

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA

SÍNDROME DE SJÖGREN



Guía de Seguimiento 2009

Grupo de Trabajo en Síndrome de Sjögren
Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS)
Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

AUTORES

Coordinación de la Guía

Manuel Ramos-Casals

Edición de la Guía de Seguimiento 2009

Pilar Brito-Zerón

Manuel Ramos-Casals

Panel de Expertos

Miriam Akasbi

Servicio de Medicina Interna
Hospital Infanta Leonor
Madrid

Carmen Hidalgo Tenorio

Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen de las Nieves
Granada

Roberto Pérez Alvarez

Servicio de Medicina Interna
Hospital Meixoeiro
Vigo

Pilar Brito-Zerón

Servicio de Enf. Autoinmunes
Hospital Clínic
Barcelona

Juan Jiménez-Alonso

Servicio de Medicina Interna
Hospital Virgen de las Nieves
Granada

Marta Pérez-de-Lis

Servicio de Enf. Autoinmunes
Hospital Clínic
Barcelona

M^a Teresa Camps

Servicio de Medicina Interna
Hospital Carlos Haya
Málaga

M^a Luisa Micó

Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario La Fe
Valencia

Gloria de la Red

Servicio de Medicina Interna
Hospital de l'Esperança
Barcelona

Arnau Casanovas

Servicio de Medicina Interna
Hospital Parc Taulí
Sabadell

Joaquim Oristrell

Servicio de Medicina Interna
Hospital Parc Taulí
Sabadell

Roser Solans

Unidad de Enf. Autoinmunes
Hospital Vall d'Hebron
Barcelona

Antonio Gil Aguado

Servicio de Medicina Interna
Hospital La Paz
Madrid

Lucio Pallarés

Servicio de Medicina Interna
Hospital Son Dureta
Palma de Mallorca

M^a José Soto Cárdenas

Servicio de Medicina Interna
Hospital Puerta del Mar
Cádiz

Fecha de actualización:

31 de enero de 2009

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

a) Clínico

Semestral en el paciente sin factores de gravedad y trimestral en el resto (ver clasificación pronóstica más adelante). En caso de afección extraglandular, se reducirá el tiempo inter-visitas en función de la gravedad y/o evolución.

b) Evaluación de la afección glandular

- Las pruebas oculares (Schirmer y rosa de Bengala) se realizarán como mínimo anualmente.
- No existe consenso sobre la necesidad de repetir la gammagrafía parotídea, se propone realizarla cada 2-4 años.
- No repetir la biopsia de glándulas salivares menores, excepto en el caso de sospecha de aparición de otro proceso distinto al SS (1,2)
- La evaluación y el manejo de las complicaciones locales más frecuentes se detallan en el apartado siguiente

c) Evaluación de la afección extraglandular

Realización semestral de analítica estándar (hemograma, bioquímica, VSG, PCR, hormonas tiroideas, coagulación, estudio básico de orina). Puede realizarse de forma alternada con el especialista en atención primaria.

d) Perfil inmunológico de seguimiento

Determinación anual de complemento, inmunoelectroforesis sérica (no necesaria si se ha realizado proteinograma y no se detecta banda anómala), FR y crioglobulinas. En función de la sintomatología específica que presente el paciente, se realizarán las exploraciones complementarias adecuadas (ver Guía de Diagnóstico).

e) Factores pronóstico

Diversos estudios publicados en los últimos 5 años han contribuido a profundizar en el conocimiento de la evolución y el pronóstico de los pacientes con SS primario, especialmente respecto al desarrollo de enfermedad cardiovascular, afección sistémica, linfoproliferación y mortalidad (ver apartados posteriores).

COMPLICACIONES LOCALES MÁS FRECUENTES

a) Parotidomegalia

La aparición de parotidomegalia se observa en un 30% de pacientes. En la mayoría de ocasiones se debe a una hipertrofia benigna de causa autoinmune relacionada con la actividad de la propia enfermedad (**Tabla 1**), en segundo lugar puede ser de causa neoplásica y, excepcionalmente, deben descartarse otras causas como la litiasis o la infección (**Algoritmo 1**).

