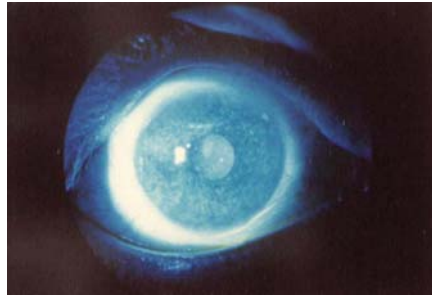


**GUÍAS CLÍNICAS DE ENFERMEDADES
AUTOINMUNES SISTÉMICAS DE LA SEMI**

SÍNDROME DE SJÖGREN



Línea de Trabajo en Síndrome de Sjögren

Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

AUTORES

Coordinador

Manuel Ramos-Casals

Panel de Expertos

Roser Solans

M^a Teresa Camps

Antonio Gil

M^a Luisa Micó

Joaquim Oristrell

Carmen Hidalgo Tenorio

Pilar Brito-Zerón

Arnau Casanovas

Juan Jiménez-Alonso

Lucio Pallarés

Fecha de actualización: 31 de enero de 2008

INDICE

INTRODUCCIÓN

1. Definición
2. Perfil epidemiológico

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

1. Manifestaciones de sospecha clínica
2. Protocolo diagnóstico
3. Aplicación de los criterios clasificatorios
4. Evaluación de la afección extraglandular
 - 4.1. Artritis
 - 4.2. Vasculitis cutánea
 - 4.3. Afectación tiroidea
 - 4.4. Afectación pulmonar
 - 4.5. Afectación hepática
 - 4.6. Afectación renal
 - 4.7. Afectación del SNP
 - 4.8. Afectación del SNC

PROTOCOLO TERAPÉUTICO

1. Tratamiento de las manifestaciones de sequedad
 - 1.1. Sequedad oral
 - 1.2. Sequedad ocular
 - 1.3. Otras sequedades de mucosas
2. Tratamiento de las manifestaciones extraglandulares
 - 2.1. Afectación articular
 - 2.2. Afectación pulmonar
 - 2.3. Afectación tiroidea
 - 2.4. Afectación cutánea
 - 2.5. Vasculitis sistémica
 - 2.6. Fenómeno de Raynaud
 - 2.7. Afectación del sistema nervioso periférico
 - 2.8. Afectación renal

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

1. Complicaciones más frecuentes
 - 1.1. Parotidomegalia
 - 1.2. Candidiasis oral
 - 1.3. Linfoma
2. Seguimiento del paciente
 - 2.1. Clínico
 - 2.2. Exploraciones complementarias
 - 2.3. Analítica
 - 2.4. Inmunología

INTRODUCCIÓN

1. Definición

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica de evolución crónica que afecta de forma característica a las glándulas de secreción exocrina. Los síntomas más comunes están causados por la disminución en la función de las glándulas lacrimales y salivares. El SS es la enfermedad autoinmune sistémica más frecuente en nuestro medio aunque su habitual pobreza sintomatológica, especialmente en una fase evolutiva inicial, conlleva a que esté a menudo infradiagnosticada.

2. Perfil epidemiológico

El SS predomina en las mujeres (10:1) y suele manifestarse entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, aunque puede aparecer en cualquier edad. No se conoce la prevalencia de esta enfermedad aunque se ha estimado que podría ser del 0,5-1% en la población general y del 3-5% en población geriátrica. Cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunes, se emplea el término de SS asociado (Tabla 1).

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

1. Manifestaciones de sospecha clínica

Las manifestaciones que deben hacer sospechar la presencia de un SS son:

1.1. Síndrome seco. Los síntomas que presentan más del 90% de pacientes con SS son los relacionados con la sequedad de boca (Tabla 2) y la sequedad ocular (Tabla 3). La aparición de síntomas de sequedad en otras localizaciones puede hacer sospechar el diagnóstico de SS, aunque si no van acompañados de las manifestaciones más frecuentes (xerostomía y/o xeroftalmía) raramente son signo indicativo de enfermedad.

1.2. Tumefacción de glándulas salivares. La aparición de parotidomegalia, presente en casi un tercio de los pacientes con SS, debe considerarse un dato importante de sospecha clínica. También puede observarse, aunque con menos frecuencia, la tumefacción de las glándulas submaxilares.

1.3 Manifestaciones sistémicas. Además de la sintomatología de sequedad, existen otras manifestaciones que acompañan con frecuencia al SS ante las que debe plantearse la presencia de un SS no diagnosticado (Tabla 4).

1.4. Alteraciones analíticas. Aunque habitualmente son asintomáticas, determinadas alteraciones deben hacer pensar también en la posibilidad diagnóstica de un SS incompleto o subyacente (Tabla 5).

