



<https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.4171>

Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un hospital universitario en Colombia

Clinical and sociodemographic profile of Sjögren syndrome in a university hospital in Colombia.

Luis David Moreno-Useche,^{1,2} Diego Alejandro Rangel-Rivera,^{1,2} Karen Lorena Rangel-Rivera,¹ Jorge Mario Palmezano-Díaz,^{1,2} Jenny Carolina Salazar-Flórez¹

Resumen

OBJETIVO: Analizar las manifestaciones clínicas y sociodemográficas en pacientes con síndrome de Sjögren que fueron atendidos en el Hospital Universitario de Santander, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal retrospectivo. La población de estudio la conformaron pacientes mayores de 13 años que ingresaron al Hospital Universitario de Santander entre 2012 y 2016. Se excluyeron los pacientes que no tenían una historia clínica completa y detallada.

RESULTADOS: Se analizaron 45 pacientes con síndrome de Sjögren, obteniéndose una prevalencia de 12 por cada 100,000 pacientes; 41 eran mujeres. El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 55.4 años. La mediana del tiempo de evolución de los síntomas fue de 48 meses. Todos los pacientes fueron captados del servicio de consulta externa. La xerostomía fue el hallazgo clínico más frecuente, seguido por ausencia de lago salival; con menor frecuencia se observó afectación ocular, mientras que solo 6 de 45 pacientes tuvieron fenómeno de Raynaud; 40 de 45 pacientes tenían una enfermedad sistémica, de éstos, 19 cumplían criterios para una segunda enfermedad autoinmunitaria; 14 casos tenían artritis reumatoide.

CONCLUSIONES: La prevalencia del síndrome de Sjögren en nuestro estudio fue menor a la reportada en la bibliografía disponible, parámetros como el sexo se mantuvieron de acuerdo con lo descrito.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Sjögren; sicca; xerostomía.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the clinical and sociodemographic manifestations in patients with Sjögren syndrome who were treated at the University Hospital of Santander.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cross-sectional descriptive study. The study population was integrated by patients older than 13 years who entered to University Hospital of Santander in Colombia from 2012 to 2016. Patients who did not have a complete and detailed medical history were excluded.

RESULTS: Were analyzed 45 patients with Sjögren syndrome, we got a prevalence of 12/100,000 patients; 41 were women. The average age in the cases was 55.4 years. The median of evolution time of the symptoms was of 48 months. All the patients were caught in the outpatient consultant. Xerostomia was the clinical manifestation most frequently found, followed by the absence of saliva lake; in lesser frequency the ophthalmic disease, while only 6 cases presented Raynaud's phenomenon; 40 out of 45 patients had another systemic disease, 19 of them had rheumatoid arthritis.

CONCLUSIONS: The prevalence of Sjögren syndrome in our study was lesser than the current literature; the gender ratio remained similar to other studies.

KEYWORDS: Sjögren syndrome; Xerostomia; Sicca.

¹ Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Santander, Colombia.

² Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Recibido: 17 de abril 2020

Aceptado: 4 de agosto 2020

Correspondencia

Diego Alejandro Rangel Rivera
diegorangelrivera@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Moreno-Useche LD, Rangel-Rivera DA, Rangel-Rivera KL, Palmezano-Díaz JM, Salazar-Flórez JC. Perfil clínico y sociodemográfico del síndrome de Sjögren en un hospital universitario en Colombia. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 520-528.



ANTECEDENTES

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria del tejido conectivo que afecta el aparato exocrino de las glándulas.¹ Es la segunda enfermedad autoinmunitaria crónica más frecuente, con incidencia de alrededor del 1%. Su diagnóstico depende de la manifestación de un conjunto de signos y síntomas que llevan a una vía común, el síndrome sicca, cuyas principales manifestaciones son xerostomía, xeroftalmia y xerodermia.^{1,2} Las características clínicas se manifiestan con una variada frecuencia y con distinto grado de severidad entre pacientes; por ello los pacientes son subdiagnosticados o existe un lapso considerable entre el inicio de los síntomas y el correcto diagnóstico.

