

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA.**

**Título de la investigación:**

Análisis global de la eficacia y seguridad del tratamiento con anticuerpos CD20 para el síndrome de Sjögren primario durante el periodo de mayo a diciembre de 2024

**Nombre de la estudiantes:**

Stephanie Mora Leitón

**Tutor:**

Mgtr. Jesús Alberto Garro Umaña

**Sede Central**

**Julio/2024**

## **Resumen**

El síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune que es crónica y afecta principalmente a las glándulas exocrinas, lo que provoca sequedad en la boca y los ojos y puede afectar otros órganos del cuerpo humano. Este tipo de enfermedad o síndrome es más común en mujeres que en hombres, en edades adultas y, en muchos casos, está asociado con otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso y la artritis o puede aparecer de forma aislada, sin ninguna comorbilidad. Los tratamientos actuales son sintomáticos, centrados en aliviar la sequedad y la fatiga, sin modificar el curso de la enfermedad. Por ende, se busca un nuevo blanco terapéutico, como las terapias biológicas dirigidas a los linfocitos B o células B, tales como los anticuerpos monoclonales anti-CD20. La investigación sobre estos tratamientos busca evaluar si pueden ofrecer una solución más eficaz y segura, no solo sintomática, sino también capaz de mejorar la calidad de vida de las personas, ya que estudios recientes sobre terapias biológicas han mostrado beneficios transitorios en la reducción de la fatiga y algunas manifestaciones extraglandulares. Esto resalta la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas más específicas que aborden, tanto los síntomas como la progresión de la enfermedad.

## **Abstract**

Primary Sjögren's Syndrome is a chronic autoimmune disease that mainly affects the exocrine glands, causing dryness in the mouth and eyes, and can even affect other organs of the human body. This type of disease syndrome is more common in women than in men, in adulthood, and in many cases is associated with other autoimmune diseases such as lupus erythematosus and arthritis, or usually occurs without any comorbidity. Current treatments for this disease are symptomatic, focused on relieving dryness and fatigue, without modifying the course of the disease. Therefore, if a new therapeutic approach is to be sought, biological therapies targeting B lymphocytes or B cells, such as anti-CD20 monoclonal antibodies, should be considered. Research on these seeks to evaluate whether this treatment could offer a more effective and safe solution, in symptomatic terms, but also capable of improving the quality of life of the person, since recent studies indicate that biological therapies have shown transient benefits in reducing fatigue and some extra glandular manifestations. This highlights the need to develop new and more specific therapeutic strategies that address both the symptoms and the progression of the disease.

## **Agradecimientos**

Agradezco a la Universidad Internacional de las Américas y a la Dirección de Farmacia por brindarme la oportunidad de desarrollar y ampliar este trabajo de investigación, al igual que a las personas docentes a lo largo de la carrera. De igual forma, agradecer a mi tutor, Mgtr. Jesús Alberto Garro Umaña, por su disposición de aceptarme como tutor, orientación, paciencia, amabilidad y conocimientos compartidos a lo largo del proceso.

Quiero agradecer también a mis padres, Gilberth y Maribel, en especial a mi madre, quien siempre me ha apoyado y motivado a lo largo de mi vida; agradezco a mis tíos, Edine y Allan, quienes han sido un pilar importante en mi vida, cumpliendo el rol de padres; a mi hermano, Gilberth, quien todo el tiempo me ofreció palabras de apoyo y buenos deseos; a mis amigos, en especial a Marietta, quien, como mejor amiga, siempre me brinda palabras de aliento en los momentos difíciles desde que tengo memoria, me escucha sin importar nada y nunca me ha dejado sola; agradezco enormemente a mi novio, Manuel, quien me motivó a no rendirme, me entendió en momentos de estrés, me escuchó y me dio mi tiempo. Por último, agradezco a mi perrita, Indi, quien, sin saberlo, fue mi sostén y mi paz al estar a mi lado en momentos de estrés y ansiedad.

## **Dedicatoria**

Dedico esta tesis a mi madre, quien es la mujer más fuerte que conozco. Elegí este tema debido a su experiencia con el síndrome de Sjögren, junto con una enfermedad autoinmune llamada lupus y dolor crónico en las vértebras. Soy testigo de la lucha diaria que enfrenta con sus enfermedades degenerativas y de su angustia por no obtener los resultados que se esperan en sus tratamientos. Su vida laboral se ha visto afectada por la enfermedad, sin embargo, siempre mantiene la mejor disposición para sacarnos adelante como familia. Por lo tanto, no hay mejor dedicatoria que a la mujer por la que estudio y lucho para convertirme en la profesional que tanto ella sueña y yo deseo.

# Índice de contenidos

Resumen .....	ii
Abstract .....	iii
Agradecimientos.....	iv
Dedicatoria .....	v
Índice de contenidos.....	vi
Índice de tablas.....	ix
Índice de figuras .....	x
CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 Introducción.....	2
1.2 Planteamiento del problema .....	2
1.3 Objetivos .....	4
1.3.1 Objetivo general .....	4
1.3.2 Objetivos específicos.....	4
1.4 Justificación.....	4
1.4 Antecedentes.....	9
1.4.1 Antecedentes internacionales .....	9
CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO .....	18
2.1 Contexto del problema .....	19
2.1.1 Aspecto histórico .....	19
2.1.2 Epidemipatología del síndrome de Sjögren.....	20
2.1.3 Problemas en la calidad de vida de las personas con síndrome de Sjögren primario.....	22
2.1.4 Comorbilidades del síndrome de Sjögren .....	23

2.1.5 Eficacia limitada de los tratamientos actuales para el síndrome de Sjögren y nuevos enfoques de tratamiento en terapias biológicas .....	24
2.2 Marco referencial .....	25
2.2.1. Anatomía y fisiología del sistema inmunológico humano .....	25
2.2.2. Generalidades de las enfermedades autoinmunes .....	26
2.2.3 Generalidades del síndrome de Sjögren primario .....	28
2.2.4. Generalidades de las terapias biológicas .....	48
CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO .....	54
3.1 Enfoque de investigación .....	55
3.2 Diseño de investigación.....	56
3.3 Fuentes de investigación .....	56
3.3.1 Fuentes primarias .....	57
3.3.2 Fuentes secundarias.....	57
3.4 Criterios de búsqueda.....	58
3.5 Criterios de inclusión y exclusión .....	59
3.6 Análisis de la información.....	59
3.7 Estrategia de búsqueda y recuperación de estudios primarios .....	60
3.8 Procedimiento de recolección y análisis de datos .....	61
CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	65
4.1 Análisis de la revisión sistemática.....	66
4.1.1 Categoría 1: tratamiento del síndrome de Sjögren primario .....	66
4.1.2 Categoría 2: eficacia del tratamiento del síndrome de Sjögren primario ...	72
4.1.3 Categoría 3: seguridad del tratamiento del síndrome de Sjögren primario	75
CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	87
5.1 Conclusiones .....	88

5.1.1 Categoría 1: tratamiento del síndrome de Sjögren primario .....	88
5.1.2 Categoría 2: eficacia del tratamiento.....	88
5.1.3 Categoría 3: seguridad del tratamiento.....	89
5.2 Recomendaciones.....	90
5.2.1 Categoría 1: tratamiento del síndrome de Sjögren primario .....	90
5.2.2 Categoría 2: eficacia del tratamiento.....	91
5.2.3 Categoría 3: seguridad del tratamiento.....	91
CAPÍTULO VI-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
CAPÍTULO VII-ANEXOS .....	107
Anexo 1 Henrik Sjögren.....	108
Anexo 2 Tabla de nivel de evidencias de la revisión sistemática.....	109

## **Índice de tablas**

Tabla 1. Criterios de búsqueda .....	58
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión .....	59
Tabla 3. Análisis de la información .....	59
Tabla 4. Resumen de investigaciones sobre la eficacia y seguridad de las terapias biológicas en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario (SSp).....	79

## Índice de figuras

Figura 1. Enfermedades autoinmunes que se relacionan con el síndrome de Sjögren	29
Figura 2. Capas de la película y la glándula lagrimal en las que se observan los síntomas del SS.....	34
Figura 3. Sintomatología principal del síndrome de Sjögren.....	36
Figura 4. Manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren.....	37
Figura 5. Criterios para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario de acuerdo con el ACR/EULAR 2016.....	39
Figura 6. Criterios diagnósticos del síndrome de Sjögren de acuerdo con el consenso americano-europeo (AECG).....	40
Figura 7. Visualización de un ojo con afectación en la córnea evidenciada por la tinción amarillenta, muy característica en el SS.....	41
Figura 8. Visualización de la ubicación donde se realiza una biopsia en la parótida, así como la apariencia de una biopsia en el labio y el lugar de extracción de muestras de la glándula salival.....	44
Figura 9. Diagrama de flujo para una estrategia de búsqueda selectiva.....	60

## **Lista de abreviaturas**

**ACR:** American College of Rheumatology.

**ADCC:** Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

**AECG:** Grupo de Consenso Americano-Europeo.

**AINE:** antiinflamatorios no esteroides

**AIRD:** enfermedades reumáticas autoinmunes graves.

**ANA:** anticuerpos antinucleares

**Anti-La/SSB:** prueba serológica que detecta anticuerpos que atacan la proteína SS-B.

**Anti-Ro/SSa:** anticuerpos que se encuentran en diversas enfermedades autoinmunes.

**AR:** artritis reumatoide.

**BTK:** inhibidores de la tirosina quinasa.

**CDC:** citotoxicidad dependiente del complemento.

**CIMA:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**DMARD:** medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

**ELP:** enfermedad linfoproliferativos.

**EM:** esclerosis múltiple.

**EMA:** Agencia Europea de Medicamentos.

**ESSDAI:** herramienta validada para evaluar la actividad de la enfermedad en el síndrome de Sjögren primario.

**EULAR:** Liga Europea contra el Reumatismo.

**EVA:** escala visual analógica para medir el dolor.

**FAME:** fármacos modificadores de enfermedad.

**FDA:** Food and Drug Administration.

**FR:** factor reumatoide.

**GC:** glucocorticoides.

**ICOS:** Inducible T-cell Co-Stimulator.

**IgG4:** Subtipo de inmunoglobulina G4.

**IL-21:** Interleucina-21.

**LES:** lupus eritematosos sistémico.

**LOM:** lista oficial de medicamentos.

**MALT:** tejido linfoide asociado a mucosas.

**Minsa:** Ministerio de Salud.

**MOGAD:** glicoproteínas de oligodendrocitos.

**NK:** células asesinas naturales.

**NMOSD:** trastorno del espectro de la neuromielitis óptica.

**RTX:** rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20.

**SER:** Sociedad Española de Reumatología.

**SICCA:** Alianza de Colaboración Clínica Internacional para el Síndrome de Sjögren.

**SNC:** sistema nervioso central.

**SNP:** sistema nervioso periférico.

**SS:** síndrome de Sjögren.

**SSc:** esclerosis sistémica.

**SSp:** síndrome de Sjögren primario.

**Tfh:** células T foliculares colaboradoras.

**Tph:** células T auxiliares patógenas periféricas.

**TRACTISS/TEARS:** estudios para determinar si un paciente presenta SSp.

# **CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN**

## **1.1 Introducción**

El síndrome de Sjögren primario se reconoce como una enfermedad autoinmune crónica poco común. Se caracteriza principalmente por la disfunción de las glándulas exocrinas, en especial las glándulas salivales y lagrimales y en su mayoría se manifiesta a través de síntomas de resequeidad en la boca y los ojos, sin embargo, también puede afectar otras partes del cuerpo. Su origen y su desarrollo implican una interacción entre factores genéticos y ambientales que producen una respuesta autoinmune en el cuerpo humano<sup>1</sup>.

Los linfocitos B desempeñan un papel crucial en esta enfermedad, ya que están implicados en la producción de autoanticuerpos y en la formación de infiltrados linfocíticos en las glándulas afectadas. Además, los pacientes con síndrome de Sjögren primario también pueden experimentar algunas manifestaciones sistémicas, como artritis, vasculitis o complicaciones pulmonares y renales, lo que hace que su patología se vuelva más compleja. Este trastorno o síndrome afecta predominantemente a mujeres en comparación con los hombres y presenta una prevalencia significativa en el ámbito mundial<sup>2</sup>.

En los últimos años se ha mantenido una terapia sintomática en la que no hay una evolución real de la enfermedad. Por lo tanto, se ha comenzado a explorar el uso de terapias dirigidas contra los linfocitos B, conocidas también como terapias biológicas, con el fin de tratar el síndrome de Sjögren primario. Entre estas terapias, se encuentran los anticuerpos monoclonales anti-CD20, que son parte de uno de los medicamentos disponibles y el que más se utiliza en los estudios clínicos para su tratamiento<sup>3</sup>.

Se han llevado a cabo varios estudios clínicos y revisiones sistemáticas que han proporcionado nuevos conocimientos sobre la eficacia y seguridad de estos tratamientos, específicamente de los anticuerpos anti-CD20, que promueven la destrucción de estas células mediante diversos mecanismos o funciones<sup>3</sup>. Este análisis tiene como objetivo examinar los hallazgos más importantes, destacando los beneficios y riesgos asociados con el uso de anticuerpos anti-CD20 en pacientes con síndrome de Sjögren primario.

## **1.2 Planteamiento del problema**

El síndrome de Sjögren se considera una enfermedad crónica que afecta entre 3 y 11 pacientes por cada 100 000 personas. La prevalencia en el ámbito mundial se sitúa entre el

0.01 % y el 0.72 % de la población adulta mayor de 40 años, siendo más frecuente en mujeres, quienes representan cerca del 80 % de los casos diagnosticados<sup>4</sup>. Como plantean Reyes *et al.*<sup>4</sup>, existe una alta comorbilidad del síndrome de Sjögren primario con el lupus eritematoso y la artritis en la mayoría de las personas pacientes que padecen estas enfermedades.

A partir de la década de 2000, se han investigado innovadoras terapias biológicas dirigidas, mayoritariamente, a los linfocitos B y a las células T, las cuales se consideran las efectoras primarias en el desarrollo del síndrome. Por lo tanto, se cree que el tratamiento con anticuerpos monoclonales CD20 es ideal para disminuir las células B mediante varios mecanismos de acción, lo que puede mejorar de manera implícita la sintomatología y evita un tratamiento sintomatológico diario, como el que se utiliza actualmente, lo que proporciona una mejor calidad de vida al paciente<sup>5</sup>.

No obstante, la eficacia y la seguridad del tratamiento con anticuerpos anti-CD20 en el síndrome de Sjögren primario han mostrado resultados prometedores en varios estudios, como en el caso del rituximab, que ha evidenciado una reducción de los síntomas. Esto sugiere la necesidad de realizar más investigaciones para evaluar de manera precisa su eficacia y seguridad. Sin embargo, aún no se determinó si este tratamiento es completamente seguro y efectivo para toda la población. Este es un tema novedoso que representa un aporte significativo para comprender esta terapia farmacológica por parte de los actores clave en la atención de pacientes. Además, ofrece visibilidad a tratamientos que no solo buscan aliviar los síntomas, sino también lograr la remisión o estabilización de la enfermedad<sup>5</sup>.

Por lo tanto, este análisis busca consolidar los hallazgos más recientes, con la finalidad de proporcionar una base de evidencia sólida que pueda guiar futuras recomendaciones clínicas y decisiones terapéuticas. La pregunta de investigación que dirige este trabajo final es: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-CD20 en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario, según la evidencia disponible en estudios publicados entre 2014 y 2024?

Para dar respuesta a la pregunta anterior, se han establecido los siguientes objetivos:

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Evaluar la eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-CD20 como tratamiento biológico para el síndrome de Sjögren primario en el ámbito mundial, con base en investigaciones publicadas entre 2014 y 2024.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Describir el uso de anticuerpos anti-CD20 en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario.
2. Identificar la eficacia reportada en la literatura sobre el tratamiento con anticuerpos anti-CD20 en la mejora de los síntomas de los pacientes con síndrome de Sjögren primario.
3. Determinar la seguridad y los efectos adversos reportados del tratamiento con anticuerpos anti-CD20 en la terapia del síndrome de Sjögren primario.

## **1.4 Justificación**

En cuanto a las enfermedades autoinmunes, el síndrome de Sjögren primario (SSp) destaca como una condición relevante. A pesar de esto, no se dispone de fuentes actualizadas que indiquen el número de personas afectadas en Costa Rica y las estadísticas de prevalencia de la enfermedad no están disponibles en los sitios web consultados. Sin embargo, en el ámbito mundial se estima que la tasa de incidencia global oscila entre 0,01 y 0,72 casos por cada 100.000 pacientes, con una mayor frecuencia en personas adultas, destacando que estas cifras pueden no reflejar la realidad, debido a que muchos pacientes asintomáticos nunca son diagnosticados<sup>2</sup>.