2. Protocolo diagnóstico

El algoritmo diagnóstico debe partir siempre de una anamnesis dirigida específicamente a evaluar la existencia de síntomas sugestivos de un síndrome seco y a descartar causas no autoinmunes (Algoritmo 1). El proceso diagnóstico a realizar ante un paciente con sospecha clínica de SS primario comprende los siguientes pasos secuenciales:

2.1. Confirmar que los síntomas son sugestivos de un síndrome seco. Estos síntomas deben estar presentes durante un periodo mantenido mínimo de al menos 3 meses, debemos descartar su posible asociación con causas no autoinmunes, especialmente farmacológicas (Tabla 6) y, sobre todo, los síntomas deben ser referidos por el paciente de la forma más espontánea posible, sin forzar ni orientar excesivamente la anamnesis. Las preguntas a realizar ante el paciente con sospecha de presentar xeroftalmía y xerostomía están detalladas en los criterios clasificatorios y son:

a) Síntomas oculares (criterio 1): una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:

- 1.- ¿Ha presentado molestias relacionadas con sequedad ocular diariamente, en forma persistente durante más de 3 meses?
- 2.- ¿Tiene sensación recurrente de arenilla o cuerpo extraño en los ojos?
- 3.- ¿Usa lágrimas artificiales más de 3 veces al día?

b) Síntomas orales (criterio 2): una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:

- 1.- ¿Ha presentado sensación diaria de boca seca durante más de 3 meses?
- 2.- ¿Tiene en forma recurrente y persistente inflamación de glándulas salivales?
- 3.- ¿Ingiere frecuentemente líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos

2.2. Confirmación objetiva de la presencia de alteraciones causadas por el síndrome seco.

a) *Diagnóstico de la queratoconjuntivitis sicca.* Prueba de Schirmer, tinción corneal con colorante (el más frecuente, rosa de bengala) y tiempo de ruptura de la película lacrimal (BUT)

b) Diagnóstico de la disfunción de las glándulas salivales. Determinación del flujo salival (basal y/o estimulado) y/o estudio mediante gammagrafía parotídea.

Diversos autores han propuesto un posible papel de las pruebas de imagen (ecografía, TAC, resonancia magnética) en el diagnóstico del SS, aunque no existe consenso sobre si su uso puede sustituir a las exploraciones complementarias actualmente incluidas en los criterios.

2.3. Demostrar la existencia de alteraciones del perfil inmunológico. Determinar en el paciente con sospecha clínica de SS:

- ANA
- factor reumatoide.
- anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B
- determinación de las fracciones C3 y C4 del complemento
- determinación de crioglobulinas

2.4. Estudio histopatológico

a) Técnica

Biopsia de glándulas salivares menores que muestre una sialadenitis focal en el estudio histopatológico. Se efectuará en la mucosa del labio inferior, con anestesia local, mediante un huso de 1 cm. aproximadamente de longitud y cercano a la línea media.

b) Indicación

No consideramos obligatoria su realización con el único propósito de valorar si un determinado paciente cumple o no los criterios de 2002.

Sí aconsejamos su realización si el clínico considera que el resultado pueda modificar el manejo diagnóstico y/o terapéutico del paciente, especialmente en las siguientes situaciones:

- sospechar la existencia de procesos infiltrativos distintos al SS (granulomatosos, infecciosos, metabólicos o neoplásicos, Tabla 1, Apartado 3)
- pacientes con tres criterios clasificatorios positivos y en los que el resultado de la biopsia pueda influir en la decisión del clínico de iniciar o no un determinado tratamiento farmacológico
- situaciones que puedan comportar implicaciones médicas legales o a petición del paciente

2.5. Exploraciones complementarias adicionales. Además de las pruebas encaminadas a diagnosticar la existencia o no de un SS, aconsejamos realizar las siguientes exploraciones complementarias dentro de la evaluación inicial del paciente:

- Parámetros de inflamación: VSG, Proteína C Reactiva.
- Hemograma y fórmula leucocitaria.
- Bioquímica básica: glucemia, urea, creatinina, ionograma, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, colesterol total y triglicéridos, CK.
- Proteinograma
- Equilibrio ácido-base.
- Sedimento de orina.
- Serologías víricas (VHC). Según juicio clínico puede ampliarse el estudio (VIH, herpesvirus, parvovirus B19).

- Perfil tiroideo (T4 libre, TSH)
- RX tórax en dos proyecciones.
- ECG.

3. Aplicación de los criterios clasificatorios

Los criterios clasificatorios vigentes son los propuestos en 2002 por el Grupo de Consenso Americano-Europeo (Tabla 7).

Su aplicación como instrumento diagnóstico es controvertida, ya que es frecuente en la práctica clínica emitir un diagnóstico clínico de SS sin que se cumplan dichos criterios. Este hecho ocurre especialmente en pacientes sin anticuerpos anti-Ro/La, en los que no se puede valorar el cumplimiento o no de los criterios de 2002 si no se realiza la biopsia salivar (ver indicaciones en apartado 2.4). En estos pacientes, nuestra propuesta es considerar que presentan un SS primario desde un punto de vista clínico si cumplen los criterios del 1 al 4 (Tabla 7) y además presentan títulos positivos de ANA y/o FR.

4. Evaluación de la afección extraglandular

El protocolo diagnóstico de las principales manifestaciones sistémicas (Tabla 8) se basa en la puesta en marcha de exploraciones complementarias centradas en el estudio específico del órgano afecto.