Se considera Sjögren primario cuando se evidencia claramente el síndrome sicca, en ausencia de otra enfermedad reumática o sistémica no reumática que pueda implicar la producción de fluidos y secreciones de las glándulas (principalmente salivares y lacrimales), junto con hallazgos serológicos e histopatológicos sugerentes.¹ Deben descartarse inicialmente condiciones fisiológicas que predispongan a la xerostomía y otros síntomas de sequedad, por ejemplo, hipotiroidismo por el climaterio, administración de medicamentos anticolinérgicos, entre otros.^{1,3} Está ampliamente descrita la poliautoinmunidad en el síndrome de Sjögren, lo que últimamente ha dirigido un amplio estudio para establecer una vía común en las enfermedades autoinmunitarias.⁴

Se ha propuesto distinguir el daño oftálmico en el síndrome de Sjögren de otras afecciones. Por ello, el término xeroftalmia se ha acuñado a los hallazgos oftálmicos patológicos derivados de la deficiencia de vitamina A. Mientras que la queratoconjuntivitis sicca debería usarse para describir el proceso fisiopatológico que envuelve al ojo por la falta de lubricación oftálmica,

que va desde la sensación de cuerpo extraño, fotopsia y visión borrosa hasta la laceración y ulterior úlcera corneal.⁵ El anterior proceso lo describió el oftalmólogo danés Henrik Sjögren, quien además observó que tales hallazgos eran más frecuentes en mujeres en edad media con artropatías, siendo éste el origen del epónimo. No obstante, no fue el oftalmólogo quien hizo el primer acercamiento a la enfermedad, sino Mikulicz en 1892 cuando describió un paciente con daño inflamatorio en las glándulas parótida y lacrimal. Sin embargo, el síndrome de Mikulicz poco se reconoció, pues también es epónimo de algunos hallazgos en procesos oncológicos, tuberculosis, enfermedad relacionada con IgG4, entre otros.⁶

El diagnóstico debe sospecharse a partir de los hallazgos clínicos, para posteriormente dirigir un estudio paraclínico basado en la existencia de autoanticuerpos circulantes contra las células que conforman el aparato glandular. Sin embargo, en algunas situaciones se hace necesaria una biopsia reportada con infiltrado linfocítico, predominio T CD4+ y célula B CD20+, generalmente alrededor de la célula epitelial, reportada con frecuencia como sialoadenitis linfocítica focal.⁷

Desde 1960 se trató de unificar los signos y síntomas más comunes en los pacientes, para poder direccionar el diagnóstico de síndrome de Sjögren. En 1993 el Grupo Consenso Americano-Europeo (AECG) publicó los criterios diagnósticos que nueve años después revisaría.⁸ Esta actualización es una de las más utilizadas hoy día para el diagnóstico y estudio de la enfermedad. Enfoca al paciente con síntomas sicca por medio de un cuestionario subjetivo; sin embargo, el paciente con pocos o sin síntomas sicca también podría diagnosticarse al tener en cuenta algunas medidas objetivas, como la existencia de autoanticuerpos Ro/SSA, La/SSB, o hallazgos histopatológicos sugerentes.

Asimismo, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) definió en 2012 los criterios para el diagnóstico de síndrome de Sjögren, que tienen como población de estudio a pacientes con sospecha de la enfermedad, mas no a la población en general como supone la AECC, además, resta importancia a lo subjetivo.⁹ Sin embargo, ambas escalas muestran un rendimiento diagnóstico alto y no ha podido comprobarse superioridad de alguna.