Entre los síntomas más comunes del SSp se encuentra la sequedad en los ojos y la boca, así como la fatiga, un síntoma del que se habla poco. Esta condición presenta una prevalencia significativa y un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes, ya que puede ser incapacitante y afectar negativamente sus actividades cotidianas. Los pacientes suelen experimentar fatiga extrema, dolor articular, complicaciones derivadas de la resequedad

ocular, problemas de salud bucal e impacto emocional. Además, se sabe que el tratamiento para el SSp es limitado y, en muchos casos, poco eficaz<sup>6</sup>.

Cajamarca *et al.*<sup>6</sup> indican que el síndrome de Sjögren, por lo general, se presenta con síntomas leves. Esta enfermedad tiene un impacto significativo sobre el estado de salud, que se evidencia en la disminución de la calidad de vida de los pacientes, asociado especialmente a síntomas como fatiga crónica, ansiedad y depresión. Este impacto también se refleja en un incremento de los costos del cuidado o tratamientos externos que deben costear estos pacientes, los cuales no están incluidos en su tratamiento rutinario.

El tratamiento convencional del síndrome de Sjögren (SS) se basa en los síntomas que presenta el paciente. Por lo general, se utiliza saliva artificial, gotas lubricantes o productos que lubriquen la zona afectada, simulando las características normales que debe mantener el cuerpo humano. En cuanto a la fatiga, se recomienda el uso de vitaminas que suplan la falta de energía del paciente. Sin embargo, muchos de estos tratamientos se asocian con otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso y la artritis, lo que lleva a un tratamiento generalizado con corticoides en múltiples familias. Esto puede generar una saturación en el paciente, debido a las diversas terapias que debe seguir para lograr una estabilidad en la enfermedad<sup>1</sup>.

Rozo *et al.*<sup>7</sup> plantean que el manejo de las enfermedades autoinmunes se centra en modificar o controlar la actividad inflamatoria de la enfermedad. Sin embargo, hasta la fecha, los tratamientos empleados para el síndrome de Sjögren primario son mayoritariamente empíricos y se enfocan en aliviar los síntomas. En la actualidad, no existe un tratamiento que haya demostrado ser efectivo para modificar el curso de la enfermedad. No obstante, actualmente se llevan a cabo investigaciones sobre nuevas opciones terapéuticas para la gestión del SSp.

Tras una búsqueda exhaustiva, se observa que no existen protocolos específicos disponibles en línea para el tratamiento del síndrome de Sjögren (SS) en el país, ya que el enfoque de manejo se basa en aliviar los síntomas del paciente sin un protocolo establecido. Además, la lista oficial de medicamentos (LOM) de Costa Rica actualmente solo incluye el medicamento rituximab en la categoría de anticuerpos monoclonales dirigidos al CD20, el cual según los estudios presenta mayor afinidad por este, dejando fuera otros medicamentos,

como el obinutuzumab, que antes formaban parte de esta lista, pero han sido retirados del mercado o no se evidencia la renovación de la compra de dicho medicamento, al igual que los otros de esta categoría<sup>8</sup>.

Es importante señalar que el medicamento rituximab, al igual que otras terapias biológicas, no se encuentran disponibles para la venta al público a nivel privado en las principales farmacias, según los catálogos revisados, ya que se indica que dicho medicamento solo se encuentra con permiso de la CCSS, por lo que si es importante su disponibilidad en el ámbito público, sin embargo, la falta de acceso en el sector privado resalta la necesidad de políticas que prioricen su inclusión en el cual todos los pacientes que las requieran puedan obtenerlas sin barreras económicas o de distribución.

Asimismo, estos medicamentos no se encuentran registrados públicamente en el portal Regístrelo del Ministerio de Salud. No obstante, algunos de ellos cuentan con la aprobación de prestigiosas agencias internacionales, como la Food and Drug Administration (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), lo que permite su distribución y comercialización en Costa Rica bajo el aval del Ministerio de Salud.

El Decreto Ejecutivo 40787-S, según lo establecido por el Ministerio de Salud (Minsa), permite que Costa Rica acepte resultados de análisis de laboratorios de control de calidad en países con autoridades reguladoras estrictas, como la FDA o la EMA. Esta normativa busca garantizar que los medicamentos biológicos de alta calidad sean accesibles, lo que da la posibilidad de su comercialización y distribución en el país. Este marco regulador es particularmente relevante para incorporar nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades complejas como el SSp.

La presente investigación se enfoca en analizar la eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-CD20 como un nuevo blanco terapéutico en esta enfermedad. Actualmente, el rituximab, uno de los anticuerpos que más se utilizan de esta familia, demuestra resultados prometedores en múltiples estudios internacionales. Este tratamiento se dirige a los linfocitos B, células que desempeñan un papel fundamental en la patogénesis del SSp. Además de aportar un enfoque innovador para el manejo de la patología, este tratamiento puede simplificar las terapias diferentes o multidisciplinarias que actualmente reciben los pacientes,

lo que facilitaría la adherencia terapéutica y mejoraría de forma significativa su calidad de vida<sup>10</sup>.

Sánchez *et al.*<sup>11</sup> destacan que la evidencia científica refuerza el papel de los linfocitos B en el desarrollo, mantenimiento y progresión del SSp. Diversos estudios abiertos han señalado los beneficios clínicos de la depleción de linfocitos B en los pacientes con esta enfermedad, lo que consolida su relevancia como diana terapéutica. En este contexto, el rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el CD20, ha sido aprobado para su uso en diversas enfermedades inmunomediadas y se destaca como una de las opciones más prometedoras en el manejo del SSp.

La investigación actual busca analizar y consolidar los hallazgos que se relacionan con el uso de anticuerpos anti-CD20, como el rituximab y evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento del SSp. Esta aproximación no solo responde a la necesidad de optimizar el manejo de la enfermedad, sino también a la posibilidad de simplificar los esquemas terapéuticos, lo que facilita la adherencia y mejora la calidad de vida de los pacientes. La evidencia que respalda esta línea de tratamiento, junto con las regulaciones nacionales que permiten el acceso a medicamentos innovadores, refuerza la importancia de este análisis en los contextos global y nacional.

Para llevar a cabo una terapia farmacológica adecuada, se requiere un equipo médico multidisciplinario, el cual debe ser coordinado por el médico principal, que generalmente es el especialista en reumatología, debido a que estas enfermedades se consideran parte de las autoinmunes. Además, muchas de ellas se presentan junto con otros tipos de patologías que pueden considerarse de esta familia. También puede ser un médico general quien asuma este rol, no obstante, muy pocas veces se involucran especialistas de otras ramas en el tratamiento necesario para la intervención sintomatológica de los pacientes. Por lo tanto, es importante implementar la colaboración de otros profesionales, como el farmacéutico, para que brinde una guía que favorezca una buena adherencia al tratamiento<sup>1</sup>.

El farmacéutico de hospital o comunitario participa en evaluar, seleccionar y adquirir el tratamiento, así como en la revisión individualizada de cada fármaco. Por lo tanto, aporta un valor al equipo multidisciplinario que atiende al paciente con una enfermedad al velar por

la adherencia y realizar la monitorización farmacocinética de los pacientes, con el objetivo de obtener concentraciones plasmáticas de los fármacos que sean eficaces y seguras<sup>1</sup>.

Los resultados de este análisis pueden tener implicaciones importantes para la práctica clínica de salud en Costa Rica y en otros países de la región, tal como se han implementado de manera evaluativa o en estudios clínicos en otras partes del mundo. Al proporcionar una base sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos con anticuerpos CD20, este análisis puede influir en las decisiones que se relacionan con la terapia farmacológica, lo que puede conducir a una mejor atención y manejo de esta enfermedad en la población costarricense<sup>12</sup>.

León *et al.*<sup>13</sup> menciona que existen otros regímenes que han mostrado resultados satisfactorios, como la combinación de rituximab con otros medicamentos. Incluso se han evaluado regímenes únicamente con rituximab que pueden tener buenos resultados. De igual forma, hay nuevas terapias blanco que se encuentran en investigación e incluyen tratamientos dirigidos a las vías de activación de células B, en las cuales se basa el tratamiento con anticuerpos CD20.

El presente estudio adquiere relevancia por diversos aspectos clave. En primer lugar, busca proporcionar datos sólidos y actualizados sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con anticuerpos anti-CD20 en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Este esfuerzo no solo permite identificar tratamientos efectivos, sino también evaluar su potencial para convertirse en una terapia de primera línea, superando el enfoque sintomatológico predominante en la actualidad, el cual a menudo resulta insuficiente para detener la progresión degenerativa de la enfermedad con el paso del tiempo.

La importancia de explorar este nuevo blanco terapéutico radica en la necesidad de ampliar el conocimiento de los profesionales en Ciencias de la Salud sobre terapias emergentes para el SSp, una enfermedad cuya prevalencia aún no la hace ampliamente conocida en la práctica clínica. Este análisis se centra en los mecanismos de acción dirigidos a los linfocitos B, que desempeñan un papel central, tanto en la patogénesis como en el tratamiento de la enfermedad mediante el uso de anticuerpos anti-CD20. Este enfoque puede no solo mejorar la salud y el bienestar de los pacientes, sino también reducir de forma significativa los costos médicos asociados a largo plazo.

A través de este estudio, se busca realizar una contribución significativa a la evidencia científica sobre el manejo del SSp, lo que promueve una transición del tratamiento convencional, centrado en el alivio de síntomas, hacia un enfoque integral que también aborde la progresión de la enfermedad. Además, esta iniciativa cobra especial relevancia en Costa Rica, donde actualmente no existe un protocolo específico para la gestión del SSp. Los resultados no solo proporcionan una base sólida para el avance en el tratamiento de esta patología, sino que también ofrecen herramientas valiosas, tanto para los profesionales de la Salud como para los pacientes, marcando un paso significativo hacia la mejora de la atención y la calidad de vida de las personas afectadas.

## **1.4 Antecedentes**

### **1.4.1 Antecedentes internacionales**

Mendoza *et al.*<sup>14</sup>, en un estudio realizado en México en 2014, analizaron cómo se manejan las células B en el cuerpo humano y de qué forma los anticuerpos actúan sobre ellas en personas con síndrome de Sjögren. Para esto se empleó una metodología retrospectiva con un diseño observacional o analítico de varios estudios recopilados.

La muestra del estudio consistió en diferentes grupos de pacientes diagnosticados con SSp que recibieron tratamiento con rituximab durante un periodo de seguimiento en diversos meses, con el fin de valorar los cambios descritos. Los resultados revelaron que, aunque también existe una importancia en la participación de las células T, el rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el marcador de células B CD20, mejora las anomalías objetivas y subjetivas en pacientes con SSp activo<sup>14</sup>.

Este antecedente es importante para la investigación actual, ya que proporciona una base sobre la eficacia del tratamiento con rituximab en el SSp. Dichas terapias pueden ser una alternativa para eliminar las células B anormales, previniendo la progresión hacia neoplasias y mejorando las manifestaciones extraglandulares severas que se relacionan con la producción exagerada de anticuerpos. Estas células B han sido caracterizadas en el síndrome de Sjögren, por lo que un mayor conocimiento puede mejorar las terapias dirigidas contra ellas<sup>14</sup>.

Por otra parte, Ceballos *et al.*<sup>15</sup>, en un estudio realizado en Colombia, identificaron nuevos tratamientos terapéuticos para el SSp. Se recolectaron datos a través de un estudio multicéntrico de seguimiento prospectivo de 41 pacientes con SSp, en el cual se comparó la efectividad y seguridad del rituximab *versus* las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD). La efectividad fue más significativa en el grupo de pacientes tratados con el anti-CD20, además, se observó una buena tolerabilidad y seguridad del tratamiento en la mayoría de los casos<sup>15</sup>.

Este antecedente es esencial para la investigación actual, ya que proporciona una nueva alternativa mediante el uso del RTX, que induce una depleción de las células B debido a su mecanismo de acción que se basa en la acción contra el antígeno de superficie de las células B CD20, el cual demuestra ser efectivo y seguro. Además, se indica que reduce el infiltrado glandular, interfiere con la compartimentalización de las células B/T y la formación de estructuras linfoides ectópicas y centros germinales en las glándulas salivares menores<sup>15</sup>.

Benítez *et al.*<sup>16</sup>, en un estudio realizado en Cuba, propusieron conocer la asociación entre el síndrome de Sjögren y el linfoma no Hodgkin de células B grandes y difusas. Se recolectaron datos a través de un caso clínico sobre una paciente femenina de 45 años, con antecedentes de síndrome de Sjögren, que presenta manifestaciones clínicas que permiten realizar el diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células B. Con relativa frecuencia, los pacientes con síndrome de Sjögren se ven implicados en procesos linfoproliferativos que ponen en peligro la vida del paciente<sup>16</sup>.

Este antecedente tiene un valor significativo en la búsqueda de una nueva alternativa terapéutica, debido a que las personas con SSp pueden predisponerse a padecer otros tipos de enfermedades que se relacionan con el problema o su causa, como es el síndrome de Hodgkin, que presenta una relación considerable en virtud de la afectación directa en las células B. Por lo tanto, una terapia dirigida a las células B, como la que proporcionan los anticuerpos CD20, puede beneficiar al paciente al disminuir los problemas directamente asociados con el SSp e indirectamente la aparición de otras enfermedades que agraven la situación del paciente<sup>16</sup>.

Bertolais *et al.*<sup>17</sup>, en un estudio realizado en Noruega, propusieron una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de rituximab en el tratamiento del SSp. La metodología empleada consistió en una revisión de un metaanálisis en el que participaron 276 individuos (145 en el grupo RTX y 131 en el grupo placebo). Los resultados indicaron una reducción significativa en la actividad de la enfermedad y una mejora en los síntomas en los pacientes tratados con anticuerpos CD20, aunque la tasa de respuesta fue variable, ya que en algunos casos no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la prueba de Schirmer. Sin embargo, uno de los estudios mostró una diferencia entre los pacientes en relación con la tasa de flujo salival y la mejoría en la EVA (escala visual analógica) de fatiga<sup>17</sup>.

Este antecedente es importante porque los anticuerpos CD20 pueden considerarse como terapia biológica para el síndrome de Sjögren primario, ya que evidencian una mejoría moderada en el tratamiento con un solo ciclo de RTX, de acuerdo con el EVA, en pacientes con SSp en lo que respecta a la función de la glándula lagrimal<sup>17</sup>.

Por otro lado, Bowman *et al.*<sup>18</sup>, en un estudio realizado en el Reino Unido, tuvo como objetivo investigar si el rituximab, una terapia anticélulas B, mejora los síntomas de fatiga y sequedad oral en pacientes con síndrome de Sjögren. Para esto se recolectaron datos a través de un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos, distribuido en 25 clínicas de reumatología en el Reino Unido. El resultado indicó que no se observaron mejorías significativas, por lo que se considera que clínicamente no es rentable y puede resultar poco efectivo. Sin embargo, se considera que es necesario llevar a cabo más estudios sobre el tema para alcanzar una conclusión óptima<sup>18</sup>.

Este antecedente es crucial para la investigación actual, ya que aunque los resultados del estudio que se realizó no mostraron mejorías significativas en los síntomas, este hallazgo plantea importantes interrogantes sobre la viabilidad clínica y la eficacia de esta terapia en pacientes con SSp. Esto resalta la necesidad de realizar más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes y las posibles limitaciones de esta terapia o si se logra respaldar lo contrario a dicho estudio<sup>18</sup>.

Soriano *et al.*<sup>19</sup>, en un estudio realizado en Argentina, propusieron optimizar la efectividad en relación con el diagnóstico de la enfermedad y sus diferentes manifestaciones, así como en la evaluación y seguimiento clínico, el pronóstico, el tratamiento y el manejo en situaciones especiales, como el embarazo.

El estudio consistió en una revisión sistemática de artículos en los que se incluyeron varios grupos de profesionales que formularon preguntas, las cuales se respondieron mediante bibliografías y se clasificaron según su nivel de evidencia. Con base en esta revisión, se lograron definir varias conclusiones en cuanto a los demás estudios. Uno de los puntos importantes es que existen pacientes con riesgo de desarrollar enfermedades linfoproliferativas (ELP), quienes presentan un mayor compromiso pulmonar, lo que se relaciona con una disminución en la supervivencia de los pacientes con SSp<sup>19</sup>.

Como antecedentes, se ha logrado determinar que la célula  $\beta$ 2-microglobulina, detectada en suero, saliva y líquido sinovial, muestra ser un marcador relevante, con niveles elevados asociados con la producción de autoanticuerpos y el compromiso extraglandular en pacientes con SSp. Esto sugiere que puede funcionar como biomarcador de la actividad de la enfermedad, convirtiéndose en un punto importante de una evaluación integral en pacientes con SSp para identificar factores de riesgo y pronóstico, así como la necesidad de un seguimiento cercano para detectar y manejar posibles complicaciones en el futuro<sup>19</sup>.