TABLA 1. Causas de parotidomegalia en una serie de 507 pacientes (Hospital Clínic, Barcelona)

N = 507	
AUTOINMUNE	98
INFECCIOSA	
- Parotiditis bacteriana	7
- Parotiditis vírica	0
- TBC/lepra/lues	0
SIALOLITIASIS	2
NEOPLASIA	
- Tumor parotídeo benigno	1
- Tumor parotídeo maligno	0
- Linfoma de Hodgkin	0
- Linfoma T	0
- Mieloma múltiple	0
- Linfoma B	8
INFILTRACIÓN	
- Lipídica	0
- Diabetes	0
- Gaucher	0
- Hemocromatosis	0
- Amiloidosis	1
- Mickulicz	0
- Sarcoidosis	1

Determinadas características pueden orientar al diagnóstico diferencial de la parotidomegalia en el paciente con SSp (**Tabla 2**).

TABLA 2. Diagnóstico diferencial de la parotidomegalia en el SSp

	Sialolitiasis	Parotiditis bacteriana	Tumor benigno	Linfoma
Bilateral	-	-	+++	+
Fiebre	-	+++	+	+++
Dolor	+++	+++	+	+
Trismus, VII	+	+++	-	-
Sialorrea	+++	+++	+	-
Dolor palpación	+	+++	+	+
Inflamación p. bland	-	+++	-	-
Extraglandular	-	-	+	+++
Leucocitosis	-	+++	-	-
PCR	-	+++	-	-
VSG	-	+	+++	+++

b) Candidiasis oral

La hiposecreción salival conduce también al aumento de infecciones bucales, especialmente por *Candida albicans*.

Cx: 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.

Dx: Clínico. El diagnóstico se confirma con la mejoría de la sintomatología con el uso del tratamiento antifúngico y, en caso de duda o no respuesta, con el crecimiento del hongo en muestras de frotis oral en medio de Sabouraud.

Tx: Habitualmente es suficiente el tratamiento tópico con antifúngicos (nistatina, clotrimazol) cuatro veces por día durante dos semanas. Algunos autores, en casos graves, recomiendan la disolución oral de óvulos de nistatina ginecológicos, para evitar el alto contenido en glúcidos de la mayoría de preparados antifúngicos orales y evitar empeorar la caries (3,4) o el uso de antifúngicos sistémicos.

c) Infecciones oculares

Es frecuente la aparición de infecciones oculares (conjuntivitis de repetición). Manejo por oftalmólogo (colirios de antibióticos tópicos).

d) Candidiasis vaginal

Control ginecológico (óvulos de nistatina ginecológicos). En casos graves/no respuesta valorar fluconazol oral.

EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

En estos últimos 10 años se ha producido un creciente interés en el estudio de la enfermedad cardiovascular y los factores metabólicos en enfermedades autoinmunes y reumatológicas como el LES y la AR.

Tres estudios publicados desde 2005 sugieren una mayor frecuencia de determinados factores de riesgo cardiovascular, especialmente metabólicos, y de ateromatosis carotídea subclínica en el paciente con SSp (5,6,7).

a) Factores de riesgo cardiovascular

En un estudio de casos y controles (254 pacientes con SSp y 254 controles sin EAS apareados por edad y sexo, -7-) se objetivó una mayor frecuencia de dislipemia (47% vs 33%), DM (28% vs 18%) e hiperuricemia (9% vs 4%) en los pacientes con SSp.

Se aconseja por tanto un seguimiento estrecho de los factores de riesgo cardiovascular (diagnóstico precoz, prevención y tratamiento), compartido con el especialista en atención primaria.

Mientras no se disponga de recomendaciones sobre el manejo cardiovascular del paciente con SSp, se aconseja seguir las mismas que las aplicadas a la población general.

b) Ateromatosis subclínica

Recientemente Vaudo y col (5) encontraron aterosclerosis carotídea subclínica en casi la mitad de una serie pequeña de pacientes con SS primario, sugiriendo la existencia de una mayor frecuencia de ateromatosis al igual que ocurre en el LES.