En cuanto al tratamiento, no existe un medicamento que modifique el desenlace de la enfermedad; no obstante, se han estudiado algunos medicamentos biológicos para tratar algunos síntomas resistentes a los tratamientos inicialmente recomendados; por ejemplo, el rituximab muestra efectividad contra la fatiga y malestar, pero no modifica los desenlaces primarios. Se sigue estudiando la posibilidad de prescribir otros biológicos en los pacientes que cursen con poliautoinmunidad.¹⁰

El objetivo de nuestra investigación es analizar las manifestaciones clínicas y sociodemográficas presentes en los pacientes con síndrome de Sjögren que fueron atendidos en el Hospital Universitario de Santander, Colombia, entre 2012 y 2016, con el propósito de establecer algunas variables clínicas y paraclínicas que puedan ofrecer un abordaje temprano e integral al paciente con síndrome de Sjögren primario y realizar el diagnóstico oportuno dentro del síndrome de poliautoinmunidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo. La población de estudio estaba conformada por todos los pacientes que ingresaron a un Hospital Universitario de Colombia entre 2012 y 2016. A través de los códigos de enfermedades autoinmunitarias del CIE-10, se localizaron en la base estadística de esta institución los pacientes

que durante su ingreso u hospitalización tuvieron el diagnóstico de síndrome de Sjögren. Se excluyeron los pacientes menores de 13 años o que tuvieran historia clínica incompleta.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para su respectiva tabulación y sistematización de los datos. Las principales variables del estudio incluyeron características sociodemográficas, tiempo de evolución de la enfermedad, manifestaciones clínicas, comorbilidades, estudios paraclínicos y terapia recibida. Los datos se analizaron con el programa estadístico Stata 12.0.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 45 pacientes. La prevalencia del síndrome de Sjögren fue de 12 casos por 100,000 habitantes. El promedio de edad de los casos fue de 55.4 ± 12.9 años. La mediana del tiempo de evolución de los síntomas fue de 48 meses (4 años). De los 45 casos, 41 eran mujeres. Además, los 45 pacientes fueron captados en el servicio de consulta externa. **Cuadro 1**

Al analizar las variables clínicas de la población, se encontró que 40 pacientes tenían alguna comorbilidad, que podría ser una enfermedad sistémica reumatológica o no reumatológica; 19 pacientes de los 40 descritos tenían otra enfermedad autoinmunitaria; 14 pacientes padecían artritis reumatoide, que fue el diagnóstico reumatológico secundario más frecuente en los pacientes con síndrome de Sjögren. Es decir, el 31% de los pacientes con síndrome de Sjögren tenían artritis reumatoide.

Cuadro 1. Características sociodemográficas (n = 45)

Edad promedio	55.4 ± 12.9 años
Mediana de tiempo de evolución	48 meses (4 años)
Sexo	Mujer: 41
Lugar de diagnóstico	Consulta externa: 45

Entre las manifestaciones clínicas, la más frecuente en nuestro estudio fue la xerostomía (42 de 45), seguida de ausencia de lago salival en 39 pacientes; 38 pacientes tenían artralgias, mientras que el daño ocular afectó a 35 de 45 pacientes, la xerodermia se manifestó en 32 de 45 pacientes, las mialgias en 25, la hipertrofia parotídea en 18 casos y, finalmente, 6 pacientes tuvieron fenómeno de Raynaud. **Figura 1**

A casi todos los pacientes se les realizaron estudios paraclínicos que consistían en hemograma, velocidad de eritrosedimentación globular (VSG) y estudios inmunológicos (factor reumatoideo, anti-Ro/SSA y anti-La/SSB). Veinticuatro casos tenían anemia y 12 casos leucopenia. La VSG se encontró elevada en 29 casos. El anti-Ro/SSA fue positivo en 25 casos (56%), en 16 casos (36%) el anti-La/SSB fue positivo y 32 pacientes mostraron factor reumatoideo positivo. Un caso no registró datos acerca de los estudios inmunológicos. **Figura 2**

Al analizar las características clínicas de los casos se encontró que 40 de los 45 pacientes incluidos tenían alguna comorbilidad, de los que 19 padecían otra enfermedad autoinmunitaria; la artritis reumatoide fue la relacionada con más frecuencia en 14 casos, seguida por

el lupus eritematoso sistémico en 2, esclerosis sistémica en 2 y cirrosis biliar primaria en uno.