Sánchez *et al.*<sup>11</sup>, en un estudio realizado en España, tienen como objetivo elaborar recomendaciones sobre el uso de agentes biológicos en el síndrome de Sjögren primario (SSp). El proyecto consistió en una revisión sistemática que utilizó una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos que se basa en su experiencia clínica y la evidencia científica. En este contexto, se identificaron preguntas clínicas de investigación relevantes sobre el uso de agentes biológicos en el SSp, las cuales se evaluaron en función del nivel global de la evidencia científica<sup>11</sup>.

Como antecedentes, los anticuerpos CD20, el rituximab es el fármaco biológico de mayor elección en las manifestaciones graves extraglandulares del SSp. Sin embargo, existen otros medicamentos de esta clase que se pueden utilizar, como el belimumab, que pueden emplearse en casos seleccionados o en personas con algún tipo de resistencia al rituximab

debido a cierto componente de este. Esto proporciona un panorama más amplio de las terapias que pueden utilizarse para esta clase de enfermedad, ampliando la terapia farmacológica en los pacientes<sup>11</sup>.

González *et al.*<sup>20</sup>, en una tesis realizada en Guatemala, tiene como objetivo determinar los aspectos clínicos, así como los avances diagnósticos y terapéuticos de los pacientes con síndrome de Sjögren primario<sup>20</sup>. Para esto se empleó una metodología que plantea un estudio de diseño descriptivo tipo documental, combinado con una metodología cuantitativa, en la que se realizaron encuestas a los profesionales de la salud. El síndrome de Sjögren primario se caracteriza principalmente por síntomas y manifestaciones extraglandulares y existen diferentes herramientas para diagnosticar o evaluar el grado en el que se encuentra el paciente, tales como ESSDAI y ACR/EULAR, que se reconocen por tener la mejor precisión diagnóstica<sup>20</sup>.

Este antecedente menciona que el tratamiento, aunque en la actualidad se enfoca en aliviar síntomas, hace que el paciente deba utilizar una gran gama de medicamentos o productos para satisfacer sus necesidades. Pocos tratamientos se especializan en frenar directamente la progresión de la enfermedad, en la cual entran las ideas innovadoras, como el uso de fármacos biológicos, tales como rituximab, abatacept y belimumab, que ofrecen mejoras significativas en los síntomas y en el ESSDAI, representando un avance importante en el manejo del SS<sub>p</sub>20.

Thalayasingam *et al.*<sup>21</sup>, en un estudio realizado en el Reino Unido, proponen estrategias alternativas para dirigirse a las células B, incluidas las dianas de estimulación para el tratamiento del síndrome de Sjögren. El proyecto consistió en una revisión de ensayos controlados aleatorios. Además, se seleccionaron estudios que abordaron la heterogeneidad de la enfermedad, los criterios de inclusión y las medidas de resultado, así como la comprensión de la fisiopatología subyacente de las manifestaciones extraglandulares en pacientes con SS<sup>21</sup>.

Este antecedente es crucial para el estudio actual, ya que proporciona una visión comprensiva de los desafíos enfrentados en el desarrollo de tratamientos biológicos para el

SS, destacando la necesidad de estrategias terapéuticas más efectivas y centradas en el paciente<sup>21</sup>.

Por otra parte, Chen *et al.*<sup>22</sup>, en un estudio realizado en China, plantean como objetivo evidenciar la literatura actual disponible sobre el tratamiento con RTX en pacientes con SSp, considerando la efectividad y seguridad en el entorno clínico y biológico, así como analizar el mecanismo subyacente de RTX en las células B y T y la posible explicación detrás de los fenómenos clínicos observados.

Estos estudios utilizaron una metodología basada en ensayos bioquímicos séricos, en la cual la población de estudio consistió en pacientes con síndrome de Sjögren primario, que presenta como característica patogénica la hiperactividad de las células B. Esta situación motivó el uso de una terapia dirigida óptima a las células B, mientras que los corticosteroides convencionales que se utilizan actualmente y los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se limitan al alivio sintomático<sup>22</sup>.

El antecedente es crucial para el trabajo actual, ya que ofrece orientación sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con RTX en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Los estudios reportan beneficios variables en los pacientes, con algunos mostrando mejoras y otros sin conclusiones claras. En términos de seguridad clínica, se observaron reacciones durante la infusión, como fiebre, dolor de cabeza y fatiga. Esta última es prevalente en el grupo de RTX en comparación con el placebo. Todos los síntomas desaparecieron al reducir la dosis o interrumpir el fármaco. Estos resultados profundizan en el análisis de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento y sus posibles efectos adversos, buscando garantizar la seguridad del paciente<sup>22</sup>.

Moragues<sup>23</sup>, en una tesis realizada en España, se propuso llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada orientada al abordaje terapéutico del SS (síndrome de Sjögren) y de las manifestaciones clínicas más habituales que lo acompañan. Para esto se empleó una metodología de revisión bibliográfica, en la que se obtuvieron las bases de datos científicas consultadas en PubMed, ScienceDirect, Clinical Trials, EMA, FDA y CIMA. El tratamiento sintomático para el abordaje terapéutico de la enfermedad es el que comúnmente ayuda a mantener la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, un mayor conocimiento de la

etiopatogenia del SSp abriría paso a nuevas terapias o blancos terapéuticos dirigidos a la eficacia y la seguridad del medicamento<sup>23</sup>.

Este antecedente es fundamental para la presente investigación sobre el síndrome de Sjögren, ya que ofrece una revisión bibliográfica actualizada y detallada sobre el abordaje terapéutico de esta enfermedad autoinmune. Además, proporciona un panorama sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos existentes, así como la identificación de limitaciones en el tratamiento actual, lo que fomenta el proyecto investigativo de nuevas alternativas que vayan más allá de la enfermedad, como los anticuerpos CD20, que pueden ofrecer opciones prometedoras<sup>23</sup>.

Rozo *et al.*<sup>7</sup>, en un estudio realizado en Colombia, tiene como objetivo analizar la literatura sobre los aspectos generales del síndrome de Sjögren. Para esto, se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos entre el 15 de enero y el 15 de marzo de 2020, en la cual se obtuvieron 29 artículos que fueron objeto de revisión.

En el estudio se utilizó una metodología de revisión bibliográfica en la que se incluyeron estudios primarios y secundarios, tales como revisiones de tema, inspecciones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios transversales. Los resultados revelaron que la xerostomía y la xeroftalmia, síntomas característicos del síndrome de Sjögren primario, fueron más comunes en mujeres que en hombres. Además, se observó que el síndrome de Sjögren está estrechamente relacionado con la disfunción de las células B y T del sistema inmunitario, las cuales se cree que están involucradas en la destrucción de las glándulas exocrinas<sup>7</sup>.

Este antecedente es fundamental para la investigación, ya que el síndrome de Sjögren primario se caracteriza por ser de progresión lenta, acompañado de una infiltración linfocitaria. Además, puede estar asociado a otras enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia. Sus síntomas más característicos son la xerostomía, que afecta a los ojos y la boca y se relaciona con las células B y T. Por ende, se evidencia la necesidad de desarrollar terapias más efectivas y seguras que aborden, tanto los síntomas como la progresión de la enfermedad y los mecanismos patogénicos subyacentes<sup>7</sup>.

Barboza *et al.*<sup>24</sup>, en un estudio realizado en España, se propusieron llevar a cabo una revisión de estudios clínicos sobre cómo las diferentes patologías concurrentes pueden impactar en la elección de las terapias modificadoras de la enfermedad. Para esto se empleó una metodología de revisión bibliográfica de estudios con base en los datos recopilados de pacientes con síndrome de Sjögren, que incluyen ensayos clínicos controlados y análisis de cohortes. La población de estudio comprendió, tanto a pacientes adultos como a pacientes pediátricos diagnosticados con este síndrome y los resultados mostraron mejoras significativas en la sintomatología y en la calidad de vida<sup>24</sup>.

Esta evidencia es fundamental para comprender la eficacia potencial de las terapias anti-CD20 en el tratamiento del síndrome de Sjögren y su relevancia en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas, lo que justifica la exploración de estas terapias como opciones de tratamiento, debido a que las personas que son resistentes al rituximab se trataron con éxito con ofatumumab y lograron una remisión completa del problema<sup>24</sup>.

### **1.5.2 Antecedentes nacionales**

Pizarro<sup>25</sup> analizó las principales manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de una entidad que afecta a los adultos mayores. En este caso se utilizó una metodología de investigación multicéntrica, en la que se identificaron estudios y artículos referentes a pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren primario, con énfasis en adultos mayores y en los criterios básicos de guías que sirven como herramienta para detectar el SSp en estos pacientes, gracias a su sintomatología. Además, se considera cómo este síndrome se ve afectado por la disfunción de las glándulas salivales y lacrimales, a causa de la infiltración de linfocitos T y B en las glándulas exocrinas<sup>25</sup>.

Este antecedente es fundamental para la investigación actual, ya que proporciona una visión general de los estudios previos sobre el tratamiento del síndrome de Sjögren primario con terapia biológica dirigida a los anticuerpos CD20 y sobre cómo los tratamientos contra los linfocitos B pueden ser eficaces en prevenir la progresión hacia tumores malignos, así como en la mejora de las manifestaciones extraglandulares. Tanto el rituximab como el epratuzumab (anticuerpo monoclonal anti CD22) son tratamientos prometedores para el síndrome de Sjögren primario en cuanto a la mejora de los síntomas de resequead y los

extraglandulares, contribuyendo significativamente a la mejora de la atención médica y la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad autoinmune<sup>25</sup>.

León *et al.*<sup>13</sup> tienen como propósito brindar una visión general del conocimiento más actualizado reportado por la literatura acerca de la relación entre ambas patologías, la epidemiología, los aspectos clínicos, los predictores de riesgo, los mecanismos fisiopatológicos, el pronóstico y el manejo.

La investigación empleó un diseño prospectivo después de recibir el tratamiento con anticuerpos CD20, en el cual se recopilaron datos clínicos, como la mejoría de los síntomas. La estrategia de manejo de los linfomas asociados al síndrome de Sjögren avanzado prefiere el uso de quimioterapia y rituximab, ya que ha mostrado mayor eficacia en comparación con la quimioterapia sola, aprovechando tratamientos dirigidos a las vías de activación de células B13.

Este antecedente proporciona una visión sobre la eficacia y seguridad del uso de anticuerpos CD20 como terapia biológica para el síndrome de Sjögren primario en el ámbito mundial, ya que esta modalidad de tratamiento puede ser una opción terapéutica prometedora para los pacientes con SSp y se ofrece mejoras significativas en los síntomas. Además, no solo se considera como un buen tratamiento en personas con SSp, sino también en pacientes que presentan algún tipo de linfoma, en los cuales se utiliza quimioterapia junto con rituximab. Sin embargo, es importante tener en cuenta la falta de estudios que evidencien que este sea un nuevo blanco terapéutico aplicable, seguro y eficaz<sup>13</sup>.

## **CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO**

## 2.1 Contexto del problema

### 2.1.1 Aspecto histórico

Remontándose a los años en los que se comenzó a iluminar el camino del síndrome de Sjögren hasta la actualidad, es posible considerar a personas importantes en este proceso, como Kaposi, quien en 1872 describió las primeras manifestaciones sistémicas del lupus. Esto llevó a distintos profesionales de la salud europeos a comenzar a observar pacientes con manifestaciones clínicas de xerostomía y xeroftalmia. Se comenzaron a reportar casos repentinos, entre los cuales Fisher, en 1889, notó una afectación a nivel ocular (queratitis filamentosa) en personas que presentaban artritis<sup>26</sup>.

Con el paso del tiempo, el cirujano Mikulicks informó sobre un caso clínico en el que un paciente presentaba un aumento en el tamaño de las glándulas salivales, aunque no se consideraba adenomegalias. A partir de este caso, se inició una investigación más profunda y el estudio de patología reveló un conglomerado de células pequeñas. Sin embargo, también se encontró un infiltrado de linfocitos en la biopsia de la glándula salival. Se comenzó a caracterizar dicha enfermedad, aunque aún no se relacionaba directamente con el síndrome de Sjögren, conocido en la actualidad, más bien se consideraba que estaba asociada a enfermedades con IgG4<sup>26</sup>.

En 1888, Hadden, en un congreso en Londres, expuso un caso de una mujer que presentaba xerostomía y xeroftalmia, síntomas que persistían durante varios meses sin una mejoría significativa. Asimismo, le llamó la atención principalmente el aspecto de su lengua, que era de un color muy rojo y agrietada, a la que otorgó el nombre de *piel de cocodrilo*. Asimismo, observó que la lengua estaba muy seca, al igual que la mucosa nasal y la faringe y encontró, además, el crecimiento de glándulas salivales<sup>26</sup>.

Funch, en 1919, debido a los casos que con el tiempo iban apareciendo, asoció el crecimiento en las glándulas de la parótida con una disminución de la secreción salival en los pacientes. Esto dio pie a que, en 1930, Henrik Sjögren observara a su primer paciente con queratitis filamentosa, lo que lo llevó a incursionar en su investigación. En 1933, publicó una monografía en la que describió los aspectos clínicos de pacientes de sexo femenino con

queratoconjuntivitis seca y, casualmente, muchas de ellas referían también que presentaban artritis reumatoide<sup>26</sup>.

En 1935, Sjögren logró ampliar de forma clara, desde el punto de vista microscópico, sus observaciones sobre la queratoconjuntivitis seca y la xeroftalmia. En ese mismo año, amplió el concepto de enfermedad sistémica. A través de sus investigaciones y su énfasis, Sjögren introdujo el término *síndrome seco* para referirse a la xerostomía y la xeroftalmia no asociadas a enfermedades de tejido conjuntivo, el cual hasta la fecha se sigue reconociendo de esta manera. Sus estudios propiciaron la difusión de su conocimiento en el ámbito mundial, lo que permitió a otros médicos identificar e informar sobre casos similares<sup>26</sup>.

Con el paso del tiempo y debido a que Sjögren fue el primero en considerar que se podía tratar de un proceso más que sistémico y que puede ser algo más que solo la sequedad, como se había venido observando a través de los años, las personas investigadoras decidieron llamarlo *síndrome* en lugar de enfermedad y denominarlo Sjögren en honor de Henrik Sjögren y sus investigaciones, cuya historia se detalla más en el Anexo 1. Desde 1965, se comenzaron a definir al menos 11 criterios respecto a la clasificación del síndrome de Sjögren, hasta que en 2012 la alianza del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea de Lucha contra el Reumatismo definieron los criterios para una mejor estandarización del síndrome en el ámbito mundial<sup>26</sup>.

### **2.1.2 Epidemiopatología del síndrome de Sjögren**

El síndrome de Sjögren (SS) es, como ya se ha mencionado, un trastorno o enfermedad autoinmune. Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por el ataque y la destrucción errónea de las células del propio organismo. En este caso, el síndrome de Sjögren ataca y destruye las células de las glándulas que producen lágrimas y saliva y se considera que puede ser causado por factores genéticos y ambientales<sup>28</sup>.

Algunos científicos consideran que el síndrome de Sjögren puede desarrollarse a partir de una infección previa por un virus o una bacteria que haya contraído la persona. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad autoinmune, se le reconoce como multifactorial, aunque con un mismo objetivo. En la actualidad, se han comenzado a introducir conceptos

que explican parcialmente las causas del síndrome de Sjögren, como la presencia de células linfoplasmocitarias o la hiperestimulación de linfocitos B<sup>28</sup>.

A través del tiempo, se han manejado varias hipótesis sobre lo que puede alterar el cuerpo y justificar la respuesta autoinmunitaria, entre las que destacan: alguna disfunción de los linfocitos B, alteraciones en los linfocitos T o, más bien, un incremento en la estimulación de las células B y T<sup>28</sup>.

Además, puede ser resultado de factores genéticos y virales. No obstante, el factor más importante en el desempeño tiene un papel clave en la modificación de la infiltración linfocitaria inicial del tejido glandular, tanto de los linfocitos T como de los linfocitos B. Una lesión glandular crónica no se enfoca únicamente en su destrucción, sino que también puede llevar a la incapacidad de producir este tipo de células<sup>28</sup>.

El síndrome de Sjögren (SS), con el paso de los años, se observó que es normal o común en la edad avanzada. Sin embargo, también se ha presentado en adolescentes y en personas de cualquier edad, influenciado por el estilo de vida. Predominantemente, se manifiesta en mujeres y se asocia con frecuencia con otras enfermedades autoinmunes, como la artritis y el lupus<sup>16</sup>.