A falta de más estudios, se recomienda realizar ecografía de troncos supraórticos en el paciente con SSp, especialmente si presenta factores de riesgo cardiovascular.

DESARROLLO DE LA AFECCIÓN EXTRAGLANDULAR

Aunque la afección glandular es el centro de las manifestaciones clínicas del paciente con SS primario, cerca del 30% presentan manifestaciones extraglandulares en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Los principales factores asociados a un mayor riesgo de afección sistémica son:

1. Debut de la enfermedad con manifestaciones sistémicas

- Los pacientes que no presentan manifestaciones extraglandulares al inicio de la enfermedad (cerca del 80% de los pacientes) tienen pocas probabilidades de presentarlas durante el seguimiento (8).
- El principal factor pronóstico asociado al desarrollo de manifestaciones extraglandulares durante el seguimiento fue la presencia de afección extraglandular en el momento del diagnóstico (RR, 1.78; $p=0.011$) (9)

2. Gammagrafía parotídea grado III-IV

- La presencia de una afectación importante en la gammagrafía parotídea al diagnóstico (grados III o IV de la clasificación de Schall) se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar afección sistémica, especialmente vasculitis (9).

3. Autoanticuerpos positivos

- La mayoría de estudios transversales muestran una estrecha relación entre la afección extraglandular y la presencia de autoanticuerpos (Ro/La, factor reumatoide -FR-) (10,11).
- Un estudio prospectivo (9) demostró que el principal autoanticuerpo asociado al desarrollo de manifestaciones extraglandulares durante el seguimiento de la enfermedad fue el FR (RR, 1.73; $p=0.014$).

4. Crioglobulinemia

- En estudios transversales, la presencia de crioglobulinas en el SS primario se ha asociado al desarrollo de las principales afecciones sistémicas (12-14).
- La crioglobulinemia se ha asociado de forma prospectiva a un mayor riesgo de desarrollar afección sistémica, especialmente vasculitis (9).

5. Hipocomplementemia

- Estudios transversales realizados en los años 80 describieron su asociación con la afección cutánea (15,16), neurológica (17) y renal (18,19) en el SS primario.

- Dos estudios prospectivos llevados a cabo en series amplias de pacientes han confirmado la asociación de la hipocomplementemia con la existencia de manifestaciones extraglandulares en el SS primario (8,20).

DESARROLLO DE LINFOMA DE CÉLULAS B

1. Riesgo de desarrollo de linfoma

En 1978 se publicó el primer trabajo en el que se describió que los pacientes con SS primario tenían 44.4 veces más riesgo de desarrollar linfoma respecto a la población general.

Todos los estudios posteriores (11,21-27) han descrito cifras inferiores (**Tabla 3**).

TABLA 3. Riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes con SS primario respecto a la población general.

Autor (referencia)	Año	País	Todas las neoplasias (SIR)	Linfoma (SIR)	Neoplasias no hematológicas (SIR)
<i>Kassan et al (21)</i>	1978	Estados Unidos	2.20	44.40	1.20
<i>Valesini et al (22)</i>	1997	Italia	-	33.30	-
<i>Kauppi et al (25)</i>	1997	Finlandia	-	8.70	1.10
<i>Davidson et al (11)</i>	1999	Inglaterra	-	14.40	-
<i>Pertovaara et al (24)</i>	2001	Finlandia	-	13.00	1.10
<i>Theander et al (23)</i>	2006	Suecia			
- Crit. 1993			0.77	-	0.80
- Crit. 2002			1.42	15.57	0.93
<i>Lazarus et al (26)</i>	2006	Inglaterra	2.63	37.50	1.53
<i>Mellemkjaer et al (27)</i>	2008	Dinamarca	-	11.70	-

SIR, razón estandarizada de incidencia

2. Factores predictores del desarrollo de linfoma

2.1. Parotidomegalia

Cuatro estudios (**Tabla 4**) identifican la parotidomegalia como el principal factor clínico pronóstico asociado al desarrollo de linfoma (una lógica asociación ya que la mayoría de linfomas en el SSp afectan a las glándulas parótidas).