Cuadro 2

El esquema terapéutico proporcionado a los pacientes con síndrome de Sjögren iba encaminado principalmente a modificar los síntomas oculares. Se encontró que 35 de 45 pacientes recibieron lágrimas artificiales, 33 casos pilocarpina, mientras que 27 recibieron manejo conjunto con Oftalmología. Solo a 14 pacientes se les indicó hidroxycloroquina. **Figura 3**

DISCUSIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria del tejido conectivo, en la que parece que la célula epitelial de las glándulas salivales y lacrimales (en mayor proporción) son el mecanismo autoantigénico para dar inicio y progresión al síndrome sicca. En la actualidad, se ha identificado a los linfocitos T y B implicados en su fisiopatogenia, así como la generación de moléculas antigénicas provenientes de cuerpos apoptóticos que emergen a la superficie de la célula epitelial, apótopes, para ser reconocidos por células presentadoras de antígeno y así generar una respuesta inmunitaria humoral,¹¹ pues se ha observado que varios años antes del inicio

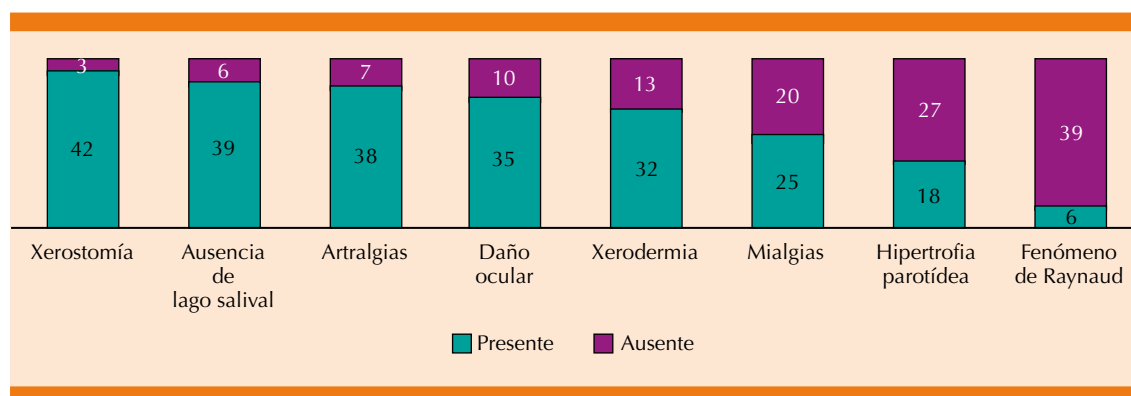
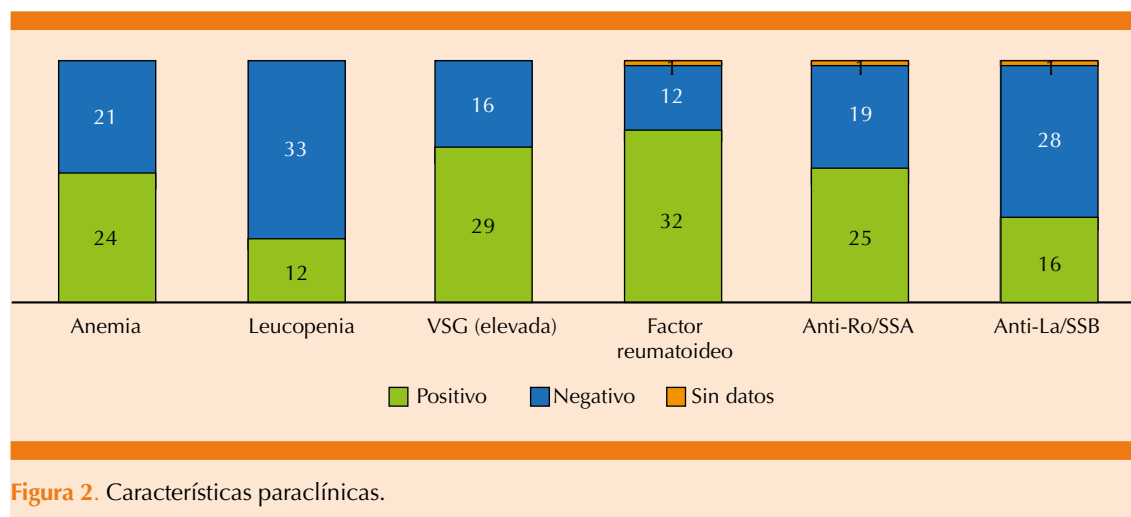