4.1. Artritis. Se realizará radiología simple de las articulaciones afectas. Según hallazgos y cuadro clínico, se ampliará estudio mediante determinación de anticuerpos anti-CCP (anticuerpos anticitrulina).

4.2. Vasculitis cutánea.

- a) Si aparece púrpura cutánea se determinarán las crioglobulinas y la dosificación de C3 y C4.
- b) Si la afección vasculítica compromete a otros órganos o se observan datos de gravedad (úlceras, isquemia, necrosis), se determinarán ANCA y deberá realizarse biopsia cutánea de las lesiones.

4.3. Afectación tiroidea. En todo paciente con SS se debe realizar el estudio hormonal básico (TSH y T4 libre). En función de los resultados y la clínica de cada paciente completaremos el estudio mediante determinación de anticuerpos antitiroideos (anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa), pruebas hormonales de estimulación/supresión, gammagrafía tiroidea y PAAF si es preciso de acuerdo con Endocrinología.

4.4. Afectación pulmonar. Ante la sospecha clínica de afectación pulmonar se realizará:

- radiología simple de tórax
- funcionalismo respiratorio con DIFCO
- TC torácico de alta resolución

En función de los resultados y la clínica de cada paciente ampliaremos el estudio con otras exploraciones (fibrobroncoscopia y BAL, biopsia, etc.).

En la afección intersticial, es importante evaluar conjuntamente con radiólogos y neumólogos la extensión de parénquima “tratable” (alveolitis, imagen en vidrio deslustrado) y “no tratable” (fibrosis) para optimizar el tratamiento.

4.5. Afectación hepática. Si existe sospecha clínica o biológica de afectación hepática se realizará:

- serología VHC y VHB
- anticuerpos antimitocondriales
- ecografía abdominal

En función de los resultados y la clínica de cada paciente completaremos el estudio mediante biopsia hepática.

4.6. Afectación renal

a) Si existen datos de afectación renal glomerular (proteinuria mayor de 500 mg/24 horas y alteración del sedimento), se determinarán las crioglobulinas, los ANCA y la dosificación de C3 y C4 y se valorará la realización de punción-biopsia renal guiada por ecografía.

b) Si existen datos de afectación tubular (sospechar ante hipopotasemia, nefrocalcinosis, litiasis renal y acidosis metabólica), el diagnóstico se basa en la comprobación de la incapacidad de reducir el pH urinario por debajo de 5.5 con la prueba de acidificación. Esta prueba estaría indicada en pacientes con SSp ante la sospecha de una acidosis tubular renal distal con bicarbonato plasmático bajo y pH urinario superior a 6.

4.7. Afectación del SNP. Si existen datos clínicos sugestivos de afectación del sistema nervioso periférico deberá realizarse estudio electromiográfico.

4.8. Afectación del SNC

a) Si existen datos clínicos sugestivos de afectación del sistema nervioso central deberá realizarse estudio mediante RM.

b) La aparición de síntomas como nivel sensitivo, déficit sensitivo y motor y alteración del control de esfínteres debe hacer sospechar una mielitis, ante lo que se realizará punción lumbar, potenciales evocados visuales y RM medular.

PROTOCOLO TERAPÉUTICO

1. Tratamiento de las manifestaciones de sequedad

Los síntomas de sequedad siguen una evolución crónica y fluctuante. Existen numerosas medidas de carácter general que ayudan al paciente con SS no sólo a aliviar los molestos síntomas de sequedad, sino también a prevenir las diversas complicaciones asociadas a dicha sequedad (Tabla 9).

1.1. Sequedad oral. En función de la gravedad y/o de las características del paciente se deberá valorar la indicación de un estimulador de la secreción salival (a) o de realizar tratamiento conservador (b)

a) Clorhidrato de pilocarpina (Salagen®)

En la actualidad continúa siendo el único fármaco comercializado en Europa cuya indicación específica es el tratamiento de la sequedad en pacientes con SS.

- Pauta terapéutica: se recomienda inicio de tratamiento con 2.5 mg (½ comprimido) cada 8 horas las dos primeras semanas y aumento progresivo de ½ comprimido cada 2 semanas en función de la tolerancia, hasta alcanzar una dosis de 15 mg/día. El efecto suele aparecer durante la primera hora y se mantiene alrededor de 3 horas. La dosis limitante puede ser menor y definida por la mejoría clínica evidente o la presencia de intolerancia, que a veces se observan antes de llegar a 15 mg diarios.
- Efectos adversos: aparecen en el 30% de los casos. Los más frecuentes son: sudoración, náuseas, molestias gastrointestinales y cefalea. Ante complicación o efecto adverso grave, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa.

- Contraindicaciones: debe evitarse en pacientes con enfermedades cardíacas, pulmonares y hepáticas no controladas o activas, y en pacientes con iritis aguda o glaucoma de ángulo estrecho.

b) Tratamiento conservador

En caso de no respuesta, intolerancia o contraindicación de Salagen®, pueden utilizarse:

- N-acetilcisteína 1 sobre o comprimido/8-12h
- Biotene® goma de mascar (xylitol).
- Eloisin® (eledoisina trifluracetato).
- Substitución de la secreción salival (salivas artificiales)

Uno de los principales problemas asociados a la sequedad oral es la aparición de candidiasis, que suele responder al tratamiento con solución nistatina (2-4 veces al día durante 4-6 semanas).