Además, existen problemas asociados que pueden provocar un factor desencadenante en el síndrome de Sjögren (SS), como los factores ambientales, entre los cuales se incluye la exposición al humo de tabaco, que presenta una estrecha relación con el desarrollo de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, se realizan muy pocos estudios que relacionen el hábito de fumar o la exposición al humo del tabaco con una respuesta autoinmunitaria en el cuerpo, así como su papel como factor predisponente para desarrollar el SS. Asimismo, el clima representa un aspecto difícil de controlar, al igual que la exposición al sol o al frío<sup>20</sup>.

En un estudio multicéntrico se concluyó que la mayoría de las pacientes diagnosticadas eran mujeres. Se resaltó que un factor que puede predisponer es el conjunto de factores personales, ya que influyen la edad, el género, la etnia y el lugar de residencia. Además, se evidenció que los pacientes diagnosticados menores de 35 años presentan un índice de actividad más alto y una sintomatología más notable que los adultos mayores. Sin embargo,

este tipo de síndrome se presenta con mayor frecuencia en personas adultas de 40 años en adelante, como se evidencia en los diferentes artículos<sup>20</sup>.

Las tasas conocidas hasta el momento en el ámbito global son entre 3 y 11 casos por cada 100.000 pacientes, lo que representa un porcentaje aproximado de 0,01-0.72 %. Sin embargo, no se han publicado estadísticas recientes del 2024 que permitan determinar si la incidencia aumentó en los últimos años. Por lo tanto, a pesar de que este porcentaje pueda parecer bajo, se considera que puede haber muchas más personas que padezcan el síndrome, pero que no logran ser diagnosticadas, ya sea porque el profesional de salud desconoce este trastorno o porque los pacientes no consideran que se trate de una afección que requiera consulta<sup>4</sup>, optando por un tratamiento empírico.

### **2.1.3 Problemas en la calidad de vida de las personas con síndrome de Sjögren primario**

En cuanto a los problemas que se relacionan con la calidad de vida de las personas con síndrome de Sjögren (SSp), el problema que se menciona con mayor frecuencia y que se considera el más importante después de la xerostomía bucal y ocular es la fatiga. Esta fatiga es mucho más intensa y notoria que el cansancio ordinario que experimenta cualquier persona sin este tipo de síndrome. En un estudio realizado por el ACR, en el cual participaron, tanto hombres como mujeres adultos, todos diagnosticados con la enfermedad hace años, se buscó obtener evidencia más precisa sobre el impacto de la enfermedad antes y luego de su diagnóstico. Uno de los principales hallazgos fue el sentimiento de falta de ganas para realizar cualquier actividad, así como la sensación de tener el cuerpo cansado y pesado<sup>29</sup>.

Este tipo de fatiga o agotamiento es mucho más evidente con el paso de los años, ya que en las tareas sencillas que se realizan diariamente se manifiesta la disminución de la fuerza o energía para llevarlas a cabo. Esto afecta no solo las funciones básicas, sino que también puede impactar las vidas laborales, sentimentales, psicológicas o familiares de los individuos, pues muchas veces obliga al paciente a pausar o dejar de realizar actividades debido a la desmotivación que acompaña al cansancio sin causa aparente. Además, es importante considerar que muchas de estas personas son independientes, lo que puede convertirse en un obstáculo en su vida diaria<sup>29</sup>.

Muchos pacientes también experimentan problemas de sueño, ya que, a pesar de su fatiga, no logran tener un sueño reparador o solo duermen muy pocas horas. Esto se suma a la sensación diaria de pesadez o cansancio. Aunque existen energizantes o multivitamínicos, no siempre constituyen la mejor opción ni un tratamiento adecuado para estos pacientes. Por lo tanto, la fatiga en el síndrome de fatiga crónica primario representa una falta de vitalidad constante y fluctuante, en la que pueden presentarse días buenos, así como momentos incapacitantes y difíciles de aliviar, lo que afecta de manera significativa su calidad y estilo de vida<sup>29</sup>.

#### **2.1.4 Comorbilidades del síndrome de Sjögren**

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente las glándulas exocrinas, en especial en la boca y los ojos<sup>30</sup>. Con el paso de los años, la resequedad puede aumentar y también pueden aparecer comorbilidades u otras enfermedades asociadas al síndrome de Sjögren, lo que afecta al paciente en su estilo de vida y en su salud en general<sup>31</sup>. Algunas de las consecuencias más predominantes en este tipo de pacientes son:

- Afectación sistémica articular: esta es una de las afectaciones más frecuentes, ya que se estima que afecta hasta un 40 % de los pacientes diagnosticados con SSp.
- Afectación cutánea: puede presentarse una gran variedad de lesiones inflamatorias. Además, al tratarse de una enfermedad autoinmune, los pacientes se exponen a un mayor riesgo de infecciones y a un lento proceso de cicatrización.
- Afectación pulmonar: este tipo de pacientes puede ser mucho más susceptible de alguna clase de neumonía. Además, la tos es mucho más frecuente debido a la resequedad en el ámbito bucal.
- Afectación del sistema nervioso periférico: la neuropatía periférica es poco frecuente (5 %), pero puede ser una consecuencia de la enfermedad, lo que provoca dolores intensos y crónicos que resultan incapacitantes para el paciente.
- Afectación muscular: las mialgias son frecuentes, pero la inflamación muscular (miositis) es rara.
- Otras enfermedades autoinmunitarias: este síndrome puede desencadenar otras enfermedades de esta categoría, o bien estas pueden desencadenar el síndrome de

Sjögren. Este es el caso del lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea, la esclerosis sistémica, la tiroiditis autoinmune, la hepatitis autoinmune, la esclerosis múltiple, entre otras<sup>31</sup>.

### **2.1.5 Eficacia limitada de los tratamientos actuales para el síndrome de Sjögren y nuevos enfoques de tratamiento en terapias biológicas**

El síndrome de Sjögren, como se mencionó, puede provocar múltiples síntomas y diversas manifestaciones extraglandulares, como afectación articular, cutánea, pulmonar, renal, del sistema nervioso y hematológica, entre otras. La hiperactividad de los linfocitos B periféricos es característica en la enfermedad del síndrome de Sjögren, produciendo diversos mediadores inflamatorios, como los autoanticuerpos, los anticuerpos antinucleares, los anti-Ro/SSA y los anti-La/SSB<sup>11</sup>.

El SSp presenta una distribución universal y es una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más frecuentes, sin embargo, hay muy poca información o datos estadísticos sobre esta. Por consiguiente, se han implementado varias clasificaciones, con el fin de detectarla de manera temprana, como la EA, la AR y la EULAR. No obstante, la ausencia de fármacos modificadores de enfermedad (FAME) que hayan demostrado científicamente su eficacia real y un retroceso en la enfermedad aún se encuentra en proceso de investigación, como los agentes biológicos.

Estos medicamentos o tratamientos biológicos se utilizan principalmente para otras enfermedades, como el linfoma de Hodgkin o algún otro tipo de cáncer que, si bien es cierto, comparten manifestaciones clínicas y mecanismos de acción patogénicos muy similares, esto abre la posibilidad de alcanzar un tratamiento efectivo, que no solo pueda lograr un detenimiento o recesión de la enfermedad en cuanto a su evolución, sino también una reversibilidad de los síntomas del paciente<sup>11</sup>.

## 2.2 Marco referencial

### 2.2.1. Anatomía y fisiología del sistema inmunológico humano

#### 2.2.1.1 *Como actúa el sistema inmune en el cuerpo humano*

El sistema inmune se conoce por tener como tarea la protección del organismo ante cualquier sustancia, patógeno o antígeno no reconocido. Existen varios tipos de inmunidad que el cuerpo humano utiliza para combatir:

- Inmunidad innata: es el sistema de defensa que posee el cuerpo humano desde el nacimiento. Por lo tanto, consiste principalmente en barreras que forman la primera línea de defensa, como el reflejo de la tos, la piel, el moco, el ácido gástrico, además, las lágrimas que protegen el ojo.
- Inmunidad adquirida: es la que se produce por alguna exposición al antígeno.
- Inmunidad pasiva: se presenta cuando los anticuerpos se obtienen de otra entidad, como otra persona o un animal, lo cual es común en el caso de las vacunas<sup>32</sup>.

En el sistema inmune existen varios componentes, como los monocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos (linfocitos B y linfocitos T) y cada uno desempeña una función distinta en el sistema inmunitario<sup>32</sup>.

#### 2.2.1.2 *Componentes del sistema inmunitario*

El sistema inmunológico está compuesto por varios componentes importantes que cumplen con su objetivo de protección, como los anticuerpos, también conocidos como inmunoglobulinas. Estos son proteínas producidas por las células B, que desempeñan un papel fundamental y son un tipo de linfocito, siendo también un glóbulo blanco. Su función consiste en unirse a un antígeno, lo que permite neutralizar o eliminar la sustancia o patógeno extraño que ingresa al cuerpo humano<sup>33</sup>.

Otro componente importante son los basófilos y los mastocitos, que tienen una función similar en el cuerpo: liberar histamina, lo que ayuda a generar un sentido de alerta para atraer más glóbulos blancos a combatir el patógeno, además, se involucran en las reacciones alérgicas. Las citocinas son numerosas proteínas que actúan como mensajeros del sistema inmunitario, con el fin de ayudar y regular la respuesta inmunitaria. Seguidamente, también están los linfocitos T, que son parte de los glóbulos blancos y tienen una gran importancia en

el sistema inmune, ya que colaboran con los linfocitos B para producir anticuerpos contra los antígenos extraños, haciendo mucho más eficaz su eliminación<sup>33</sup>.

En el sistema inmune existen los eosinófilos, que son glóbulos blancos cuya finalidad es destruir bacterias y otras células extrañas de un tamaño mucho mayor que el que puede ser ingerido. Otro sistema que actúa en conjunto es el sistema linfático, que ayuda al cuerpo a transportar microorganismos y células muertas para ser filtrados y destruidos; este proceso se inicia en los ganglios linfáticos. Los componentes del sistema inmune conocidos como macrófagos y neutrófilos (fagocitos) son células grandes que, al igual que los linfocitos T, alertan al cuerpo y contribuyen al procedimiento de destrucción<sup>33</sup>.

## **2.2.2. Generalidades de las enfermedades autoinmunes**

### ***2.2.2.1 Concepto de enfermedades autoinmunes***

El sistema inmune está compuesto por células, tejidos, etc., que ayudan al cuerpo a combatir infecciones o enfermedades. Sin embargo, debido a problemas en su funcionamiento, pueden derivar diferentes tipos de trastornos, como las enfermedades por inmunodeficiencia, que ocurren cuando el sistema inmune no opera de manera óptima o no cumple su función principal, que es proteger al cuerpo de agentes extraños. Además, existen las enfermedades autoinmunitarias, que se presentan cuando el sistema inmune no reconoce sus propios tejidos y, en consecuencia, se ataca a sí mismo o los rechaza, lo que provoca que, poco a poco, se alteren otras partes del cuerpo<sup>34</sup>.

Además, existen los trastornos alérgicos, los cuales no son tan invasivos como los anteriores, pero pueden generar incomodidades en la vida diaria del paciente o limitar la exposición al agente que provoca dichas alergias. Una de las enfermedades más invasivas conocidas en la actualidad, como el cáncer, también se considera un problema del sistema inmunitario (como la leucemia y el linfoma), debido a que el cuerpo o, en específico los glóbulos blancos, no fueron capaces de destruir las células cancerígenas<sup>34</sup>.

### ***2.2.2.2 Enfermedades autoinmunes más comunes***

Las enfermedades autoinmunes que se consideran las más comunes, tanto en el ámbito científico como en la percepción de los ciudadanos, son las siguientes, teniendo en cuenta que existen más enfermedades o afecciones de esta categoría:

- **Lupus eritematoso sistémico:** el lupus es una enfermedad autoinmune que afecta cualquier órgano o sistema del cuerpo. Esta enfermedad suele afectar mucho más a las mujeres que a los hombres y su tratamiento se basa en antiinflamatorios y esteroides para controlar los síntomas sistémicos. Se considera una enfermedad crónica debido a que no tiene cura, solo tratamiento para mantener el cuerpo lo más estable posible y un 90 % de los pacientes vive más de 10 años con la enfermedad.
- **Artritis reumatoide:** se activa cuando las células del sistema inmune inflaman la membrana sinovial de las articulaciones, lo que causa hinchazón, deformación de las articulaciones y pérdida de fuerza. Por lo tanto, se trata igualmente con antiinflamatorios.
- **Esclerosis sistémica:** este trastorno autoinmunitario se desarrolla cuando el sistema inmunitario ataca el tejido corporal sano, debido a un error o mal funcionamiento del sistema inmune. Como consecuencia, se produce edema e hinchazón en las manos o en la piel en general, así como dolor y algunas personas pueden presentar úlceras.
- **Esclerosis múltiple:** esta enfermedad afecta el sistema nervioso central, lo que causa síntomas como hormigueo, parálisis de alguna extremidad, visión borrosa y pérdida de coordinación. Normalmente, esta enfermedad se trata con corticoides, pero tiene la particularidad de ser una de las enfermedades autoinmunes más degenerativas.
- **Síndrome de Sjögren:** esta enfermedad no es muy común ni ampliamente reconocida por la sociedad. Sin embargo, es importante mencionarla, ya que afecta de manera considerable el cuerpo humano con la resequedad. No existe un tratamiento especializado más allá de los medicamentos sintomáticos, como los lubricantes, además, se trata de una enfermedad degenerativa y crónica, similar a las mencionadas<sup>35</sup>.

### ***2.2.2.3 Factores de riesgo de las enfermedades autoinmunes***

El desarrollo o la aparición de una enfermedad autoinmune puede ser influenciado por varios factores de riesgo, entre los cuales se pueden mencionar:

- **Factor genético:** algunas de estas enfermedades pueden presentarse de manera hereditaria, o bien tienen la posibilidad de relacionarse con una respuesta inmunitaria

alterada en la genética de la persona, la cual puede activarse con el transcurso de los años.

- Factor ambiental: si el paciente presenta indicios genéticos de tener una enfermedad autoinmune, algunas infecciones virales o bacterianas pueden actuar como factores desencadenantes. Además, es importante considerar que muchas de las personas que ya padecen dichas enfermedades tienen una mayor susceptibilidad a la exposición solar, lo que representa un factor de riesgo para su piel.
- Factor de edad: muchas de estas enfermedades se presentan en adolescentes y en etapas posteriores de la vida. Sin embargo, al considerar algunas de las enfermedades autoinmunes mencionadas, se observa que muchas son más frecuentes en poblaciones adultas mayores de 40 años. Por lo tanto, la edad es un factor relevante, aunque actualmente se registran casos variados de aparición en diferentes grupos etarios.
- Factor de género: tras los estudios realizados, en la mayoría se indica que las mujeres son las que tienen un riesgo mucho mayor de padecer una enfermedad autoinmune que los hombres; algunos sugieren que esto puede deberse a las hormonas, que son mucho más agresivas<sup>35</sup>.

## **2.2.3 Generalidades del síndrome de Sjögren primario**

### ***2.2.3.1 Concepto del síndrome de Sjögren***

El síndrome de Sjögren, también conocido como enfermedad de Sjögren, es un trastorno crónico caracterizado por su larga duración y por la ausencia de una cura conocida en la actualidad. Esta enfermedad se presenta cuando el sistema inmunitario ataca las glándulas responsables de producir humedad en los ojos, la boca y otras partes del cuerpo. Los síntomas principales que pueden manifestarse son la resequedad en los ojos y la boca, sin embargo, el trastorno puede afectar otras áreas del organismo. Además de provocar fatiga, que es un síntoma reportado por la mayoría de las personas pacientes<sup>36</sup>.

El síndrome de Sjögren se conoce por ser el resultado de dos mecanismos: una infiltración linfoplasmocítica y un déficit en los autoanticuerpos y mediadores inflamatorios. Se caracteriza por ser una enfermedad autoinmune, evidenciada por la linfocitaria crónica y patológica en las células B y T. Normalmente, para corroborar estas características patológicas, se realiza un estudio histopatológico de las glándulas salivales, en el cual se

puede apreciar el infiltrado periductal, que corresponde al conducto de fluido en el cuerpo humano, inflamado o conglomerado<sup>25</sup>.

### 2.2.3.2 Clasificación del síndrome de Sjögren

Existen dos tipos de SS: el primario y el secundario, los cuales tienen un mismo fin. Sin embargo, lo que los diferencia es cómo se manifiestan en los pacientes:

- Síndrome de Sjögren primario: es el que se diagnostica de manera independiente, es decir, que presenta manifestaciones clínicas sin ninguna otra enfermedad desencadenante. Este, por lo general, es el que se observa con mayor frecuencia debido a las características clínicas que muestra o a la afectación de los órganos internos.
- Síndrome de Sjögren secundario: este se diagnostica cuando el paciente presenta otra enfermedad autoinmune, la cual puede ser el desencadenante del síndrome. Esto puede resultar confuso, ya que las manifestaciones clínicas son muy similares<sup>37</sup>.