Figura 1. Variables clínicas.

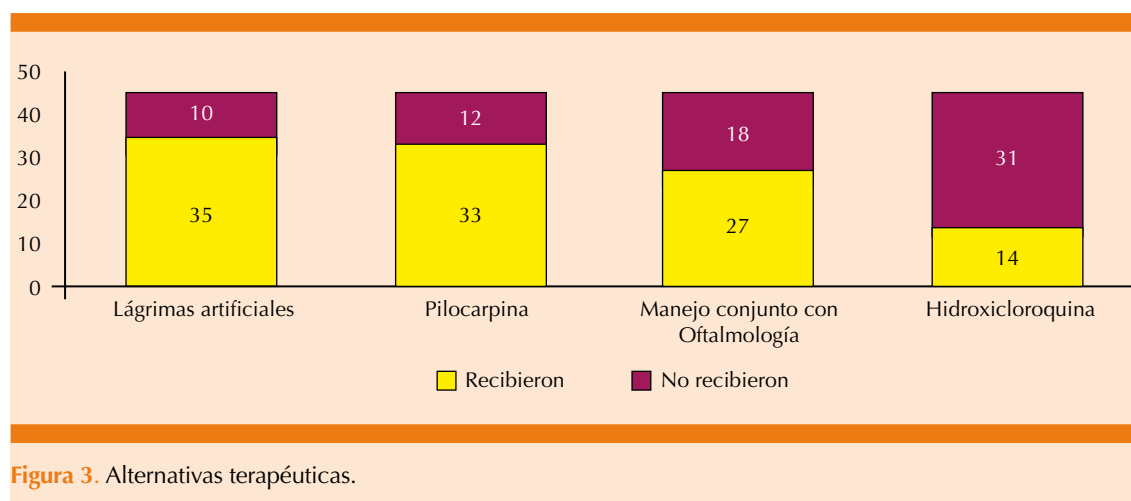


Cuadro 2. Características clínicas

Variable	Núm.
Comorbilidades	40
Enfermedades autoinmunitarias	19
Artritis reumatoide	14
Lupus eritematoso sistémico	2
Esclerosis sistémica	2
Cirrosis biliar primaria	1

de los síntomas y diagnóstico de la enfermedad ya había anticuerpos circulantes.¹²

Se describe que la incidencia del síndrome de Sjögren es del 0.5 al 1% de la población. La prevalencia que encontramos en nuestro estudio es de 12 casos por 100,000 pacientes, mucho menor que la encontrada por Qin y su grupo de 60.82 casos por cada 100,000 pacientes.¹³ Asimismo, la tasa de incidencia promedio en





su estudio es de 6.92 casos por cada 100,000 habitantes-años a riesgo, siendo mayor en las mujeres en comparación que en los hombres: 12.3 vs 9.29/100,000 habitantes-año, respectivamente. De igual manera, la razón mujer:hombre en nuestro estudio fue de 8:1, similar a la del estudio mencionado (9.15:1),¹³ mientras que en otros estudios llega a ser de 20:1.¹⁴ Los datos anteriores se obtuvieron de un metanálisis que se basó en 18 estudios, en los que había gran heterogeneidad y en algunos diferían los criterios de clasificación. Cabe aclarar que ese metanálisis solo tomó los casos de síndrome de Sjögren primario.¹³