1.2. Sequedad ocular

a) Pauta terapéutica

La utilización de lágrimas artificiales durante el día (en cantidad variable según las molestias oculares, se aconseja al menos 3-4 veces al día) y pomadas oculares (al acostarse y al levantarse) suele mejorar la sintomatología ocular. En los casos leves se aconseja al menos la aplicación de lágrimas 2 veces al día y la aplicación nocturna de la pomada.

La persistencia de la irritación ocular a pesar del tratamiento substitutivo adecuado o la agravación de la sintomatología puede deberse a un fenómeno de hipersensibilidad a

alguno de los componentes de las lágrimas, obligando al cambio de preparado comercial.

b) Casos graves/refractarios

Puede plantearse la oclusión de los conductos lacrimales o la utilización de suero autólogo.

c) Uso de lentes de contacto

Si el paciente utiliza lentes de contacto y tiene sequedad ocular leve se tratará con Opti-Free Solución® (1 gota 4 veces al día). En casos moderados/graves está contraindicado el uso de lentes de contacto.

1.3. Otras sequedades de mucosas

- Sequedad nasal: conviene que la vía nasal esté siempre permeable, para lo que se aconseja la realización de lavados de las fosas nasales con suero fisiológico, seguido de alguna pomada hidratante.
- Sequedad respiratoria: fluidificación de las secreciones (acetilcisteína 600 mg/8 h).
- Sequedad cutánea: es aconsejable la utilización de cremas hidratantes y jabones preparados a base de avena.
- Sequedad vaginal: pueden utilizarse distintos productos lubricantes, preferiblemente sin antisépticos para evitar su efecto irritante.

2. Tratamiento de las manifestaciones extraglandulares

Las pautas terapéuticas que se utilizan en la afección sistémica del SS suelen estar basadas más en la experiencia personal que en la evidencia científica de la literatura (habitualmente sustentada en los resultados observados en casos aislados o pequeñas series de pacientes). En esta guía se han consensuado las pautas terapéuticas en las que los miembros del Grupo tienen mayor experiencia clínica. En las terapias de rescate se ha incluido el uso de rituximab, para el que se requiere uso compasivo.

2.1. Afectación articular

a) Artralgias

- Reposo
- Paracetamol 1gr/6-8h
- Hidroxicloroquina 200 mg/d

b) Artritis

- Antiinflamatorios no esteroideos (pautas cortas de 5-7 días).
- Hidroxicloroquina 200-400 mg/d
- En caso de no respuesta y/o persistencia de la actividad inflamatoria articular, iniciar glucocorticoides a dosis bajas (5-15 mg/día).
- Si a pesar de todo, el paciente no mejora o precisa dosis > 15mg/día de corticoides para controlar la afectación articular, asociar un inmunodepresor como el metotrexato (7.5 a 25 mg/semana en dosis única, junto a ácido folínico) o la azatioprina (100-200 mg/día)
- En casos refractarios a todos los tratamientos anteriores, rituximab (375 mg/m², 4 bolus semanales)

2.2. Afectación pulmonar

a) *Enfermedad pulmonar crónica (EPOC, bronquiectasias)*: agonistas beta2 y glucocorticoides inhalados. Valorar la realización de pautas cíclicas de antibióticos (vía oral, aerosol).

b) *Alveolitis*: diferenciar en función de la gravedad de la afección

- afección grave (importante afección clínica con repercusión funcional e imágenes extensas bilaterales de inflamación –vidrio deslustrado- en TACAR): prednisona 1 mg/kg/día y bolus mensual de ciclofosfamida (6 meses). En caso de falta de respuesta, rituximab.
- afección moderada (leve afección clínica con alteración en funcionalismo y TACAR): prednisona 1 mg/kg/día junto a azatioprina
- afección leve (asintomática, alteración en funcionalismo y/o TACAR): nuevo control en tres meses

2.3. Afectación tiroidea

a) *Hipotiroidismo*: realizar tratamiento substitutivo en las condiciones siguientes:

- o Síntomas de hipofunción tiroidea
- o TSH > 8 mU/L.
- o Dislipemia
- o Embarazo
- o Disfunción ovulatoria con infertilidad

El tratamiento se realizará con L-tiroxina a dosis de 50-75 mcg/día (excepto en cardiopatas, en los que la dosis inicial debe ser de 25 mcg/día), e ir aumentando dosis mensualmente hasta conseguir valores normales de TSH

b) *Hipertiroidismo*: consensuar el tratamiento con el Servicio de Endocrinología.