TABLA 4. Factores predictores clínicos de linfoproliferación en pacientes con SS primario: razón de riesgo y significación estadística (en paréntesis)

Factores	<i>Kassan et al (21)</i>	<i>Valesini et al (22)</i>	<i>Sutcliffe et al (28)</i>	<i>Skopouli et al (8)</i>	<i>Ioannidis et al (29)</i>	<i>Theander et al (23)</i>	<i>Brito Zerón et al (9)</i>
Artralgias	-	NE (<0.001)	-	-	-	-	-
Parotidomegalia	9.20 (0.01)	-	15.10 (0.01)	-	5.56 (0.002)	-	6.37 (<0.001)
Esplenomegalia	-	NE (<0.001)	-	-	-	-	-
Adenopatías	3.70 (0.040)	NE (0.006)	9.70 (0.030)	-	2.62 (0.023)	-	-
Úlceras cutáneas	-	-	21.70 (0.020)	-	-	-	-
Púrpura	-	-	-	16.30 (0.002)	5.05 (<0.001)	4.64 (0.017)	-

NE, razón de riesgo no especificado

2.2. Adenopatías y esplenomegalia

Los mismos estudios (**Tabla 4**) identifican ambas manifestaciones como factores pronóstico asociados al desarrollo de linfoma (una lógica asociación ya que son manifestaciones que forman parte de la presentación clínica del linfoma, especialmente en su variante difusa).

2.3. Vasculitis/úlceras cutáneas

Los cuatro estudios prospectivos muestran la asociación de una de las manifestaciones extraglandulares más típicas del SS primario, la vasculitis cutánea, con el desarrollo de linfoma (8,23,29,30).

2.4. Marcadores inmunológicos

- **Negativización de ANA/FR.** En 1972, Anderson y Talal (31) describieron en algunos pacientes la negativización del FR en el momento de transición de un pseudolinfoma a linfoma. Estudios recientes no han confirmado estos hallazgos (**Tabla 5**) (8,9,20,23,24,29).

- **Presencia de anti-Ro/La.** Solo confirmado por Ioannidis et al (29) en el análisis univariado (no en el multivariado), no confirmado en el resto de estudios.

- **Reducción en los niveles de inmunoglobulinas séricas.** Anderson y Talal (31) asociaron una disminución en los niveles séricos de IgM y la desaparición del FR en el momento de transición de un pseudolinfoma a linfoma. Estudios recientes no han validado estos hallazgos y por el contrario, se ha descrito niveles aumentados de inmunoglobulinas séricas en pacientes con linfoma y SS primario (24).

- **Detección de inmunoglobulinas monoclonales circulantes.** Su presencia se asocia con la existencia de un proceso neoplásico hematológico (32). Además, el cambio en el tipo de cadena monoclonal a lo largo de la evolución podría ser un signo pronóstico de desarrollo de linfoma (32).

- **Hipocomplementemia.** Es el factor inmunológico asociado al desarrollo de linfoproliferación confirmado por todos los estudios prospectivos (**Tabla 5**).

- **Crioglobulinemia.** Confirmado primero por Tzioufas et al (13) y después por Skopouli et al (8) en una serie más amplia de pacientes.

- **Disminución de linfocitos T CD4+.** Descrito por Theander et al (23) como el factor predictivo inmunológico más importante para el desarrollo de linfoproliferación en su serie.

TABLA 5. Factores predictores inmunológicos de linfoproliferación en pacientes con SS primario: razón de riesgo y significación estadística (en paréntesis)

Factores	Skopouli et al (8)	Pertovaara et al (24)	Ioannidis et al (29)	Ramos et al (20)	Theander et al (23)	Brito-Zerón et al (9)
↑IgM	-	NE (0.042)	-	-	-	-
Anti-Ro/SSA	-	-	3.17 (0.015)	-	-	-
Anti-La/SSB	-	-	2.47 (0.030)	-	-	-
↓C3	-	-	-	NE (0.017)	6.18 (0.009)	7.54 (0.05)
↓C4	7.50 (0.001)	-	3.11 (0.009)	NE (0.013)	9.49 (0.006)	-
Crioglobulinas	7.90 (0.001)	-	-	-	-	-
↓ linfocitos CD4+	-	-	-	-	8.14 (0.002)	-