**Figura 1. Enfermedades autoinmunes que se relacionan con el síndrome de Sjögren**

Enfermedades que pueden presentarse asociadas al síndrome de Sjögren	
Artritis reumatoidea	Enfermedad tiroidea
Esclerosis sistémica progresiva	Enfermedad mixta del tejido conectivo
Cirrosis hepática criptogenética	Crioglobulinemia mixta
Vasculitis	Necrólisis epidérmica tóxica
Hepatitis crónica activa	Hemocromatosis
Púrpura hipergammaglobulinémica	Hiperlipoproteinemia tipo V
Neumonitis intersticial linfocítica	Dermatitis herpetiforme
Fascitis eosinofílica	Síndrome de Sweet
Amiloidosis	Miastenia gravis
Epidermolisis tóxica	Pénfigo vulgar
Enfermedad de injerto contra huésped	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Mononucleosis infecciosa	Síndromes secos inducidos por drogas
Enfermedad celíaca	• Busulfán
Enfermedad de Darier	• Praxolol
Enfermedad de Still del adulto	• Fenilbutazona
Lupus eritematoso sistémico	• D-Penicilamina
Cirrosis biliar primaria	• Crisoterapia
Polimiositis	

**Fuente: tomado de la referencia<sup>37</sup>.**

### 2.2.3.3 Estructuras glandulares asociadas al síndrome de Sjögren primario

El SSp, por lo general, afecta las glándulas exocrinas, lo que evidencia las manifestaciones de ojo y boca seca, comúnmente conocidas como queratoconjuntivitis seca y xerostomía, respectivamente<sup>20</sup>. Enseguida, se realiza una recopilación de conceptos sobre

cada una de las estructuras glandulares comprometidas y las características asociadas a las glándulas:

Glándulas salivales: son glándulas exocrinas que forman parte del sistema digestivo, ya que se localizan en la cavidad oral y son las que se encargan de producir la saliva. Este tipo de glándula se divide en glándulas mayores, que incluyen las sublinguales y parótidas y glándulas menores, que comprenden las submaxilares<sup>20</sup>.

La saliva presenta la característica de ser incolora y usualmente tiene un pH que oscila entre 5.3 y 7.8, lo que la hace estable en la cavidad bucal sin causar ningún daño en su estructura. Por ende, le permite cumplir sus funciones, como la desintegración de alimentos o medicamentos, la lubricación de la cavidad oral, la protección de los dientes contra las caries dentales y el mantenimiento del equilibrio en la flora bacteriana de la boca<sup>20</sup>.

La saliva se produce en un 90 % por las glándulas salivales mayores, mientras que el 10 % restante corresponde a las glándulas salivales menores. Si bien es cierto que la saliva es común en el cuerpo humano, cumple muchas funciones especiales. Una persona con SSp y problemas en la producción de saliva experimentaría, por ende, el efecto contrario de dichas funciones. Por ejemplo, tendría la incapacidad de neutralizar diversas bacterias presentes en la boca, lo que permite que estas se adhieran a los dientes y causen daños como caries e inconvenientes en las encías<sup>20</sup>.

Aparato lagrimal: este es el que ayuda directamente en la visión y consta de dos regiones, la córnea y la conjuntiva, las cuales son muy sensibles. Por su naturaleza, los ojos cuentan con la película lagrimal, que ayuda a proteger el ojo y a mantenerlo humectado. La funcionalidad del aparato lagrimal es esencial para mantener la homeostasis en la superficie ocular al conservar una película lagrimal estable, ya que la lágrima se caracteriza por contener proteínas y factores antimicrobianos<sup>20</sup>.

Los pacientes con SSp presentan síntomas de sequedad o síntomas sicca, los cuales causan un desequilibrio en la película lagrimal que puede disminuir la visión funcional (se ve borroso y se experimenta fatiga visual) y la sensibilidad al contraste, lo que genera problemas o consecuencias que pueden incrementarse con el tiempo y volverse irreversibles.

Además, si el paciente debe someterse a alguna cirugía ocular, su recuperación es mucho más cuidadosa y prolongada<sup>20</sup>.

La glándula lagrimal presenta una estructura compleja compuesta por diversas partes que conforman el ojo y su tarea principal es lubricarlo y protegerlo. La parte conjuntiva actúa como el principal soporte de la córnea, por lo tanto, si alguna de las dos falla, se afecta la región del ojo y su funcionalidad. El volumen total de las lágrimas se estima en 7 microlitros y su pH es de 7.6. Además, es importante considerar que, con el paso de los años, sus características pueden cambiar de manera natural y verse afectadas, especialmente si existe una patología relacionada, como el SSp<sup>20</sup>.

#### ***2.2.3.4 Manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren***

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad que presenta numerosas manifestaciones clínicas o sintomatológicas, las cuales, independientemente del tipo, son muy similares. Las manifestaciones más comunes se originan por problemas glandulares o extraglandulares. Las glándulas exocrinas son las que principalmente se afectan en los pacientes. Los síntomas más característicos del SS son la xeroftalmía, la xerostomía, el dolor articular, la disfagia, los inconvenientes dentales y otros síntomas de carácter más sensorial, que, por lo general, se describen como sensación de picor, quemazón, sensación de arena en los ojos y en la garganta, así como dolor en los labios<sup>23</sup>.

Un factor importante es que en algunos estudios se menciona que los pacientes con síndrome de Sjögren primario comienzan manifestando algún fenómeno de Raynaud, que se presenta cuando hay una afección en los vasos sanguíneos. Además, a nivel sistémico, pueden experimentar cansancio o fatiga. En el síndrome de Sjögren se tiene la posibilidad de presentar diversas manifestaciones clínicas, siendo comunes las afecciones pulmonares, como la tos y la neumonía intersticial, así como las gastrointestinales, como la disfagia y el reflujo esofágico, lo que ofrece un panorama amplio en el que se ven afectadas varias partes del cuerpo<sup>23</sup>.

Manifestaciones orales: el síndrome de Sjögren primario se caracteriza por varias manifestaciones orales significativas, como la xerostomía, conocida como boca seca, que es la manifestación oral más común. Lo anterior se debe a la destrucción de las glándulas salivales exocrinas, lo que provoca que se reduzca de manera significativa la producción de

saliva. Esta disminución puede dificultar actividades cotidianas como hablar, masticar y tragar, que son funciones básicas que el ser humano debe realizar sin ningún otro tipo de condición<sup>26</sup>.

Entre los síntomas o efectos que aparecen al tener problemas en la cavidad oral se encuentra la disgeusia, que se trata de una alteración del gusto y la cual puede deberse a diversos factores. En los pacientes con síndrome de Sjögren (SS), se observan características como una lengua roja, lobulada o depilada, así como queilitis angular, que se refiere a las grietas en las comisuras labiales, lo que evidencia una notable resequead. Aproximadamente, el 68 % de los pacientes con síndrome de Sjögren presenta infección por *Candida albicans*, mientras que el 30 % experimenta inflamación de las glándulas salivales mayores, siendo la parotidomegalia un signo clave para el diagnóstico de este síndrome<sup>26</sup>.

La producción reducida de saliva, como se indicó, puede aumentar el riesgo de caries dental y enfermedad periodontal, ya que la saliva actúa como una defensa natural para los dientes, las encías y la boca en general. La sequedad bucal facilita la colonización por hongos, lo que lleva a infecciones orales recurrentes que pueden ser difíciles de tratar, así como a problemas en la cicatrización, lo que incrementa el riesgo en tratamientos odontológicos<sup>26</sup>.

Manifestaciones oculares: los pacientes con SSp tienen como manifestación principal la xeroftalmia, también conocida como ojo seco, que presenta síntomas como irritación, ardor, sensación de tener alguna partícula extraña, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal, lo que causa daño en la superficie ocular, o bien desencadena otros problemas oculares asociados. La xeroftalmia puede estar asociada con un aumento de la osmolaridad de las lágrimas y la inflamación de la superficie ocular. En el SS, el 90 % de los pacientes muestra xeroftalmia, lo que afecta la capa lipídica externa que previene la evaporación de la capa acuosa, lo que dificulta eliminar desechos y prevenir la actividad antibacteriana<sup>20</sup>.

Los pacientes con síndrome de Sjögren presentan una deficiencia en la capa acuosa de la película lagrimal debido a una producción insuficiente por parte de las glándulas lagrimales, las cuales están afectadas por infiltración linfocítica. La queratoconjuntivitis seca se manifiesta con síntomas como sensación de cuerpo extraño en los ojos, irritación, fatiga ocular, fotosensibilidad y alteraciones visuales, que a largo plazo pueden llevar a ulceraciones

corneales, queratitis bacteriana e infecciones oculares. Sin un tratamiento temprano, las complicaciones pueden incluir blefaritis, úlceras corneales, vascularización, opacificación y perforación, lo que puede comprometer significativamente la visión del paciente<sup>20</sup>.

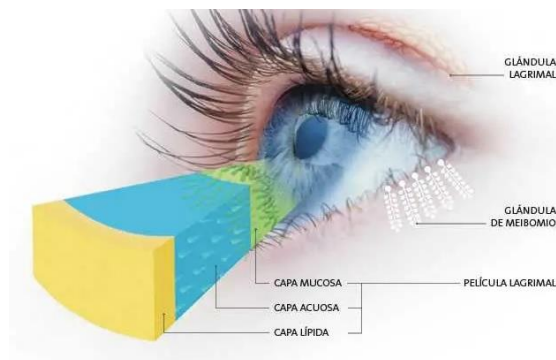
La glándula lagrimal desempeña un papel crucial en la producción y en la calidad de la lágrima, influyendo en los síntomas y signos oculares del paciente con síndrome de Sjögren. La película lagrimal se conoce por estar compuesta por capas llamadas lipídica, acuosa y mucinosa. En el síndrome de Sjögren, la densidad y la función de las fibras nerviosas sensoriales se reducen, lo que, en muchos casos, puede disminuir los síntomas oculares, pero también la producción de lágrimas reflejas, agravando la sequedad ocular y la queratitis<sup>38</sup>.

Las glándulas de Meibomio, situadas en el borde palpebral, enriquecen la lágrima generada por la glándula lagrimal y mantienen la capa lipídica. Su disfunción, común en el síndrome de Sjögren, puede causar obstrucciones crónicas del conducto terminal y alteraciones en la secreción glandular, lo que afecta tanto la cantidad como la calidad de la lágrima. Por ende, el síndrome de Sjögren se caracteriza por una reducción del flujo lagrimal debido a la destrucción inflamatoria de los conductos, así como al daño de la innervación secretomotora<sup>39</sup>.

En las etapas iniciales de la enfermedad, algunos pacientes pueden experimentar un aumento del flujo lagrimal debido a cambios en la composición y viscosidad del líquido lagrimal. A medida que la enfermedad avanza, la infiltración linfocítica de la glándula lagrimal causa atrofia y sustitución del tejido glandular por adipocitos, lo que disminuye la secreción lagrimal y provoca la aparición de su síntoma más común: el ojo seco<sup>38</sup>.

Además de los síntomas indicados o comunes, los pacientes con SSp a menudo experimentan fluctuaciones en la visión, particularmente en ambientes secos o con aire acondicionado. La visión puede ser borrosa o inestable debido a la ruptura de la película lagrimal, lo que afecta la capacidad de lectura o la realización de tareas que requieren precisión visual. El uso prolongado de dispositivos digitales puede exacerbar estos síntomas, ya que reduce la frecuencia del parpadeo, lo que agrava la sequedad ocular<sup>38</sup>.

**Figura 2. Capas de la película y la glándula lagrimal en las que se observan los síntomas del SS**



**Fuente: tomado de la referencia<sup>40</sup>.**

Manifestaciones sistémicas (extraglandulares): el síndrome de Sjögren (SS) presenta diversas manifestaciones extraglandulares, las cuales elevan la sospecha clínica cuando se acompañan de síntomas de sequedad. Entre los síntomas generales más comunes se encuentra la fatiga anormal, presente en el 70 %-80 % de los pacientes, la cual a menudo se relaciona con la incapacidad laboral, ya que esta fatiga se asocia con frecuencia con trastornos del sueño, ansiedad y depresión, que afectan a casi el 15 %, 20 % y 40 % de los pacientes, respectivamente<sup>26</sup>.

En cuanto al compromiso de los órganos, se observa que entre el 40 % y el 70 % de los pacientes desarrolla afectaciones sistémicas antes o después del diagnóstico de síndrome de Sjögren (SS). Estas manifestaciones incluyen enfermedades como la vasculitis y la neuropatía periférica, así como otras condiciones que se relacionan con el sistema autoinmune, como el lupus y la artritis reumatoide. La vasculitis cutánea, presente en el 10 % de los pacientes y otras lesiones, como la xerodermia y el eritema anular, se reconocen como manifestaciones cutáneas frecuentes en el SS<sup>26</sup>.

En cuanto a otras manifestaciones sistémicas, se encuentra el sistema musculoesquelético, ya que en el síndrome se observan artralgias que pueden ser frecuentes, lo que afecta tanto a pequeñas como a grandes articulaciones en un 30 %-60 % de los pacientes. Asimismo, la poliartritis no erosiva simétrica intermitente se presenta en un 15 %-30 % de los casos, lo que afecta principalmente las articulaciones metacarpofalángicas, los

hombros, las muñecas y las metatarsofalángicas, lo que provoca que las mialgias sean muy comunes<sup>26</sup>.

Existen manifestaciones sistémicas que pueden presentarse en menor medida, tales como las manifestaciones respiratorias que afectan en especial las vías aéreas, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva más común que la enfermedad pulmonar intersticial. La disnea y las bronquiectasias tienen la posibilidad de presentarse en aproximadamente el 10 % de los pacientes. En el ámbito cardiovascular, su aparición puede ser poco probable, sin embargo, la dislipidemia constituye un factor de riesgo relevante, lo que incluye otras afecciones como el fenómeno de Raynaud, la pericarditis y la disfunción autonómica<sup>26</sup>.

Las manifestaciones gastrointestinales presentan síntomas relevantes, tales como náuseas, disfagia y epigastralgia, que se deben a la sequedad de la faringe y el esófago. Además, pueden aparecer gastritis atrófica crónica e hiperamilasemia, que son hallazgos comunes. En el sistema renal, la nefritis intersticial se considera una de las causas más comunes, presentándose en el 5 % de los casos de síndrome de Sjögren, mientras que la acidosis renal distal es la manifestación clínica más frecuente. Por otro lado, la glomerulonefritis es rara<sup>26</sup>.

Las manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren (SS) pueden ser diversas y pueden preceder o aparecer tras el diagnóstico. Las polineuropatías sensoriales son las más frecuentes, mientras que la afectación del sistema nervioso central es menos común, lo que incluye lesiones similares a la esclerosis múltiple y neuritis óptica. Finalmente, los pacientes con SS pueden desarrollar una patología que guarda una estrecha relación con el linfoma de células B, el cual representa una complicación grave, con una incidencia significativa en estos pacientes<sup>26</sup>.

**Figura 3. Sintomatología principal del síndrome de Sjögren**

ZONA AFECTADA	AFECTACIONES
NIVEL OCULAR	Queratoconjuntivitis seca. Sequedad, picor, sensación de arena, hiperemia conjuntival. <u>Complicaciones:</u> úlceras corneales, uveítis.
NIVEL ORAL	Xerostomía. <u>Complicaciones:</u> caries dental, candidiasis invasiva.
GLÁNDULAS EXOCRINAS	Epistaxis, xerosis, sequedad vaginal.
NIVEL SISTÉMICO	Cansancio, fatiga, artralgia, fenómeno de Raynaud, eritema anular, vasculitis
NIVEL HEMATOLÓGICO	Anemia, hipergammaglobulinemia, linfopenia, linfoma.
NIVEL PULMONAR	Neumonía intersticial, desórdenes linfoprolifeartivos, tos, bronquiolitis, infecciones pulmonares.
NIVEL GASTROINTESTINAL	Disfagia, náuseas, dispepsias, gastritis esofágica, reflujo esofágico.
SISTEMA NERVIOSO	Cefaleas, disfunciones cognitivas, desórdenes afectivos.
NIVEL RENAL	Nefritis intersticial, acidosis tubular renal, glomerulonefritis.

**Fuente: tomado de la referencia<sup>23</sup>.**

Manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren primario: se caracteriza por síntomas glandulares y extraglandulares generales del síndrome, que pueden variar según la evolución de cada paciente y sus factores externos, debido a que se presenta en individuos que no padecen una enfermedad autoinmune que haya podido desarrollar el síndrome. Entre las complicaciones más graves se encuentra el linfoma de células B, que afecta al 5 %-10 % de los pacientes. Los factores de riesgo incluyen el agrandamiento persistente de la glándula, niveles bajos de C4 y crioglobulinemia monoclonal, los cuales deben ser monitorizados de cerca en virtud del mayor riesgo de progresión a linfoma<sup>20</sup>.