Datos similares se obtuvieron de un estudio realizado en Taiwán, cuyos autores afirmaban tratar a 10 pacientes con síndrome de Sjögren por cada hombre diagnosticado. No obstante, la mortalidad en los hombres era 3 veces superior a la de las mujeres.¹⁵ No podemos concluir la hipótesis anterior porque la finalidad de nuestro estudio es descriptiva y no longitudinal; aun sabiendo que las dos principales causas de muerte son la enfermedad cardiovascular y el cáncer.¹⁶ La media de edad de los casos en nuestro estudio fue de 55.4 ± 12.9 años; sin embargo, no se observaron los dos picos de máxima prevalencia descritos, mujeres de 55-65 años, mientras que en el hombre es más prevalente en los mayores de 65 años.¹⁴

Como se comentó al inicio, el síndrome de Sjögren comparte muchos mecanismos fisiopatológicos que incorporan procesos inmunológicos, por lo que se ha descrito el término poliautoinmunidad cuando un paciente cumple con criterios clínicos, serológicos e inmunológicos para más de una enfermedad autoinmunitaria; de la misma manera, el síndrome autoinmunitario múltiple (MAS) se reconoce cuando un paciente tiene tres o más enfermedades autoinmunitarias al tiempo.¹⁷ Desde 1979 nació el concepto de síndrome de Sjögren primario, cuando no existe

evidencia de otra enfermedad autoinmunitaria en el paciente.¹⁸

La xerostomía fue la manifestación clínica más común encontrada en los casos de nuestro estudio (96%), mientras que el 78% de los pacientes tenían afectación ocular (queratoconjuntivitis sicca), cuando los anteriores sobrevienen al tiempo se conoce como síndrome sicca, datos semejantes a los reportados por Brito y su grupo.⁵ Por otro lado, la afectación articular en nuestro estudio fue del 84%, superior a lo observado por Ramos-Casals y colaboradores (53%).¹⁹ Sin embargo, estos datos se obtuvieron de pacientes con síndrome de Sjögren primario, en cambio, en nuestro estudio no se distingue entre la afectación articular debida a artritis reumatoide. Entre las manifestaciones del síndrome Sjögren se encuentra el fenómeno de Raynaud,⁵ observado en 6 de 45 casos, cuya proporción es la esperable según Ramos-Casals y su grupo.²⁰

En nuestro estudio se observó que 40 pacientes tenían por lo menos una comorbilidad, en 19 de 40 casos fue una segunda enfermedad autoinmunitaria, por lo que concluimos que la proporción de poliautoinmunidad en síndrome de Sjögren en este estudio es del 24.3%, proporción semejante a la del estudio de Amador y su grupo; sin embargo, éste se realizó con una cohorte de 410 pacientes con síndrome de Sjögren, donde encontraron que la enfermedad autoinmunitaria acompañante más frecuente era la que afectaba la glándula tiroides (21.5%), seguida por artritis reumatoide (8.3%) y lupus eritematoso sistémico (7.6%).⁴ La proporción de poliautoinmunidad en Sjögren reportada por Lockshin fue del 52%.²¹

La enfermedad autoinmunitaria que con mayor frecuencia se asoció con el síndrome de Sjögren fue la artritis reumatoide ($n = 14$), lo que muestra similitud con estudios que reportan dicha dualidad entre el 5 y el 31%.²² Se han encontrado anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado

(ACPA) en el 7.2% de los pacientes con Sjögren, factor reumatoideo negativo y sin síntomas articulares.²³ Además, existe evidencia de que aproximadamente la mitad de estos pacientes tendrán artritis reumatoide y más si hay reactantes de fase aguda elevados.²⁴ Por tanto, la VSG en nuestro estudio no cumple un papel específico en cuanto al diagnóstico de síndrome de Sjögren primario ni poliautoinmunidad; sin embargo, abre la puerta para posteriores investigaciones longitudinales en esta población.