NE, razón de riesgo no especificado

3. Diagnóstico del linfoma

Debe realizarse el siguiente esquema diagnóstico:

- Evaluar la presentación clínica
 - Parotidomegalia: persistente, unilateral, crecimiento progresivo (linfoma parotídeo)
 - Síntomas generales: adenopatías, fiebre, MEG, esplenomegalia (linfoma difuso)
 - Síntomas extraglandulares: vasculitis
- Perfil inmunológico del paciente. Mayor riesgo si:
 - Hipocomplementemia
 - Crioglobulinemia
 - IEF+
 - Descenso CD4+
- Estudios de imagen según sospecha de localización/extensión
 - Ecografía
 - TAC
 - RM
- Biopsia: necesaria para evaluar
 - Histopatología
 - Inmunofenotipado
 - Inmunogenotipado

4. Tratamiento del linfoma

Evaluación conjunta con el Servicio de Hematología

MORTALIDAD DEL PACIENTE CON SSP

1. Razón estandarizada de mortalidad

El pronóstico de vida de los pacientes con SS primario no difiere mucho de la población general (**Tabla 6**) (8,24,29,33,34). La razón estandarizada de mortalidad en el SS primario es similar a la de la población general (0.71-2.07).

La mortalidad sólo aumenta en aquellos pacientes que presentan factores pronósticos adversos (8) o cuando el SS se asocia a otra enfermedad autoinmune (35). Por tanto, los procesos asociados (vasculitis, procesos linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes asociadas) son la principal causa del exceso de mortalidad en los pacientes con SS primario.

TABLA 6. Razón estandarizada de mortalidad (SMR) en pacientes con SS primario

Autor (referencia)	País	Año	Pacientes (n)	SMR	(95% CI)
<i>Skopouli et al (8)</i>	Grecia	2000	261	2.07	1.03-3.71
<i>Pertovaara et al (24)</i>	Finlandia	2001	110	1.20	NE
<i>Ioannidis et al (29)</i>	Grecia	2002	723	1.15	0.86-1.73
<i>Theander et al (33)</i> -Crit. 1993	Suecia	2004	484	0.71	0.39-1.20
-Crit. 2002				1.17	0.81-1.63
<i>Alamanos et al (34)</i>	Grecia	2006	422	1.02	0.40-2.00

2. Causas de mortalidad

Las causas más frecuentes de mortalidad en el SS primario son la patología cardiovascular (34%), las neoplasias no hematológicas (18%), las neoplasias hematológicas (12%), las infecciones (11%) y el propio SS (5%) (**Tabla 7**, 9,11,24,29,30,33-36). Existe una gran variabilidad en las causas de mortalidad de cada una de las series publicadas.

Theander et al (33) ha calculado que el riesgo de morir por una neoplasia hematológica en el SS primario es casi 8 veces mayor respecto a la población general.

TABLA 7. Causas de mortalidad en los pacientes con SS primario

Autor (referencia)	Pacientes (n)	Mortalidad n (%)	Cardiov n (%)	Otras neoplasias n (%)	Neoplasia hematológica n (%)	Infección n (%)	Sdr. Sjögren n (%)	Otros n (%)
Zufferey et al (30)	55	6 (11)	1 (17)	-	3 (50)	-	-	2 (33)
Kruize et al (36)	31	8 (26)	-	-	3 (38)	1 (13)	-	4 (50)
Davidson et al (11)	100	20 (20)	8 (40)	5 (25)	1 (5)	5 (25)	-	1 (5)
Martens et al (35)	50	11 (22)	5 (46)	2 (18)	-	-	2 (18)	2 (18)
Pertovaara et al (24)	110	17 (15)	9 (53)	2 (12)	2 (12)	3 (18)	-	1 (5)
Ioannidis et al (29)	723	39 (5)	10 (26)	10 (26)	7 (18)	3 (7)	-	9 (23)
Theander et al (33)	484	48 (10)	18 (38)	11 (23)	6 (12)	4 (8)	2 (4)	7 (14)
Alamanos et al (34)	422	47 (11)	23 (49)	6 (13)	3 (6)	1 (2)	-	14 (30)
Brito-Zerón et al (9)	266	25 (9)	2 (8)	3 (12)	2 (8)	8 (32)	6 (24)	4 (16)
TOTAL	-	221	76 (34)	39 (18)	27 (12)	25 (11)	10 (5)	44 (20)