2.4. Afectación cutánea

a) *Vasculitis cutánea*: en función de la existencia o no de datos de gravedad (afección extracutánea, úlceras, necrosis, isquemia)

a. Conservador (reposo) en casos sin datos de gravedad

b. En los casos graves

i. Prednisona 1 mg/kg/día

ii. Añadir inmunodepresor (ciclofosfamida en bolus, micofenolato) en afección vasculítica de gran órgano

iii. Añadir anticoagulación y vasodilatador (Bosentan) en casos de isquemia/necrosis digital

iv. En caso de no respuesta, rituximab

b) *Eritema anular* (lesiones similares al lupus cutáneo subagudo en pacientes Ro+):

a. Hidroxicloroquina 200-400 mg/d + corticoides tópicos

b. En caso de falta de respuesta añadir prednisona 0,5-1 mg/d

c. Como terapia de rescate uso compasivo de talidomida, rituximab o efalizumab

2.5. Vasculitis sistémica

Afección vasculítica de gran órgano (habitualmente tipo PAN, infrecuente) o vasculitis crioglobulinémica con afección sistémica:

a. Prednisona 1 mg/kg/día (bolus de metilprednisolona en situaciones de riesgo vital o empeoramiento clínico rápidamente progresivo)

b. Inmunodepresor (ciclofosfamida en bolus, micofenolato)

- c. En caso de no respuesta, rituximab
- d. Valorar recambio plasmático según compromiso vital

2.6. Fenómeno de Raynaud

a) Medidas generales

1. Evitar el tabaquismo.
2. Evitar todos aquellos fármacos o drogas con efectos vasoconstrictores.
3. Uso de calcetines y guantes gruesos predominantemente durante los meses fríos. En aquellos pacientes con úlceras cutáneas el calor las puede empeorar e irritar.

b) Tratamiento farmacológico

Está indicado en aquellos pacientes cuya sintomatología suponga una interferencia grave en sus actividades diarias. El fármaco más utilizado en el tratamiento del FR es el nifedipino.

- *Dosificación:* se inicia el tratamiento con dosis de 20 mg de la forma Retard cada 12 horas. Se pueden utilizar además dosis puntuales de 10 mg en los ataques agudos.

- *Contraindicaciones:* embarazo.

- *Efectos secundarios:* generalmente, y a largo plazo, suelen aparecer edemas en extremidades inferiores y cefaleas. En aquellos casos en que los efectos colaterales del tratamiento obliguen a disminuir la dosis de nifedipino y con ello reagudice la clínica, añadiremos al tratamiento otro vasodilatador a dosis bajas.

c) Casos graves (isquemia/necrosis)

1. Ingreso hospitalario
2. Prednisona 1 mg/Kd/d

3. Anticoagulación con heparina de bajo peso molecular.

4. Vasodilatación

- Datos incipientes de isquemia: Bosentan. Administrar dosis iniciales de 62.5 mg/12 h durante las primeras cuatro semanas, con un incremento gradual hasta 125 mg/12h. La aparición de mejoría puede precisar hasta 8 semanas, con al menos cuatro de ellas con la dosis final prevista.

- Isquemia establecida/necrosis: Prostaglandinas endovenosas. Alprostadil (Sugiran®), Prostaglandina E1. Requiere ingreso hospitalario y vía central. Dosificación: 40 microgramos / 12 horas (1 ampolla contiene 20 microgramos) en 50 a 250 ml de suero fisiológico a infundir por vía endovenosa durante 2 horas el primer día. A partir del día 2 al día 21, 60 microgramos / día.

2.7. Afectación del sistema nervioso periférico

a) Terapia de inducción

El tratamiento varía según los hallazgos electromiográficos:

- Polineuropatía mixta/mononeuritis múltiple: prednisona 0,5-1 mg/kg/día

- Polineuropatía sensitiva pura: suele mostrar un curso indolente crónico con poca respuesta a los tratamientos. Se puede evaluar la respuesta a glucocorticoides 0,5-1 mg/kg/día.

- En los casos de mayor gravedad clínica (incapacidad funcional del paciente) y/o evolución rápidamente progresiva, deberá valorarse la utilización de bolus de ciclofosfamida (750 mg/m²) mensuales durante 6 meses y valorar continuar tratamiento con bolus trimestrales en función de evolución.

b) Terapia de rescate

En caso de falta de respuesta o efectos adversos:

- Rituximab
- Inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 400 mg/ Kg día (durante 5 días), al menos durante 3 meses.
- Recambio plasmático (especialmente indicado en pacientes con síndrome crioglobulinémico grave)

c) Tratamiento del dolor

Para el tratamiento sintomático del dolor se puede utilizar

- carbamacepina a dosis de 200 a 400 mg/ día con incremento paulatino hasta 200 mg/ 8 horas (valorar función hepática)
- gabapentina a dosis de 300 mg/ 24 horas con aumento progresivo hasta 300 mg/ 8 horas
- pregabalina a dosis inicial de 150 mg/día (puede aumentarse hasta 600 mg/día).