Los linfomas asociados al síndrome de Sjögren (SS) son predominantemente de células B y suelen presentar una malignidad baja o intermedia. Esta relación es estrecha debido a que, en el SS, se ven afectadas, tanto las células B como las células T, las cuales pueden localizarse en áreas extraganglionares como las glándulas salivales, el sistema digestivo, la glándula tiroides, los pulmones, los riñones y la órbita. Los anticuerpos anti-

Ro/SSa y anti-La/SSB son marcadores serológicos importantes en el SS, asociados, tanto a la inflamación y el daño local como a complicaciones sistémicas<sup>20</sup>.

**Figura 4. Manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren**



**Fuente: tomado de la referencia<sup>41</sup>.**

#### ***2.2.3.5 Métodos diagnósticos del síndrome de Sjögren primario***

El diagnóstico oportuno del síndrome de Sjögren (SS) se basa en realizar una evaluación clínica completa, revisando principalmente los síntomas que indica el paciente, tanto glandulares como extraglandulares y utilizando diversas ayudas para confirmar la presencia de la enfermedad. La sintomatología de sequedad (SICCA) puede atribuirse a muchas otras condiciones, por ende, los diagnósticos diferenciales deben investigarse de manera diligente<sup>20</sup>.

El síndrome de Sjögren (SS) presenta un desafío diagnóstico debido a la falta de criterios específicos y al escaso conocimiento que puede existir sobre la enfermedad. El diagnóstico puede basarse en la combinación de síntomas secos, evidencia de la existencia de un fenómeno autoinmune y confirmación histopatológica. La sospecha de SS puede

aumentar en pacientes mujeres de 30 a 50 años que presenten manifestaciones o antecedentes de otras enfermedades autoinmunes, así como antecedentes familiares de autoinmunidad<sup>26</sup>.

Para confirmar la sospecha de síndrome de Sjögren (SS) es esencial realizar pruebas objetivas de sequedad, como el *test* de Schirmer y las mediciones de flujo salival, así como la determinación de autoanticuerpos, lo que incluye anticuerpos antinucleares, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La y factor reumatoide. Además, se deben llevar a cabo estudios histopatológicos mediante biopsias de glándulas salivales o parámetros diseñados, como los criterios del ACR/EULAR. Este conjunto de evaluaciones permite verificar los criterios clasificatorios necesarios para el diagnóstico del síndrome de Sjögren<sup>26</sup>.

Durante años, el diagnóstico del síndrome de Sjögren (SS) fue muy complejo, lo que generó una carencia en su identificación. Sin embargo, se comenzaron a adoptar los criterios americanos-europeos (AECG) y los de la Alianza Clínica Colaborativa Internacional de Síndrome de Sjögren (SICCA), lo que permitió estandarizar los criterios diagnósticos. Esto mejoró el rendimiento diagnóstico, alcanzando una alta sensibilidad y especificidad para el SS. No obstante, su rigurosidad también puede representar una limitación, ya que requiere pruebas invasivas y excluye a ciertos pacientes<sup>26</sup>.

A pesar de que los criterios AECG contenían datos importantes, presentaban muchos aspectos o factores que no estaban incluidos. Como respuesta a estas limitaciones, el grupo SICCA ha propuesto un nuevo enfoque que se basa completamente en medidas objetivas, de manera que ambos se complementen de la mejor forma. Aunque estos criterios no son diagnósticos en sí mismos, ayudan a enfocar la evaluación clínica, serológica e histopatológica de los pacientes con sospecha de SS, mejorando la clasificación y el manejo de la enfermedad<sup>26</sup>.

Con el paso de los años, todo ha mejorado y se han establecido mejores criterios de diagnóstico del síndrome de Sjögren (SS). Se sigue valorando principalmente la sintomatología de sequedad a nivel glandular, ya sea ocular, oral o de otro tipo, ya que estas son algunas de sus manifestaciones más prevalentes que llevan a considerar este tipo de síndrome. Los criterios de clasificación ACR/EULAR son los más utilizados para el diagnóstico de la enfermedad, además, son los más recientes para su identificación. De igual forma, valores iguales o superiores a 4 hacen sospechar un posible diagnóstico de SS<sup>23</sup>.

**Figura 5. Criterios para el diagnóstico del síndrome de Sjögren primario de acuerdo con el ACR/EULAR 2016**

**Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 para Síndrome de Sjögren primario**

Item	Score
Sialoadenitis linfocítica focal en glándula salival menor con $\geq 1$ foco linfocítico/4 mm <sup>2</sup> de tejido glandular	3
Anti-SSA/Ro positivo	3
Puntuación de tinción ocular $\geq 5$ (o $\geq 4$ según escala de Bjsterveld) en al menos un ojo	1
Test de Schirmer $\leq 5$ mm/5 minutos, en al menos un ojo	1
Flujo salival sin estimular $\leq 0,1$ ml/minuto	1

**Diagnóstico:  $\geq 4$  puntos**

**Fuente: tomado de la referencia<sup>42</sup>.**

**Figura 6. Criterios diagnósticos del síndrome de Sjögren de acuerdo con el consenso americano-europeo (AECG)**

Para un diagnóstico definitivo es preciso presentar 4 de los 6 criterios que se muestran ó 3 de los 4 criterios principales* siempre que al menos 1 sea el criterio número 4 ó 6.
1. Síntomas oculares- al menos 1 de los siguientes síntomas: a. ¿Has tenido molestias oculares de sequedad diaria durante al menos 3 meses? b. ¿Has tenido sensación recurrente de arenilla o cuerpo extraña en tus ojos? c. ¿Usas lágrimas artificiales más de tres veces al día?
2. Síntomas orales- al menos 1 de los siguientes síntomas: a. ¿Has tenido sensación de bocas seca durante al menos 3 meses? b. ¿Has tenido inflamación glandular persistente o recurrente durante la edad adulta? c. ¿Necesitas beber líquidos frecuentemente para ayudar a mejorar la sensación de boca seca?
3. Signos oculares *- resultado positivo para al menos 1 de los siguientes test: a. Test de Schirmen sin anestésico ( $\leq$ a 5 mm en 5 minutos). b. Puntuación de rosa de bengala u otra puntuación de tinción ( $\geq$ a 4 de acuerdo con el sistema de puntuación de Van Bijstervald)
4. Histopatología *- en glándulas salivares menores (biopsia de una zona mucosa de apariencia normal) sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por un histopatólogo experto con una puntuación $\geq$ 1 (definido como el número de focos linfocíticos con más de 50 linfocitos) adyacentes a zonas de acinos mucosos de apariencia normal por cada 4 mm <sup>2</sup> de tejido glandular.
5. Afectación de la glándula salival *- resultado positivo para al menos 1 de los siguientes test: a. Flujo salival sin estimular ( $\leq$ 1,5 ml en 15 minutos) b. Presencia de sialectasia difusa en la sialografía de parótida. c. Gammagrafía salivar que muestra captación retardada, reducción de la concentración y/o captación retardada en la excreción.
6. Autoanticuerpos *-presencia de autoanticuerpos séricos Ro (SSA) o La (SSB) o ambos.

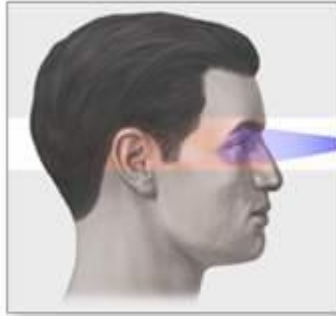
**Fuente: tomado de la referencia<sup>39</sup>.**

En el diagnóstico del síndrome de Sjögren (SS) existen otros tipos de pruebas basadas más en sintomatologías o en evidencias que pueden corroborar la sequedad de un paciente con cualquier tipo de SS o confirmar su enfermedad, tales como:

Test de fluoresceína: la prueba de fluoresceína es uno de los métodos más empleados para la evaluación corneal. Consiste en la coloración de la superficie de la córnea con una gota de fluoresceína, lo que permite valorar la afectación directa del epitelio corneal. Esta afectación se evidencia con un color amarillento, resultado del tinte que se utiliza, como se puede observar en la siguiente imagen<sup>39</sup>.

**Figura 7. Visualización de un ojo con afectación en la córnea evidenciada por la tinción amarillenta, muy característica en el SS**

Se utiliza una lámpara de cobalto después de inyectar el colorante



La lámpara permite observar las imperfecciones de la córnea



ADAM.

**Fuente: tomado de la referencia<sup>43</sup>.**

Sialometría: otra de las pruebas que se pueden realizar es la sialometría, la cual consiste en medir la tasa de producción de saliva. Como indica la palabra, esta prueba se considera sencilla, ya que evalúa la producción basal de saliva en las glándulas sublingual y submandibular sin ser estimuladas. Esta prueba no requiere de ningún equipo especial ni agentes de imagen, por lo tanto, puede realizarse por cualquier personal calificado en el área de salud. Es importante considerar que la producción de saliva puede disminuir con la edad, pero no necesariamente causa problemas directos en el ámbito bucal, como se puede evidenciar con el SS<sup>39</sup>.

En cuanto a la técnica para realizar la prueba, se solicita al paciente que escupa una vez y luego recoja toda la saliva en un recipiente pesado, en un periodo de 5 a 15 minutos. Posteriormente, se vuelve a pesar el recipiente. Con esos valores, se calcula el volumen de saliva utilizando la gravedad específica del agua (1 g por mililitro). Si el resultado de la recolección indica que hay  $\leq 0.1$  ml por minuto durante este tiempo de recolección de saliva, puede sugerir una función salival anormal<sup>39</sup>.

En la sialometría, al realizar la prueba sin estimulación, es necesario considerar que diversos factores pueden afectar o proporcionar un valor no fiable. La secreción salival puede variar según la edad, el sexo, el peso, el tamaño de las glándulas salivales, el estado físico y mental, así como el consumo de medicamentos. La recolección de saliva completa no estimulada se utiliza comúnmente en la clínica debido a su facilidad y rapidez, sin necesidad de dispositivos especiales. Esta prueba también puede realizarse con estimulación, lo que permite evaluar la capacidad de reserva o la producción de saliva, mediante estímulos previos como masticar goma de mascar, consumir cítricos o aplicar estímulos gustativos o farmacológicos<sup>20</sup>.

Ecografía de las glándulas salivales: con este tipo de prueba se busca identificar anomalías características en la estructura del parénquima glandular, las cuales son útiles para diagnosticar el síndrome de Sjögren (SS). En esta enfermedad, la condición de las glándulas salivales suele verse afectada y lo que se observa en esta prueba son múltiples áreas hipoeoicas con bordes convexos. En etapas más avanzadas, pueden aparecer bandas lineales hiperecoicas, quistes y alguna clase de calcificaciones, además de valorar la existencia de anticuerpos anti-Ro/SSA<sup>39</sup>.

La ecografía de glándulas salivales tiene un valor diagnóstico en el síndrome de Sjögren (SS), que puede ser comparable al de la biopsia de glándulas salivales, ya que muestra una buena concordancia con los resultados de las biopsias de las glándulas parótidas y labiales. Por lo tanto, puede constituir un buen complemento para su valoración y mejorar la precisión en los resultados. Esta prueba, la ecografía, puede reemplazar la tinción de la superficie ocular o la sialometría en los criterios de clasificación ACR/EULAR, sin perder sensibilidad ni especificidad<sup>39</sup>.

Biopsia de glándula salival: es uno de los criterios más importantes establecidos por el ACR y el EULAR para diagnosticar el SSp. El hallazgo característico del SSp es un infiltrado linfocítico periductal focal en las glándulas exocrinas, con las unidades acinares intactas. Esta inflamación crónica causada principalmente por linfocitos T CD4+, T CD8+, linfocitos B CD19+, células plasmáticas y dendríticas, eventualmente destruye el parénquima glandular salival, lo que ocasiona una disminución de la secreción de saliva<sup>20</sup>.

La biopsia de las glándulas salivales permite diferenciar entre el síndrome de Sjögren primario (SSp), el linfoma asociado al síndrome de Sjögren y otras afecciones del tejido conectivo, como la amiloidosis o la sarcoidosis. Además de diagnosticar el SSp, esta evaluación permite estadificar la enfermedad, ofrecer un pronóstico y evaluar la respuesta glandular a nuevas intervenciones terapéuticas. Existen dos tipos de glándulas que se pueden valorar: la glándula salival menor y la glándula parótida<sup>20</sup>.

Las glándulas salivales menores, que usualmente se encuentran en los labios, son el lugar donde más se realiza la técnica, debido a su bajo riesgo y fácil acceso. Esta técnica presenta una sensibilidad del 60 % al 82 % y una especificidad del 91 % al 94 %. Se lleva a cabo con anestesia local y se hace una pequeña incisión en la mucosa del labio inferior del paciente, donde se extraen al menos cuatro lóbulos glandulares para su evaluación histopatológica. Este procedimiento tiene un bajo riesgo de complicaciones, tales como hipoestesia transitoria, hemorragia menor, hematoma, formación de granulomas, edema, dolor local o reacción vagal<sup>20</sup>.

La biopsia de la glándula parótida no es tan común debido a su mayor complejidad y solo se realiza en centros especializados. Por lo tanto, puede que no se lleve a cabo en todos los países. La obtención de tejido se hace mediante una incisión de uno a dos centímetros debajo del lóbulo auricular, la cual presenta la característica de conservar mejor el tejido. Además, de que las áreas son más grandes y frecuentes en comparación con las glándulas menores. Esta técnica tiene una sensibilidad del 78 % y una especificidad del 86 % para el diagnóstico de SSp y es especialmente útil para evaluar linfomas asociados a SS, al identificar centros germinales ectópicos con mayor facilidad<sup>20</sup>.

**Figura 8. Visualización de la ubicación donde se realiza una biopsia en la parótida, así como la apariencia de una biopsia en el labio y el lugar de extracción de muestras de la glándula salival**



**Fuente: tomado de la referencia<sup>44</sup>.**

Pruebas serológicas: los pacientes con sospecha de síndrome de Sjögren (SS) deben someterse a pruebas serológicas para detectar anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, así como anticuerpos antinucleares (ANA) mediante inmunofluorescencia y el factor reumatoide. La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB es común en el SS, con una prevalencia que oscila entre el 60 % y el 80 % de los pacientes. Muchos de estos inmunoensayos modernos presentan mayor sensibilidad, pero menor especificidad. Por lo tanto, se debe tener cautela con los resultados débiles, ya que pueden dar lugar a falsos positivos para la enfermedad, sin que se haya comprobado por medio de otro tipo de pruebas diagnósticas<sup>39</sup>.

Los anticuerpos anti-Ro/SSA se dirigen a dos antígenos polipeptídicos distintos: 60 kD y 52 kD. Los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) pueden presentar reactividad contra uno o ambos antígenos, siendo la mayoría reactivos frente a ambos. La presencia de anticuerpos anti-Ro52 se asocia con una enfermedad más grave. Es importante señalar que los anticuerpos anti-Ro/SSA también pueden aparecer en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), lo que puede generar confusión en el diagnóstico<sup>39</sup>.

Aproximadamente, la mitad de los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) y anticuerpos anticentrómeros no presenta anticuerpos anti-Ro/SSA ni anti-La/SSB, sin embargo, la presencia de estos puede respaldar un origen autoinmune de los síntomas y hallazgos. Además, existen paneles de pruebas de anticuerpos para diagnosticar el SS en

etapas tempranas, que incluyen pruebas para anticuerpos contra proteínas del tejido parotídeo murino, no obstante, estos nuevos anticuerpos no han sido validados y se encuentran en investigación<sup>39</sup>.

### ***2.2.3.7 Tratamiento del síndrome de Sjögren primario***

El tratamiento del síndrome de Sjögren se considera que debe ser personalizado según la actividad de la enfermedad y la extensión de las manifestaciones fuera de las glándulas, ya que no todos los pacientes con el síndrome manifiestan los mismos síntomas ni presentan la misma gravedad. El manejo implica la colaboración multidisciplinaria de médicos en áreas generales, reumatólogos, oftalmólogos, dentistas y otras especialidades, de acuerdo con las necesidades específicas del paciente<sup>20</sup>.

En la actualidad, existen diversas opciones terapéuticas disponibles y en investigación para mejorar la calidad de vida de los pacientes, en especial en el tratamiento de los síntomas principales, como la sequedad y el dolor, que suelen ser las razones más comunes de consulta. Estos síntomas pueden parecer inofensivos, pero pueden generar numerosos problemas a corto o largo plazo, así como debilitar la calidad de vida del paciente. A continuación, se abordan los tratamientos sintomáticos, lo que incluye las terapias convencionales que se utilizan para las manifestaciones extraglandulares presentes en el SS<sup>20</sup>.