3. Factores predictores de mortalidad

3.1. Vasculitis

Dos estudios prospectivos muestran la asociación de una de las manifestaciones extraglandulares más típicas del SS primario, la vasculitis cutánea, con una menor supervivencia (8,9).

3.2. Marcadores inmunológicos

- **Factor reumatoide.** Sólo en un estudio (29) el FR (+) fue un factor de mal pronóstico (**Tabla 8**).
- **Hipocomplementemia.** La hipocomplementemia debe ser considerada como el principal factor inmunológico asociado a la supervivencia del paciente con SS primario (confirmado en 4 estudios prospectivos).
- **Crioglobulinas.** Solo un estudio ha analizado de forma prospectiva el posible papel de las crioglobulinas en la supervivencia del paciente con SS primario, confirmando su importante papel pronóstico (9). Muchos de los pacientes presentaban una vasculitis crioglobulinémica sistémica con afectación grave en piel (úlceras cutáneas e isquemia), sistema nervioso (neuropatía periférica invalidante), pulmones (enfermedad intersticial pulmonar) o aparato digestivo (isquemia intestinal).

TABLA 8. Predictores inmunológicos de mortalidad en pacientes con SS primario; razón de riesgo y significación estadística (en paréntesis).

Factores	Skopouli et al (8)	Ioannidis et al (29)	Theander et al (33)	Ramos-Casals et al (20)	Brito-Zerón et al (9)
FR	-	2.53 (0.016)	-	-	-
↓C3	-	NS	2.68 (0.007)	NE (0.036)	3.47 (0.05)
↓C4	4.90	4.39	2.70	NE	5.47

	(0.014)	(<0.001)	(0.009)	(<0.001)	(0.05)
↓C3 y ↓C4 al diagnóstico	-	-	3.00 (0.003)	-	-
↓CH50	-	-	-	NE (<0.001)	3.48 (0.002)
Crioglobulinas	-	-	-	-	4.58 (0.05)

FR, factor reumatoide; NE, razón de riesgo no especificado

CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Los resultados obtenidos en las principales series de pacientes con SSp analizados prospectivamente en Grecia (8), Suecia (33) y España (9), permiten realizar una aproximación pronóstica del paciente con SS primario en función de las características clínicas e inmunológicas que el paciente presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad autoinmune sistémica.

En 2004, Ioannidis et al (29) propusieron por primera vez una clasificación pronóstica en el SS primario, dividiendo a los pacientes en dos grupos pronósticos respecto al riesgo de mortalidad: tipo I (alto riesgo) y tipo II (bajo riesgo).

a) Factores de mal pronóstico

La presencia de alguno de los siguientes factores en el momento del diagnóstico se asocia a una peor evolución de la enfermedad (SS tipo I), mientras que su ausencia se relacionaría con una mejor evolución (SS tipo II).

1. Afectación grave de las glándulas salivares (grados III-IV en la gammagrafía parotídea, parotidomegalia).
2. Manifestaciones extraglandulares previas o activas en el momento del diagnóstico (especialmente vasculitis).
3. Manifestaciones clínicas asociadas a linfoproliferación (parotidomegalia persistente, adenopatías, esplenomegalia)
4. Alteraciones inmunológicas (hipocomplementemia, crioglobulinemia mixta, linfopenia CD4, banda monoclonal en la IEF sérica y factor reumatoide)

b) Implicaciones prácticas

Esta clasificación pronóstica tiene importantes implicaciones en el seguimiento y manejo terapéutico del paciente con SS primario.

b1. Pacientes con SS tipo I (alto riesgo)