Existen algunos exámenes de laboratorio que son básicos y necesarios para el abordaje integral del paciente con sospecha de síndrome de Sjögren, que son: anticuerpos antinucleares (ANAs), factor reumatoideo, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB.^{9,25} Los ANAs se encuentran en el 85% de los pacientes con síndrome de Sjögren, mientras que los Anti-Ro y Anti-La en el 33 y 23%, respectivamente.^{3,25} Nuestro estudio encontró que el 56% de los casos tenían títulos elevados de Anti-Ro/SSA y, en menor escala (36%), de Anti-La/SSB. El complejo Anti-Ro está compuesto por anti-Ro60 y anti-Ro52; en algunos casos se encuentra elevado con más frecuencia el último, por lo que es razonable cuantificar las concentraciones de anticuerpos por separado.^{26,27} Asimismo, el factor reumatoideo es una inmunoglobulina que puede estar elevada en muchos casos de Sjögren, en nuestro estudio 32 de 45 pacientes lo tenían elevado. Éste es muy inespecífico; sin embargo, un consenso de expertos respaldó su uso en el escenario en que los Anti-Ro y Anti-La sean negativos y el factor reumatoideo y ANAs sean positivos.⁹

En el abordaje terapéutico del síndrome de Sjögren se tiene en cuenta la existencia de los síntomas que afectan la calidad de vida del paciente y su severidad. Por tanto, el manejo de la afectación ocular es parte fundamental del tratamiento para lo cual existen guías de manejo del ojo seco asociado con Sjögren.²⁸

Las lágrimas artificiales son tan efectivas como otros tratamientos y tienen escasos efectos adversos. Además, los secretagogos orales, como la pilocarpina, que estimulan los receptores M3 glandulares, aumentan la producción de lágrima y saliva.²⁸ Esta terapia cuenta con nivel de evidencia I y hay estudios que comprueban su efectividad frente a lágrimas artificiales y a la oclusión puntual.²⁹

En cuanto a la administración de terapias modificadoras de enfermedad, hay escasa evidencia disponible. Solamente es recomendable la administración de corticoides en casos de síndrome de Sjögren complicado con nefritis, neumonitis o neuropatía periférica.³⁰ Asimismo, solo la hidroxiquina es útil en casos que se acompañen de lupus cutáneo subagudo y ocasionalmente para tratar las artralgias; sin embargo, esto último carece de un aceptable nivel de evidencia³¹ porque en la población evaluada solo se administró en 14 de 45 casos.

CONCLUSIONES

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria cuyos síntomas derivan de la afectación de la producción glandular, generalmente salival y lacrimal. Cuando no se reconocen otras afecciones autoinmunitarias en el paciente, se denomina síndrome de Sjögren primario; sin embargo, un gran número de pacientes con Sjögren se encuentran en el espectro de la poliautoinmunidad y con menos frecuencia dentro del MAS. Aunque es una de las enfermedades del tejido conectivo más prevalentes, existe un periodo variable en el que la enfermedad es subdiagnosticada.

Cuando hay alta sospecha de síndrome de Sjögren, el abordaje debe complementarse con algunos estudios paraclínicos, como los exámenes de laboratorio que comprueban autoinmunidad. En algunos escenarios no ofrecen

un adecuado rendimiento, por lo que se indica la biopsia en búsqueda de sialoadenitis linfocítica. Es recomendable realizar estudios de extensión cuando se sospecha otra enfermedad autoinmunitaria, pues su tratamiento y pronóstico varían. En el momento no existe evidencia que compruebe la eficacia de un tratamiento potencial modificador de enfermedad. En la actualidad el tratamiento se centra en el control de los síntomas y la vigilancia de probables complicaciones.