2.8. Afectación renal*a) Glomerulonefritis membrano-proliferativa*

- Prednisona 1 mg/kg/día (bolus de metilprednisolona si existe proliferación extracapilar)
- Ciclofosfamida en pulsos mensuales 6 meses

En caso de falta de respuesta, se puede valorar la utilización de micofenolato o bien de rituximab.

b) Nefritis intersticial

La acidosis tubular renal debe tratarse con la reposición de los iones perdidos, principalmente potasio y bicarbonato de sodio.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

1. Complicaciones más frecuentes

1.1. Parotidomegalia

La aparición de parotidomegalia se observa en un 30% de pacientes. En la mayoría de ocasiones se debe a una hipertrofia benigna, aunque deben descartarse otras causas como la litiasis o la infección (Algoritmo 2). Determinadas características (persistente, unilateral, crecimiento progresivo) deben orientar a descartar un proceso linfoproliferativo.

En el estudio de la parotidomegalia resulta crucial el papel de las pruebas de imagen:

- Ecografía: especialmente útil ante la sospecha de tumores de contenido homogéneo (quistes, tumores benignos) y en la formación de abscesos
- Resonancia magnética: especialmente indicada ante la sospecha de linfoma.

1.2. Candidiasis oral

La hiposecreción salival conduce también al aumento de infecciones bucales, especialmente por *Candida albicans*. Se manifiesta con un cuadro clínico característico denominado candidiasis eritematosa crónica, caracterizada por síntomas de ardor y quemazón bucal, intolerancia a alimentos ácidos y picantes. La mucosa bucal se encuentra enrojecida y puede provocar atrofia papilar del dorso de la lengua. Para el diagnóstico se precisa la presencia de síntomas y el crecimiento del hongo en muestras de frotis oral en medio de Sabouraud. El diagnóstico se confirmará además con la mejoría de la sintomatología con el uso del tratamiento antifúngico.

1.3. Linfoma

Existen manifestaciones clínicas y alteraciones analíticas ante las que se debe sospechar el desarrollo de un proceso linfoproliferativo (Tabla 10).

En función de la sospecha clínica de localización del proceso neoplásico se realizarán los siguientes pruebas diagnósticas, incluyendo siempre que se pueda la realización de biopsia para los estudios histopatológicos y de inmunogenotipado:

- Parótida: resonancia magnética
- Pulmonar: TAC torácico de alta resolución
- Gástrico: endoscopia
- Intrabdominal: TAC abdominal
- Genital: exploración y ecografía ginecológicas
- Adenopatías periféricas: ecografía

2. Seguimiento del paciente

2.1. Clínico

Semestral si no existe afección extraglandular, en cuyo caso se reducirá el tiempo inter-visititas en función de la gravedad y/o evolución.

2.2. Exploraciones complementarias

- Las pruebas oculares (Schirmer, rosa de Bengala y fluoresceína) se realizarán anualmente.
- No existe consenso sobre la necesidad de repetir la gammagrafía parotídea, se propone realizarla cada 2-4 años.
- No recomendamos repetir en general la biopsia de glándulas salivares menores, excepto en el caso de sospecha de aparición de otro proceso distinto al SS

2.3. Analítica

Realización semestral de analítica estándar (hemograma, bioquímica, proteinograma, VSG, PCR, hormonas tiroideas, coagulación, estudio básico de orina)

2.4. Inmunología

Determinación anual de complemento, inmunoelectroforesis sérica, FR y crioglobulinas

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31.
2. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164:1275-84.
3. Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev*. 2005;4:276-81.
4. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1354-67.
5. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:347-54.
6. Solans R, Bosch JA, Selva A, Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M. [Usefulness of oral pilocarpin therapy in the treatment of xerostomia and xerophthalmia in patients with primary Sjögren's syndrome] *Med Clin (Barc)*. 2004;122:253-5.
7. Venables PJ. Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:313-29.
8. 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.

Tabla 1. Síndrome de Sjögren asociado a otras enfermedades

1. SS asociado a otras enfermedades autoinmunes

1.1. Enfermedades autoinmunes sistémicas:

- Lupus eritematoso sistémico.
- Artritis reumatoide.
- Esclerosis sistémica.
- Enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Polimiositis-dermatomiositis.
- Enfermedad de Still del adulto
- Sarcoidosis

1.2. Enfermedades autoinmunes organoespecíficas.

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

2. SS asociado a infecciones víricas crónicas

- Infección por el virus de la hepatitis C.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- Infección por el HTLV-I.
- Infección por virus Epstein-Barr

3. Enfermedades simuladoras de SS (otras causas de infiltración de las glándulas exocrinas).

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

TABLA 2. Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad oral

- sensación de boca seca
- dificultad para hablar
- dificultad para comer (pérdida de peso)
- halitosis
- alteración del sabor de los alimentos
- disestesias
- sensación de ardor o quemazón bucal y labial
- rágades (“boqueras”)
- intolerancia para alimentos ácidos y picantes
- múltiples caries
- enfermedad periodontal grave
- candidiasis oral

TABLA 3. Síntomas sugestivos de la existencia de sequedad ocular

- sensación de tener arenilla o cuerpo extraño
- falta de lagrimeo
- sensación de fatiga visual
- parpadeo excesivo
- presencia de “legañas”
- disminución leve de agudeza visual
- hipersensibilidad a la luz
- deslumbramiento superior al habitual
- úlceras corneales
- síntomas de intolerancia a las lentes de contacto

