado.....

Fecha.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del estudio: Estudio de la cavidad oral y del flujo salival en los pacientes con Síndrome de Sjögren y la posible influencia de las medicaciones que reciben

Yo, en calidad de:

..... de:

.....

He leído la hoja de información anterior. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. José V. Bagán Sebastián para la explicación del estudio. Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Comprendo que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto

En mi presencia se ha dado a

.....toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que.....

..... participe en el estudio. Doy mi consentimiento para participar en este estudio.

Firmado..... Fecha.....

ANEXO II

CUESTIONARIO SUJETOS A INCLUIR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Name: _____

Patient's number: _____

Age:.....year

Gender: M/F

Current Smoking: Yes/No/missing

Current Alcohol: Yes/No/missing

Heart rate:.....bp/min

Systolic Blood pressure:mmHg

Diastolic Blood pressure:mmHg

Medications: List all medications, indicating the generic name (e.g. enalapril) after the appropriate category below.

None 0

Analgesics (Non-narcotic) 1: _____

Analgesics (Narcotic) 2: _____

Antacids 3 _____

Antianxiety Drugs 4 _____

Antiarrhythmics 5 _____

Antibiotics 6 _____

Anticoagulants and Thrombolytics 7 _____

Anticonvulsants 8 _____

Antidepressants 9 _____

Antidiarrheals 10 _____

Antiemetics 11 _____

Antifungals 12 _____

Antihistamines 13	_____
Antihypertensives 14	_____
Anti-Inflammatories 15	_____
Antineoplastics 16	_____
Antipsychotics 17	_____
Antipyretics 18	_____
Antivirals 19	_____
Barbiturates 20	_____
Beta-Blockers 21	_____
Bronchodilators 22	_____
Corticosteroids 23	_____
Cough Suppressants 24	_____
Decongestants 25	_____
Diuretics 26	_____
Expectorant 27	_____
Hormones 28	_____
Hypoglycemics (Oral) 29	_____
Immunosuppressives 30	_____
Laxatives 31	_____
Muscle Relaxants 32	_____
Sex Hormones (Female) 33	_____
Sex Hormones (Male) 34	_____
Sleeping Drugs 35	_____
Vitamins/Supplements 36	_____
Herbal Remedies 37	_____
Homeopathic Remedies	_____
Other 37	_____

Oral-pharyngeal diseases: Yes/No/missing (for each of those mentioned in the materials and methods)

- Yes/No/missing: erythema
- Yes/No/missing: erosion/ulcer
- Yes/No/missing: leukokeratotic lesions

Systemic diseases: Yes/No/missing (for each of those mentioned in the materials and methods)

- Yes/No/missing: primary Sjögren's syndrome
- Yes/No/missing: secondary Sjögren's syndrome
- Yes/No/missing: rheumatoid arthritis
- Yes/No/missing: systemic lupus erythematosus
- Yes/No/missing: discoid lupus
- Yes/No/missing: progressive systemic sclerosis
- Yes/No/missing: primary biliary cirrhosis
- Yes/No/missing: sarcoidosis
- Yes/No/missing: type I and II diabetes
- Yes/No/missing: acquired immunodeficiency syndrome
- Yes/No/missing: Hepatitis C virus
- Yes/No/missing: depression
- Yes/No/missing: anxiety
- Yes/No/missing: eating disorder (e.g. anorexia, bulimia)
- Yes/No/missing: gastroesophageal reflux
- Yes/No/missing: history of stroke
- Yes/No/missing: Parkinson's disease.

UWS:mL/min

SWS:.....mL/min

Shimmer test: In both eyes

ANEXO III

VARIABLES DE LABORATORIO ANALIZADAS PARA LOS SUJETOS DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

HEMOGRAMA

Hematíes [4.2 - 5.4] $10^{12}/L$
Hemoglobina [12.5 - 16.0] g/dL
Hematocrito [37.0 - 48.0] %
VCM [78.0 - 100.0] fL
HCM [27.0 - 31.0]pg
CHCM [32.0 - 36.0] g/dL
ADE [11.5 - 14.0] %
Leucocitos [3.8 - 10.8] $10^9/L$
Neutrófilos [40.0 - 75.0] %
Linfocitos [20.0 - 45.0] %
Monocitos [2.0 - 10.0] %
Eosinófilos [1.0 - 6.0] %
Basófilos [0.0 - 2.0] %
Neutrófilos [1.8 - 7.5] $10^9/L$
Linfocitos * [1.5 - 4.0] $10^9/L$
Monocitos [0.2 - 0.8] $10^9/L$
Eosinófilos [0.04 - 0.5] $10^9/L$
Basófilos [0.0 - 0.1] $10^9/L$
Plaquetas [135.0 - 350.0] $10^9/L$
VPM [7.6 - 11.0] fL
VSG [1.0 - 20.0] mm/h

METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Glucosa [74.0 - 106.0] mg/dL

FUNCIÓN HEPÁTICA

Bilirrubina total [0.3 - 1.2] mg/dL
Aspartato Aminotransferasa GOT [10.0 - 31.0] U/L
Alanina Aminotranferasa GPT [10.0 - 34.0] U/L
Fosfatasa Alcalina [35.0 - 104.0] U/L
Gammaglutamil Transferasa [5.0 - 38.0] U/L

FUNCIÓN RENAL

Urea [17.0 - 43.0] mg/dL
Creatinina [0.51 - 0.95] mg/dL
FG Estimado CKD-EPI ≥ 90 mL/min/1,73m²

METABOLISMO ÓSEO

Calcio [8.8 - 10.6] mg/dL
Fósforo [2.5 - 4.5] mg/dL
Calcio Corregido a Albúmina [8.8 - 10.6] mg/dL

METABOLISMO LIPÍDICO

Colesterol Total [100.0 - 200.0] mg/dL
Triglicéridos [50.0 - 150.0] mg/dL
Colesterol HDL [40.0 - 200.0] mg/dL
Colesterol LDLc [0.0 - 130.0] mg/dL

INMUNOLOGIA

ANA Inmunofluorescencia (títulos)
dsDNA Anticuerpos [<27 UI/ml: Negativo]. [27-35 UI/ml: Indeterminado]. [>35 UI/ml: Positivo]
ENA Screening

ENA SM Anticuerpos
ENA RNP Anticuerpos
Anticuerpos anti SSa
 Anticuerpos anti SSa / Ro52
 Anticuerpos anti SSa / Ro60
ENA SS-b Anticuerpos
ENA Scl-70 Anticuerpos
ENA Jo-1 Anticuerpos

Centrómero

Inmunoglobulina IgG [800.0 - 1400.0] mg/dL
Inmunoglobulina IgA [100.0 - 300.0] mg/dL
Inmunoglobulina IgM [70.0 - 280.0] mg/dL

Proteína C Reactiva [0.0 - 0.5] mg/dL
Factor Reumatoide [0.0 - 14.0] U/L
Complemento C3 (Suero) [85.0 - 193.0] mg/dL
Complemento C4 (Suero) [12.0 - 36.0] mg/dL

PROTEINOGRAMA EN SUERO

Albúmina [55.8 - 66.1] %

Alfa 1 Globulina [2.9 - 4.9] %

Alfa 2 Globulina [7.1 - 11.8] %

Beta Globulina [8.4 - 13.1] %

Gammaglobulina [11.1 - 18.8] %

Cociente Albúmina/Globulina [1.2 - 1.8] %