- Seguimiento trimestral/semestral
- Atención altamente especializada (Servicios/Unidades de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas)
- Manejo diagnóstico y terapéutico predominantemente en un ámbito intrahospitalario
- Tratamiento centrado en las manifestaciones sistémicas

- Pacientes candidatos al uso de corticoides, inmunodepresores o terapias biológicas

b2. Pacientes con SS tipo II (bajo riesgo)

- Seguimiento anual
- Atención multidisciplinaria
- Manejo especialmente en un ámbito extrahospitalario, con un papel clave de la atención primaria
- Tratamiento centrado en los síntomas de sequedad, dolor y fatiga
- Tratamiento eminentemente sintomático

BIBLIOGRAFÍA

1. Scardina GA, Spanó G, Carini F, Spicola M, Valenza V, Messina P, Maresi E. Diagnostic evaluation of serial sections of labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12:E565-8.
2. Teppo H, Revonta M. A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1099-103.
3. Van der Reijden WA, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 465-474.
4. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-31.
5. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, Vitali C, Delle Monache F, Marchesi S, Mannarino E, Gerli R. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3890-7.
6. 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.
7. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó A, Vargas A, Ros E, Bove A, Belenguer R, Plaza J, Benavent J, Font J. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol*. 2007;34:754-61.
8. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
9. 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* 2007 (in press).
10. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic

- disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:270-80.
11. Davidson BKS, Kelly C.A, Griffiths I.D. Primary Sjogren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 1999;38:245-53.
 12. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:347-54.
 13. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-72.
 14. Ramos-Casals M, Cervera R, Yagüe J, García-Carrasco M, O. Trejo, Jiménez S et al. Cryoglobulinemia in primary SS: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:200-5.
 15. Tsokos M, Lazarou S, Moutsopoulos HM. Vasculitis in primary Sjögren's syndrome. *Am J Pathol* 1987;88:26-31.
 16. Molina R, Provost TT, Alexander EL. Two types of inflammatory vascular disease in Sjogren's syndrome. Differential association with seroreactivity to rheumatoid factor and antibodies to Ro (SS-A) and with hypocomplementemia. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1251-8.
 17. Alexander EL, Provost TT, Sanders ME, Frank MM, Joiner KA. Serum complement activation in central nervous system disease in Sjogren's syndrome. *Am J Med*. 1988;85:513-8.
 18. Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JPA, Skopouli F, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:241-9.

19. Lindgren S, Hansen B, Sjöholm AG, Manthorpe R. Complement activation in patients with primary Sjogren's syndrome: an indicator of systemic disease. *Autoimmunity*. 1993;16:297-300.
20. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Yagüe J, Akasbi M, Bautista R, Ruano M, et al. Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren syndrome. *Rheumatology* 2005;44:89-94.
21. 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.
22. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, Osborn J, Danieli MG, Del Papa N, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2376-80.
23. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:796-803.
24. 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.
25. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis. *Cancer Causes Control* 1997;8:201-4.
26. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1012-5.
27. Mellekjær L, Pfeiffer RM, Engels EA, Gridley G, Wheeler W, Hemminki K, Olsen JH, Dreyer L, Linet MS, Goldin LR, Landgren O. Autoimmune disease

- in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum.* 2008;58:657-66.
28. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-7.
 29. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46:741-7.
 30. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome (SS) and malignant lymphoma. A retrospective cohort study of 55 patients with SS. *Scand J Rheumatol* 1995;24:342-5.
 31. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1972;10:199-221.
 32. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Nardi N, Cervera R, Yagüe J, Ingelmo M, et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren syndrome: Prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:90-97.
 33. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1262-9.
 34. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:187-91.
 35. Martens PB, Pillemer SR, Jacobsson LT, O'Fallon WM, Matteson EL. Survivorship in a population based cohort of patients with Sjogren's syndrome, 1976-1992. *J Rheumatol.* 1999;26:1296-300.

36. Kruize AA, Hene RJ, van der Heide A, Bodeutsch C, de Wilde PC, van Bijsterveld OP, et al. Long-term follow-up of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297-303.

Algoritmo 1. Diagnóstico diferencial de la parotidomegalia