Tratamiento para la xeroftalmía: el síndrome de ojo seco es una condición bastante común, que representa alrededor del 25 % de las consultas en oftalmología y causa incomodidad, molestias visuales, inestabilidad de la película lagrimal y potencial daño a los tejidos superficiales. Con el tiempo, se han distinguido dos tipos de ojo seco: por déficit acuoso y por causa evaporativa. En el síndrome de ojo seco, la disminución en la producción acuosa se debe a una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas<sup>26</sup>.

En la actualidad, existen varias terapias disponibles para el tratamiento del ojo seco, las cuales tienen como objetivo lubricar la superficie ocular, aumentar la secreción lagrimal, conservar las lágrimas o controlar la inflamación de la superficie ocular. Sin embargo, en un paciente con síndrome de Sjögren, esta sintomatología puede ser progresiva, debido a que se trata de una enfermedad o síndrome crónico, lo que puede ocasionar otro tipo de afectaciones o patologías incapacitantes en el área ocular<sup>26</sup>.

Lágrimas artificiales: son la terapia más común que se utiliza en pacientes con xeroftalmia en todo el mundo, teniendo como tarea la lubricación del aparato ocular, lo que alivia las afectaciones provocadas por las condiciones de ojo seco. Para el manejo óptimo de la xeroftalmia, se deben utilizar productos que tengan una composición equilibrada entre electrolitos, viscosidad y osmolaridad<sup>20</sup>; como:

- Los lubricantes de carboximetilcelulosa mantienen una mayor retención en la superficie ocular y facilitan la proliferación epitelial.
- Lubricantes de hialuronato de sodio: promueven la cicatrización del trauma ocular, reducen la inflamación y lubrican<sup>20</sup>.

Antiinflamatorios oculares: la resequedad ocular implica un proceso inflamatorio local en la superficie del ojo, el cual se maneja con medicamentos antiinflamatorios que se enfocan en la mejoría subjetiva de los síntomas. Sin embargo, algunos artículos o estudios indican que su uso prolongado puede provocar una disminución de la sensibilidad de la córnea, lo que puede influir en una mejoría o un retroceso en la condición. Además, la tinción corneal determina el progreso de la enfermedad, por lo tanto, este tipo de tratamientos no se recomienda para un uso prolongado. Estos pueden ser los siguientes<sup>20</sup>:

Esteroides oftálmicos: los antiinflamatorios de mayor prescripción, como la prednisolona al 0.5 % y la dexametasona al 0.1 % o los ungüentos de betametasona, deben ser indicados con precaución, ya que pueden provocar un aumento de la presión intraocular, lo que genera una complicación más grave en pacientes con SSp y desencadena otro tipo de patologías<sup>20</sup>.

Inmunomoduladores oftálmicos:

- Los inhibidores de calcineurina, como la ciclosporina tópica al 0.1 %, se han utilizado en pacientes con xeroftalmia severa y queratitis.
- Tetraciclinas: se utilizan eventualmente a largo plazo, como la doxiciclina, que cumple con una función, tanto antibacteriana como antiinflamatoria, lo que proporciona un entorno óptimo al ojo<sup>20</sup>.

Tratamiento con secretagogos para xeroftalmia: estos medicamentos ayudan a estimular la producción de lágrimas, como la pilocarpina y la cevimelina, actuando en el

receptor M3 de acetilcolina, lo que puede aumentar la secreción lagrimal y salival. No obstante, su uso puede provocar efectos secundarios, como visión borrosa y riesgo de conjuntivitis. Además, de reducir la presión intraocular, lo que limita su amplio uso clínico<sup>20</sup>.

Por otro lado, la cevimelina, derivada quinuclidínica de la acetilcolina, se une a los receptores muscarínicos M, realizando la misma función que la pilocarpina en las glándulas salivales y lagrimales. Sin embargo, este medicamento puede presentar muchos más efectos adversos, como cefalea, hiperhidrosis y leves trastornos visuales. A pesar de esto, tiene la ventaja de que, al ser un medicamento que se administra de manera prolongada, su vida media permite dosificaciones menos frecuentes, lo que resulta más cómodo para el paciente en comparación con la pilocarpina<sup>20</sup>.

Terapias no farmacológicas que pueden aliviar la xeroftalmia ocular:

- Tapones puntuales: son de material colágeno absorbible o de polímeros sintéticos.
- Gafas de cámara húmeda: conservan la humedad en el entorno de la superficie ocular.
- Lentes de contacto: protegen e hidratan la superficie ocular en estados severos de ojo seco y evitan el raspado del párpado. Además, previenen los efectos secundarios de la neovascularización ocular y las infecciones conjuntivales crónicas<sup>20</sup>.

Tratamiento para xerostomía: las terapias que también se utilizan en el ámbito de la xerostomía e infecciones bucales incluyen, en primer lugar, mantener una adecuada higiene bucodental, así como evitar el alcohol y el consumo de tabaco. Además, se debe evitar el consumo de café, ya que este tiene un efecto diurético que promueve la sequedad oral. Los enjuagues bucales con clorhexidina y los sustitutos de la saliva contribuyen a mejorar la lubricación en la cavidad oral<sup>20</sup>.

Tratamiento: fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores clásicos.

- Hidroxicloroquina: este tratamiento demuestra disminuir los marcadores de hiperreactividad de las células B y, por ende, ayuda a reducir la inflamación causada en el cuerpo.
- Glucocorticoides (metilprednisolona): el uso de glucocorticoides usualmente se utiliza para el manejo de las manifestaciones extraglandulares y en los casos del

síndrome de Sjögren se emplea cuando hay una manifestación secundaria a la enfermedad. Sin embargo, su uso no es muy común.

- Azatioprina: este medicamento, en un principio, se creyó que podía ser útil para la enfermedad en el sentido de provocar algún tipo de retroceso. Sin embargo, los estudios demostraron que no actúa como un modificador.
- Metotrexato: es un fármaco inmunorregulador que, de igual forma, ayuda a reducir la inflamación y es usualmente útil para los pacientes con síndrome de Sjögren que, además, presentan artritis reumatoide, debido a su propiedad antiinflamatoria.
- Ciclosporina: este medicamento bloquea la infiltración y activación de las células T. No obstante, no se observó que ayude con la xerostomía sistémica. Por lo tanto, solo se utiliza a nivel ocular<sup>23</sup>.

#### **2.2.4. Generalidades de las terapias biológicas**

En un inicio, en relación con el SSp, se creía que las células T desempeñaban un papel importante en el inicio de las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, con el paso del tiempo, también se consideraron relevantes las células B, ya que en la enfermedad del síndrome de Sjögren estas se encuentran sobreestimuladas, lo que constituye una de las características más destacables del SSp. Asimismo, los IgA son importantes, por lo que los estudios y los avances científicos han buscado investigar este tipo de factores, debido a que son cruciales para lograr un tratamiento eficaz. Si las células B son un factor predominante en la enfermedad, medicamentos que eliminen esta clase de células, como los antígenos CD20, pueden resultar beneficiosos para el paciente<sup>14</sup>.

El antígeno CD20 es una molécula conocida como transmembranal hidrofóbica, que se encuentra en las células pre-B, en las células B maduras y en las células plasmáticas que usualmente están presentes en el cuerpo. Esto lo convierte en un blanco terapéutico potencial para la enfermedad. Además, existe otra molécula, la CD22, que es una sialoglicoproteína transmembranal restringida a células B, lo que significa que no está presente en todas las células B, por lo tanto, este tipo de antígeno no se considera tan eficaz para la terapia de la enfermedad. Por otro lado, el BAFF es un factor que puede ser importante para las células B, ya que permite su supervivencia tras haber sido eliminadas, lo que promueve la resistencia<sup>14</sup>.

Como se mencionó, estas son nuevas terapias que se desean implementar, ya que actualmente se utilizan tratamientos convencionales, los cuales, en muchas ocasiones, no son tan efectivos para el paciente. Además, es importante considerar que estos tratamientos solo abordan los síntomas y no modifican el curso de la enfermedad, lo que implica que no hay una mejoría a corto o largo plazo. Por lo tanto, los nuevos blancos terapéuticos incursionan en el ámbito del SSp con los antígenos CD20. Sin embargo, en esta categoría se hace hincapié en el rituximab, debido a que es el medicamento más disponible en el ámbito mundial y nacional. Muchos estudios que han utilizado rituximab sugieren que los pacientes presentan una disminución de los linfocitos B en sangre y en glándulas salivales<sup>14</sup>.

#### ***2.2.4.1 Tipos de anticuerpos monoclonales CD20***

Los anticuerpos monoclonales anti-CD20 son proteínas producidas por los linfocitos B. En esta clasificación de medicamentos, es importante mencionar aquellos que están dirigidos a las células B, considerando que estos ya existen y se comercializan actualmente. Sin embargo, su uso se limita a personas con algún tipo de cáncer, en especial linfomas o leucemias, lo cual se debe a que el cáncer se considera una enfermedad autoinmune. Estos anticuerpos pueden representar una opción tentativa para el tratamiento y la reversión del SSp45.

- Rituximab: este medicamento es el principal candidato para tratar el cáncer y es el más comercializado. Por lo tanto, se utiliza principalmente en los estudios de pacientes con SSp.
- Obinutuzumab: este medicamento usualmente se mezcla con otros tratamientos de quimioterapia. Por lo tanto, solo se utiliza si el tratamiento con rituximab no fue efectivo o si el paciente presenta una recaída.
- Ofatumumab: este se puede utilizar solo, pero se emplea únicamente cuando otro anticuerpo monoclonal no ha funcionado en el paciente<sup>45</sup>.

Este tipo de medicamentos solo se administran vía intravenosa, por lo que su administración usualmente es lenta y puede provocar efectos secundarios como escalofríos, fiebre, náuseas, erupciones en la piel, cansancio y dolores de cabeza. Es conveniente tener en cuenta que la persona no debe padecer hepatitis, ya que esto puede ser un factor de riesgo en el momento de la aplicación del medicamento. Además, es importante considerar que la

persona queda expuesta con un sistema inmune debilitado. Por lo tanto, se debe evitar cualquier exposición a infecciones que puedan complicar el cuadro del paciente<sup>45</sup>.

#### **2.2.4.2 Rituximab**

Mecanismo de acción: los anticuerpos monoclonales tienen como principal función ser un tratamiento para el cáncer. Sin embargo, el mecanismo de acción del rituximab consiste en eliminar o destruir la proteína CD20, que se encuentra usualmente en las células B, las cuales forman parte del sistema inmune, debido a que pertenecen a los glóbulos blancos. Esto impide que la molécula CD20 circule por el plasma y compita por la unión de los anticuerpos<sup>46</sup>.

Indicaciones: el rituximab fue el primer agente monoclonal terapéutico aprobado por la FDA en 1997 para el tratamiento específico del linfoma, como el conocido linfoma de Hodgkin. De igual forma, se ha utilizado para tratar ciertas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, entre otras. Por lo tanto, se sugiere que, en eventos etiopatogénicos, se utilice como un nuevo tratamiento para el síndrome de Sjögren primario (SSp), ya que existen estudios que demuestran una mejoría en la resequedad del paciente. No obstante, hay investigaciones en las que no se observa un cambio significativo o que este no se mantiene a largo plazo<sup>47</sup>.

Composición cualitativa-cuantitativa: existen dos tipos de presentaciones, una de 100 mg concentrado para solución para perfusión, lo que significa que cada ml contiene 10 mg de rituximab y que cada vial de 10 ml contiene 100 mg de rituximab. Lo mismo ocurre con la concentración de 500 mg, que indica que cada ml contiene 10 mg de rituximab y que cada uno de sus viales de 50 ml contiene 500 mg de rituximab. En la actualidad, existen tres marcas registradas: la original Rituxan y las otras conocidas como Truxima y Mabthera<sup>48</sup>. Actualmente, la CCSS en el LOM cuenta con ambas presentaciones, pero no se menciona cuál de las marcas se maneja<sup>8</sup>.

Impacto en el tratamiento del SSp: el impacto del medicamento en el tratamiento del síndrome de Sjögren ha sido una nueva forma de que las industrias opten por realizar estudios que contribuyan al avance en el área de salud, logrando llegar a una conclusión sólida en la que se observe una efectividad a largo plazo, lo que disminuye la sequedad, tanto ocular como bucal. Aunque algunos tratamientos han mostrado resultados prometedores en fases

iniciales, con efectos positivos sobre la calidad de vida y el alivio de ciertos síntomas, la evidencia disponible aún es limitada, ya que muchos estudios han sido breves y con una población muy reducida<sup>14</sup>.

Rituximab se recomienda principalmente para pacientes con manifestaciones extraglandulares que no han respondido a la terapia con FAME. Otros estudios observan mejoría en la fatiga muscular y el cansancio, que son algunas de las principales quejas de los pacientes debido a la disminución de su calidad de vida. En cuanto a las reacciones adversas más habituales, estas son aquellas que se relacionan con la perfusión, como la fiebre y el dolor muscular<sup>23</sup>.

Contraindicaciones del uso del rituximab: el rituximab está contraindicado en pacientes con algún tipo de hipersensibilidad o anafilaxia a la proteína murina o a cierto componente que contenga o indique el producto. Durante el tratamiento, se recomienda vigilar el sistema respiratorio, así como el cardiovascular, a lo largo de la infusión, debido a que se han reportado casos de angina de pecho y arritmias cardíacas en el tratamiento. Además, es importante realizar exámenes de sangre (hemogramas) para un mejor control de pacientes que puedan presentar más comorbilidades<sup>49</sup>.

## **CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO**

En este capítulo se presenta el marco metodológico de la investigación, definido, según Hernández *et al.*<sup>51</sup>, como una estructura teórica y metodológica que sirve como guía para la recolección y análisis de los datos que se utilizan. Este marco proporciona una orientación organizada y coherente, lo que facilita la conducción sistemática del proyecto investigativo. En consecuencia, el capítulo abarca aspectos que se relacionan con la epistemología y el objeto de estudio, estableciendo una base sólida para el desarrollo del análisis.

### **3.1 Enfoque de investigación**

La presente investigación se desarrolla mediante un enfoque cualitativo con un alcance descriptivo, considerando que es el más adecuado para la realización de este estudio. Este enfoque recopila datos no numéricos o cuantitativos. Según Hernández *et al.*<sup>51</sup>: “La investigación cualitativa se enfoca en comprender los fenómenos, explorándolos desde la perspectiva de los participantes en un ambiente natural y en relación con su contexto”.

Este enfoque se centra en explorar y comprender en profundidad las experiencias de los pacientes tratados con anticuerpos CD20, así como las percepciones de los profesionales de la salud respecto a la eficacia y seguridad de este tratamiento, mediante una revisión de fuentes, artículos, estudios, etc. La elección del enfoque cualitativo se justifica por su capacidad para analizar los estudios o perspectivas involucradas en el manejo del síndrome de Sjögren con este tipo de terapia<sup>52</sup>.

Además, se utiliza un enfoque descriptivo para examinar en detalle los resultados clínicos y las respuestas al tratamiento publicados en diversas fuentes primarias durante el periodo de estudio. Este enfoque descriptivo facilita la documentación de los efectos terapéuticos y de los eventos adversos asociados con el uso de anticuerpos CD20 en pacientes con síndrome de Sjögren primario<sup>53</sup>.

En el contexto de este estudio, la revisión bibliográfica se define como un proceso sistemático y exhaustivo de recopilación y evaluación de la literatura científica relacionada con el tratamiento con anticuerpos CD20 para el síndrome de Sjögren. Esta revisión bibliográfica proporciona una base teórica sólida en dicho trabajo, para contextualizar los hallazgos del estudio cualitativo y descriptivo, así como identificar los déficits de

información o posibles teorías en el conocimiento que justifiquen la investigación adicional en este campo<sup>54</sup>.

### **3.2 Diseño de investigación**

El diseño metodológico, según Robles (2020)<sup>55</sup>: “Se encarga de definir la organización de los procesos a desarrollarse en una investigación, para llevarla a cabo satisfactoriamente, definiendo qué tipo de pruebas realizar y de qué manera se tomarán y examinarán los datos”.

Por medio de la confección del diseño se busca dar respuesta a la pregunta: ¿cómo se desarrolla la investigación? Según el tipo de investigación y el enfoque que se le dé, se establece el diseño metodológico. Existen varios tipos de diseños: exploratorio, correlacional, explicativo y descriptivo.

Para el desarrollo de la presente investigación se emplea un diseño descriptivo, ya que los estudios de este tipo se orientan a describir y observar información específica en un tiempo determinado. El objetivo principal de estos estudios es especificar y documentar la recolección de datos que posean un conjunto de características, midiendo cada una de forma independiente, lo que permite una descripción detallada de lo investigado. En algunos casos, los estudios descriptivos pueden ofrecer una base inicial para realizar predicciones sencillas<sup>56</sup>.