Tabla 4. Síntomas y situaciones clínicas no relacionadas con sequedad ante los que debe investigarse la presencia de un SS

- Parotidomegalia
- Púrpura cutánea
- Fenómeno de Raynaud
- Oligoartritis/poliartritis pequeñas articulaciones
- Neuropatía periférica (especialmente neuropatía sensitiva pura)
- Afección del V par craneal
- Fiebre de origen no filiado
- Fibrosis pulmonar
- Madre de niño con bloqueo cardíaco congénito
- Madre de niño con lupus neonatal

Tabla 5. Alteraciones analíticas ante las que debe investigarse la presencia de un posible SS

- Elevación de VSG
- Hipergammaglobulinemia
- Leucopenia
- Neutropenia
- Plaquetopenia
- Banda monoclonal en sangre y/o orina
- ANA o FR positivos en una paciente asintomática
- Crioglobulinemia mixta

Tabla 6. Causas no autoinmunes de sequedad ocular y sequedad oral

Xeroftalmia	
Déficit mucina lacrimal	Hipovitaminosis A, Penfigoide ocular, Quemaduras químicas corneales, Stevens-Johnson
Anormalidad lípidos oculares	Blefaritis crónica
Epiteliopatía corneal	Parálisis V par craneal Uso de lentes de contacto
Alteración de la movilidad palpebral	

Xerostomía	
Uso de Fármacos	Antidepresivos Antihistamínicos Anticolinérgicos Diuréticos Neurolepticos
Psicógena	Ansiedad
Enfermedades infecciosas	Infección por HIV Infección por Virus Hepatitis C
Enfermedades infiltrativas	Sarcoidosis, hiperlipidemias, amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped, linfoma
Otros procesos	Deshidratación Amiloidosis Diabetes mellitus Fibrosis quística

Tabla 7. Criterios clasificatorios americano-europeos de 2002

1. SÍNTOMAS ORALES (una respuesta positiva)
 - Sensación de boca seca por un período superior a tres meses.
 - Parotidomegalia recurrente.
 - Necesidad constante de beber líquidos.

2. SÍNTOMAS OCULARES (una respuesta positiva)
 - Sensación de ojos secos por un período superior a tres meses.
 - Sensación de arenilla ocular recurrente.
 - Utilizar lágrimas artificiales más de tres veces al día.

3. SIGNOS OCULARES (una prueba positiva)
 - Prueba de Schirmer inferior o igual a 5 mm a los 5 minutos.
 - Puntuación de 4 o más (escala de Bijsterveld) en la tinción con rosa de Bengala.

4. ALTERACIÓN GLÁNDULAS SALIVARES (una prueba positiva)
 - Gammagrafía parotídea con déficit difuso de captación (grados 3-4)
 - Sialografía con alteraciones difusas ductales y acinares.
 - Flujo salival sin estimular de 1,5 ml o menos en 15 minutos.

5. HISTOPATOLOGÍA
 - Biopsia salival grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason.

6. INMUNOLOGÍA (una prueba positiva)
 - Anti-Ro/SS-A.
 - Anti-La/SS-B.

- Se requieren para el diagnóstico de SS 4 de los 6 criterios mencionados que incluyan necesariamente el criterio 5 o 6.*

- Si se cumplen 3 criterios, consideraremos el diagnóstico de SS probable.

Tabla 8. Principales manifestaciones sistémicas del síndrome de Sjögren

Afección	Manifestaciones
Síntomas generales	- Fiebre - Dolor generalizado, mialgias - Fatiga, cansancio - Fibromialgia - Adenopatías
Cutánea	- Sequedad cutánea - Purpura palpable - Lesiones policíclicas fotosensibles asociadas a Ro
Articular	- Artralgias - Artritis simétrica no erosiva
Cardiovascular	- Fenómeno de Raynaud - Pericarditis - Disautonomía
Pulmonar	- Neumopatía crónica obstructiva - Neumopatía intersticial
Hepática	- Infección por VHC - Cirrosis biliar primaria - Hepatitis autoinmune tipo 1
Renal	- Acidosis tubular renal - Glomerulonefritis
Sistema nervioso periférico	- Polineuropatía mixta - Neuronopatía sensitiva pura - Mononeuritis múltiple
Sistema nervioso central	- Leucoencefalopatía vascular - Mononeuropatía craneal (V, VIII, VII) - Mielopatía
Urológica	- Cistitis intersticial
Oídos	- Sordera neurosensorial
Tiroides	- Tiroiditis autoinmune