REFERENCIAS

- Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30 (1): 189-220. doi: 10.1016/j.berh.2016.04.003.
- Vivino FB. Sjögren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol* 2017; 182: 48-54. doi: 10.1016/j.clim.2017.04.005.
- Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366 (9482): 321-31. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66990-5.
- Amador-Patarroyo MJ, Arbelaz JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 39(3): 199-205. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.008.
- Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(2): 137-56. doi: 10.1586/1744666X.2016.1109449.
- Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun Rev* 2005; 4 (4): 195-200. doi: 10.1016/j.autrev.2004.10.005.
- Luciano N, Valentini V, Calabro A, Elefante E, et al. One year in review 2015: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (2): 259-71.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, 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 (6): 554-8. doi: 10.1136/ard.61.6.554.
- McMahon T, van Zijl PCM, Gilad AA. *NIH Public Access*. 2015; 27(3): 320-31.
- Barone F, Colafrancesco S. Sjögren's syndrome: From pathogenesis to novel therapeutic targets. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 58-62.
- Reed JH, Jackson MW, Gordon TP. B cell epitopes of the 60-kDa Ro/SSA and La/SSB autoantigens. *J Autoimmun* 2008; 31 (3): 263-7. doi: 10.1016/j.jaut.2008.04.008.
- Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, et al. Prediction of Sjögren's syndrome years before diagnosis and identification of patients with early onset and severe disease course by autoantibody profiling. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67 (9): 2427-36. doi: 10.1002/art.39214.
- Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (11): 1983-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375.
- Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology* 2006; 45 (2): 187-91. doi: 10.1093/rheumatology/kei107.
- Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence and mortality of treated primary Sjögren's Syndrome in Taiwan: A Population-based Study. *J Rheumatol* 2011; 38 (4): 706-8. doi: 10.3899/jrheum.100883.
- 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 (6): 1151-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203305.
- Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (7): 1062-4. doi: 10.1136/ard.2004.029066.
- Kawashima K, Yoshino S. [Differences in the clinical feature of Sjögren's syndrome in the presence and absence of rheumatoid arthritis]. *Nihon Ika Daigaku Zasshi* 1989; 56 (1): 31-8. doi: 10.1272/jnms1923.56.31.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, et al. Corrigendum: Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology* 2015; 54: 2230-2238. doi: 10.1093/rheumatology/kev200.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: New clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (3): 347-54. doi: 10.1136/ard.2004.025676.
- Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with "pure" disease. *Lupus Sci Med* 2015; 2 (1): e000084-e000084. doi: 10.1136/lupus-2015-000084.
- Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axéll T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (7): 415-22. doi: 10.1136/ard.58.7.415.
- Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (1): 114-7. doi: 10.1136/ard.2003.019794.
- Payet J, Belkhir R, Gottenberg JE, Bergé E, et al. ACPA-positive primary Sjögren's syndrome: true primary or rheumatoid arthritis-associated Sjögren's syndrome? *RMD Open* 2015; 1 (1): e000066. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000066.
- Nardi N, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Aguiló S, et al. Circulating auto-antibodies against nuclear and non-nuclear

- antigens in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2006; 25 (3): 341-6. doi. 10.1007/s10067-005-0059-3.
26. Salemi S, Aeschlimann A, Gay RE, Michel BA, et al. Expression and localization of opioid receptors in muscle satellite cells: No difference between fibromyalgia patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (11): 3291-3. doi. 10.1002/art.11312.
27. Rischmueller M, Lester S, Chen Z, Champion G, et al. HLA class II phenotype controls diversification of the autoantibody response in primary Sjögren's syndrome (pSS). *Clin Exp Immunol* 1998; 111 (2): 365-71. doi. 10.1046/j.1365-2249.1998.00504.x.
28. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren's disease. *Ocul Surf* 2015; 13 (2): 118-32. doi. 10.1016/j.jtos.2014.12.001.
29. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, 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 (12): 1204-7. doi. 10.1136/ard.2002.003889.
30. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12 (8): 456-71. doi. 10.1038/nrrheum.2016.100.
31. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, et al. Effects of Hydroxychloroquine on Symptomatic Improvement in Primary Sjögren Syndrome. *JAMA* 2014; 312 (3): 249. doi. 10.1001/jama.2014.7682.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.