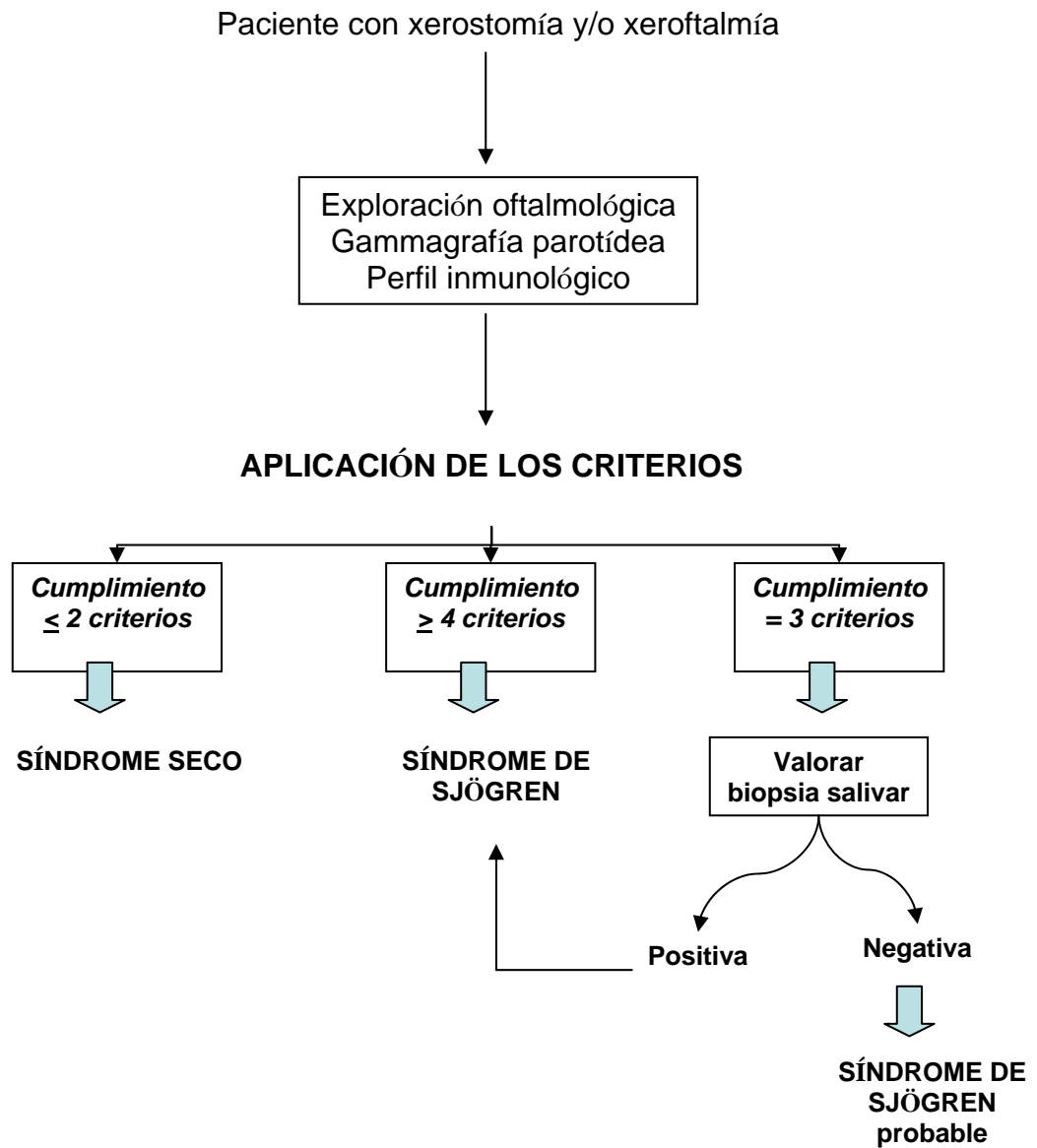
Tabla 9. Consideraciones generales en el tratamiento del síndrome de Sjögren

- Abandonar el hábito tabáquico.
- Ingerir de forma constante (no excesiva) líquidos, especialmente fríos y moderadamente ácidos (zumos de fruta, especialmente cítricos).
- Ingesta de caramelos ácidos (limón, menta) pero sin azúcar
- Utilización de semillas de frutas como acción mecánica estimuladora.
- Limpieza bucal enérgica después de cada comida, utilizando productos fluorados.
- Visitas regulares al dentista.
- Evitar en lo posible fármacos productores de sequedad oral.
- Conseguir un descanso ocular nocturno suficiente, durmiendo las horas necesarias y moderando las salidas nocturnas.
- Evitar los ambientes cargados (lugares cerrados, llenos de humo o con temperaturas elevadas).
- Evitar la pérdida nocturna de la película lagrimal utilizando compresas húmedas o gafas de natación herméticas.
- Utilizar cremas protectoras labiales.
- Humidificar el ambiente de casa.
- Moderar el uso de aire acondicionado.
- Utilizar gafas de protección frente al sol y al viento, con protectores laterales.
- Utilizar cremas de protección solar con factor alto (15).
- Visitas regulares al ginecólogo.

Tabla 10. Signos clínicos y biológicos de sospecha de la aparición de un proceso linfoproliferativo en un paciente con SS

- Afección del estado general.
- Fiebre prolongada no filiada.
- Aparición o aumento de las adenopatías o esplenomegalia.
- Parotidomegalia de evolución crónica.
- Aparición de una banda monoclonal.
- Presencia de crioglobulinemia
- Presencia de hipocomplementemia
- Niveles elevados de beta-2 microglobulina.

Algoritmo 1. Algoritmo diagnóstico del SS



Algoritmo 2. Diagnóstico diferencial de la parotidomegalia