El estudio se realiza mediante una revisión sistemática, la cual tiene como objetivo sintetizar la evidencia disponible sobre el tema elegido, utilizando un proceso transparente que permita observar el procedimiento realizado. Según el documento, se incluyen criterios de inclusión y exclusión para las fuentes primarias, lo que determina la información relevante que se desea rescatar<sup>57</sup>.

### **3.3 Fuentes de investigación**

Las fuentes de la información corresponden a diversos tipos de documentos en los cuales el investigador se basa para desarrollar su estudio y solucionar el problema que se planteó, en el que se utilizan referencias de varias herramientas de investigación.

### **3.3.1 Fuentes primarias**

La fuente primaria es aquella información original y nueva que ha sido publicada por primera vez y que no ha interpretado o analizado otra persona. Según mencionan Hernández *et al.*<sup>51</sup>, las fuentes primarias proporcionan datos de primera mano, ya que se trata de documentos que incluyen los resultados de los estudios correspondientes. Algunos ejemplos de fuentes primarias son: libros, antologías, artículos de publicaciones periódicas, monografías, tesis y disertaciones, documentos oficiales, reportes de asociaciones, trabajos presentados en conferencias o seminarios, artículos periodísticos, testimonios de expertos, documentales, videocintas en diferentes formatos, foros y páginas en Internet, entre otros. En la presente investigación se utilizaron como fuentes primarias los artículos científicos de las bases de datos PubMed, Google Académico, Elsevier, Frontiers, BMJ, RMD OPEN, entre otras.

### **3.3.2 Fuentes secundarias**

Las fuentes secundarias contienen información organizada y elaborada, producto del análisis, la extracción o la reorganización de documentos primarios originales. Entre las fuentes secundarias se encuentran: enciclopedias, antologías, directorios, libros y artículos que interpretan otros trabajos o investigaciones, así como que analizan fuentes primarias. Las fuentes secundarias son textos con base en fuentes primarias e implican generalización, análisis, síntesis, interpretación o evaluación.

Las fuentes secundarias, según Hernández *et al.*<sup>51</sup>, son aquellas que: “Pueden ayudar a entender o analizar mejor las fuentes primarias estas pueden ser listas, compilaciones y resúmenes de referencias u otros documentos especializados”. En la presente investigación, se utilizaron como fuentes secundarias libros académicos con base en el área de salud, con el fin de sustentar los conceptos del marco teórico, lo que proporciona una base más sólida.

### 3.4 Criterios de búsqueda

**Tabla 1. Criterios de búsqueda**

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Periodo de estudio</b>	<b>Idioma</b>
Analizar la eficacia y seguridad de los anticuerpos CD20 como tratamiento biológico para el síndrome de Sjögren primario en el ámbito mundial durante el periodo de mayo a diciembre de 2024.	Eficacia y seguridad de tratamiento con CD20	PubMed, Google Académico, Elsevier, Frontiers, BMJ, RMD OPEN	2014-2024	Inglés-español
Describir el uso de anticuerpos CD20 en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario.	Usos de los anticuerpos CD20	PubMed, Google Académico, Elsevier, Frontiers, BMJ, RMD OPEN	2014-2024	Español, inglés
Identificar la eficacia reportada en la literatura del tratamiento con anticuerpos CD20 en la mejora de los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Sjögren primario	Eficacia del tratamiento con anticuerpos CD20 y sus síntomas	PubMed, Google Académico, Elsevier, Frontiers, BMJ, RMD OPEN	2014-2024	Inglés-español
Determinar la seguridad y los efectos adversos reportados en el tratamiento con anticuerpos CD20 en la terapia del síndrome de Sjögren primario	Seguridad y efectos adversos del tratamiento con anticuerpos CD20	PubMed, Google Académico, Elsevier, Frontiers, BMJ, RMD OPEN	2014-2024	Inglés-español

Las palabras clave que se utilizan en la búsqueda incluyeron, en su mayoría, términos como CD20, anticuerpos, síndrome de Sjögren, tratamiento, eficacia y seguridad, tanto en

inglés como en español, así como variantes de estos términos adaptadas a las especificidades que se desean investigar. Es importante destacar que se excluyeron fuentes de información secundaria, como *blogs* informativos, páginas no confiables y reportajes no científicos. Lo anterior tiene el fin de garantizar la fiabilidad y validez de los datos recopilados, lo que proporciona una base sólida para el análisis de la eficacia y seguridad de este enfoque terapéutico.

### 3.5 Criterios de inclusión y exclusión

En la siguiente tabla se detallan los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio:

**Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos con una vigencia mayor que 2014	Artículos publicados antes del 2014
Edades adultas	Edades: pediátricos.
Artículos en idioma inglés y español.	Artículos en otro idioma que no sea el inglés o el español
Artículos, libros, ensayos clínicos, estudios con evidencia científica	Blogs o artículos sin evidencia científica.
Terapias biológicas	Aquellas terapias sintomatológicas
Síndrome de Sjögren en situaciones que no impliquen embarazo o pacientes pediátricos	Aquellos que indiquen el síndrome de Sjögren en embarazo o pediátrico
Artículos extraídos de las bases de datos PubMed, Google Académico, Elsevier, Frontiers, BMJ, RMD OPEN	Aquellas enfermedades que no tengan relación con el síndrome de Sjögren

### 3.6 Análisis de la información

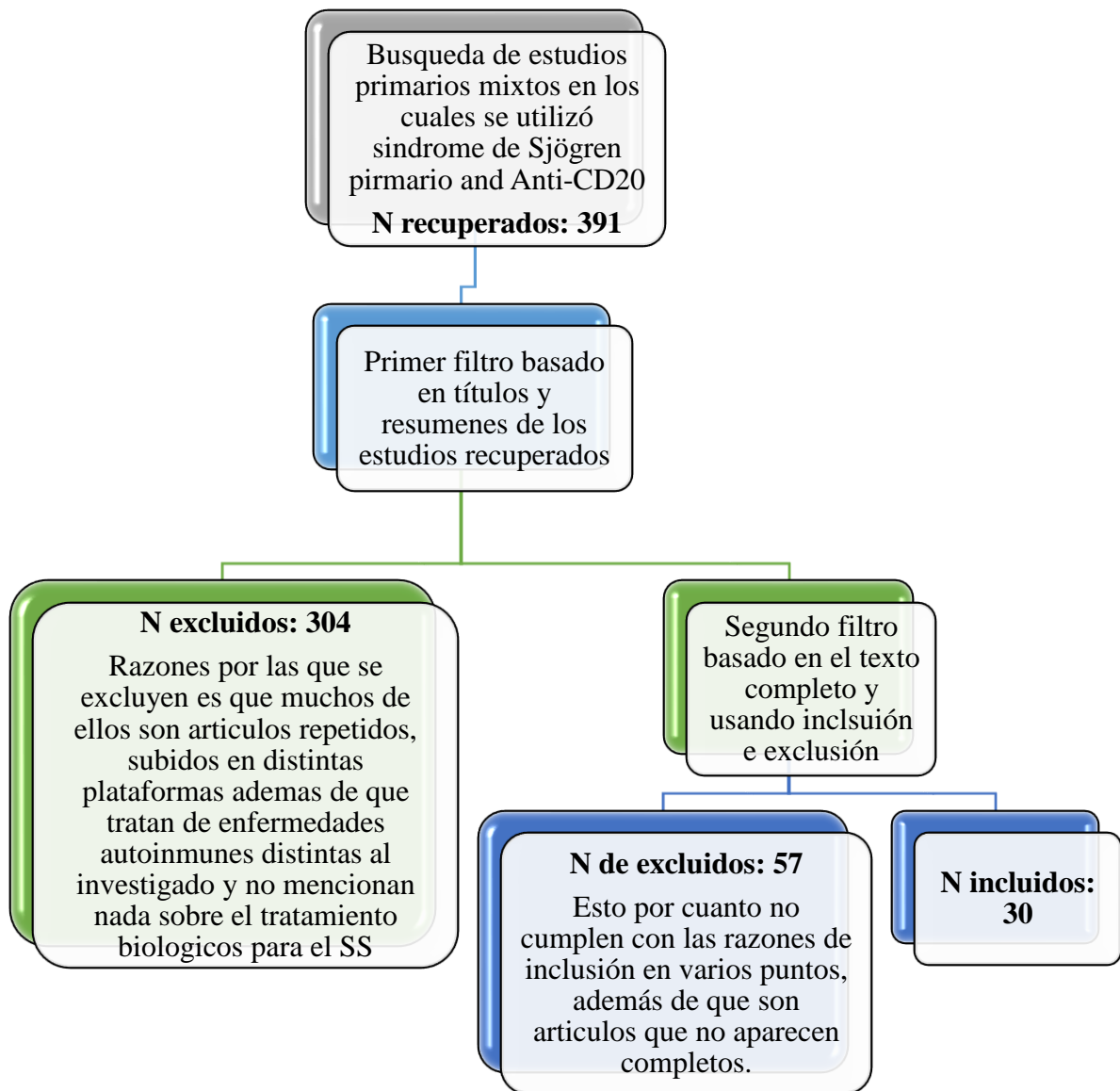
**Tabla 3. Análisis de la información**

<b>Objetivo específico</b>	<b>Categoría de análisis</b>	<b>Subcategoría</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Instrumento</b>

Describir el uso de anticuerpos anti-CD20 en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario	Tratamiento del síndrome de Sjögren primario	Uso de anticuerpos anti-CD20	El tratamiento es lo que se realiza para tratar enfermedades o síntomas. Un tratamiento biológico es en el que se usan sustancias elaboradas por organismos vivos para tratar alguna patología como los anti-CD20.	Mediante revisión bibliográfica
Identificar la eficacia reportada en la literatura del tratamiento con anticuerpos anti-CD20 en la mejora de los síntomas de los pacientes con síndrome de Sjögren primario	Eficacia del tratamiento del síndrome de Sjögren primario	Eficacia de los anticuerpos anti-CD20	La eficacia en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario se mide por los resultados en la aplicación y cómo ayudan a los pacientes a sentirse mejor y mejorar su bienestar general	Mediante revisión bibliográfica
Determinar la seguridad y los efectos adversos reportados del tratamiento con anticuerpos anti-CD20 en la terapia del síndrome de Sjögren primario	Seguridad del tratamiento del síndrome de Sjögren primario	Seguridad y efectos adversos de los anticuerpos anti-CD20	La seguridad del tratamiento consiste en comprender los riesgos involucrados y asegurar la mejor opción para el paciente.	Mediante revisión bibliográfica

### 3.7 Estrategia de búsqueda y recuperación de estudios primarios

**Figura 9. Diagrama de flujo para una estrategia de búsqueda selectiva**



### 3.8 Procedimiento de recolección y análisis de datos

Los datos analizados y comparados permiten presentar conclusiones generales sobre el problema investigativo. Al llevar a cabo la revisión integrativa, el investigador logra responder a varias preguntas. Los métodos para mejorar el rigor continúan evolucionando debido a la complejidad de realizar una revisión exhaustiva. Si bien existen puntos en común

entre todas las revisiones, cada una tiene un propósito distinto, un marco de muestreo, una definición y un tipo de análisis.

Para la recolección de datos y el análisis de estos, se realiza un proceso por etapas: una de formulación del problema, una de búsqueda en la literatura, una de evaluación de datos, una de análisis de datos y una de presentación de los datos o resultados<sup>58</sup>.

La recolección y el análisis de datos en este estudio se llevaron a cabo mediante un enfoque por etapas, diseñado para garantizar un proceso sistemático y estructurado. La primera etapa consistió en la formulación del problema, en la cual se definieron claramente los objetivos y las preguntas de investigación. Después, se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura científica, en la que se recopiló información relevante y actualizada sobre el tema de estudio. En la etapa de evaluación de datos, se seleccionaron y validaron las fuentes y los datos recopilados, asegurando su calidad y pertinencia.

Luego, en la etapa de análisis de datos, se emplearon herramientas y métodos adecuados para interpretar la información obtenida, destacando patrones, tendencias y hallazgos clave. Finalmente, en la etapa de presentación de datos y resultados, se organizaron y expusieron los hallazgos de manera clara y comprensible, lo que permitió responder a las preguntas de investigación y cumplir con los objetivos que se plantearon.

## **CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE RESULTADOS**

## 4.1 Análisis de la revisión sistemática

En el presente apartado se realiza el análisis de la revisión integrativa referente al tema de estudio, que es el examen *global de la eficacia y seguridad del tratamiento con anticuerpos CD20 para el síndrome de Sjögren primario durante el periodo de mayo a diciembre de 2024*. Para esto, se consideran referentes de bases de datos nacionales e internacionales, donde se encontraron estudios especializados en el tema y que se relacionan con los objetivos que se plantearon en la presente investigación.

### 4.1.1 Categoría 1: tratamiento del síndrome de Sjögren primario

Payet *et al.*<sup>59</sup> conceptualizan el síndrome de Sjögren primario como una enfermedad crónica autoinmune de causa desconocida. Esta enfermedad se caracteriza por la infiltración de linfocitos y la progresiva destrucción de las glándulas exocrinas. Entre los síntomas que se presentan se incluye la sequedad en las membranas mucosas, la fatiga y el dolor en los músculos y huesos. Por esto, los pacientes sufren manifestaciones extraglandulares que pueden incrementar la probabilidad de contraer linfoma.

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente las glándulas exocrinas, aunque puede comprometer múltiples órganos, lo que incrementa de forma significativa la morbilidad en los pacientes. Se estima que entre un tercio y dos tercios de los afectados desarrollan complicaciones sistémicas, como alteraciones cardiovasculares, pulmonares, renales y neurológicas, entre otras. El diagnóstico combina la evaluación clínica de síntomas cardinales, como sequedad ocular y oral, pruebas funcionales, como la de Schirmer, análisis serológicos para detectar anticuerpos específicos, como anti-Ro/SSA y anti-La/SSB y, en algunos casos, biopsias de glándulas salivales. El manejo terapéutico actual se centra en aliviar los síntomas y prevenir complicaciones, pero su enfoque predominantemente sintomático presenta limitaciones<sup>66</sup>.

Asimismo, Chen *et al.*<sup>22</sup>, en cuanto a la prevalencia del síndrome de Sjögren, mencionan que es bastante común, con un 0.10,6 % en la población adulta. La proporción de mujeres a hombres es de al menos 9:1 y la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 50 años. Los pacientes con síndrome de Sjögren suelen presentar biológicamente una activación de las células B, como la hipergammaglobulinemia policlonal sérica, niveles

elevados de cadenas ligeras libres y positividad de autoanticuerpos del factor reumatoide (FR) y anticuerpos contra el antígeno. Además, los anticuerpos más comúnmente asociados son los dirigidos contra el antígeno relacionado con el síndrome de Sjögren A (SS-A o Ro), con una prevalencia del 60 %-80 % y los dirigidos contra el antígeno relacionado con el síndrome de Sjögren B (SS-B o La), con una prevalencia del 30 %-40 %.

Los tratamientos para el síndrome de Sjögren primario mencionados en la investigación de Payet *et al.*<sup>59</sup> se centran en aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, debido a que no existe una cura definitiva. Algunas de las opciones terapéuticas incluyen: lágrimas artificiales y sustitutos de saliva, saliva artificial y agentes estimulantes salivales, uso de corticosteroides y antiinflamatorios no esteroides, además de terapias biológicas.

Chowdhury *et al.*<sup>60</sup> describen el síndrome de Sjögren primario como una enfermedad autoinmune sistémica que afecta de manera directa las glándulas exocrinas, especialmente las glándulas salivales y lagrimales. En la investigación se destaca el potencial de las terapias biológicas como una vía novedosa para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario en pacientes con síntomas graves o enfermedad refractaria. A pesar de esto, se requieren más estudios para establecer su uso óptimo y abordar los desafíos asociados con su aplicación en la práctica clínica.

Por otra parte, Bai *et al.*<sup>61</sup> mencionan que el síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta múltiples sistemas orgánicos. Como características clínicas del síndrome de Sjögren primario se encuentra la queratoconjuntivitis seca y la xerostomía o complejo seco. En las publicaciones consultadas por las personas investigadoras, se ha descubierto que las células T17 y sus citocinas relacionadas, como la IL17, se activan y aumentan en la sangre periférica, el tejido de las glándulas salivales y las lágrimas de los pacientes con síndrome de Sjögren primario.

Pontarini *et al.*<sup>64</sup> indican que el síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, como las glándulas salivales y lagrimales, manifestándose en el paciente con síntomas como sequedad de boca (xerostomía) y ojos secos (xeroftalmía). Esta anomalía en la producción o activación de las células B que causa la enfermedad SSp está estrechamente relacionada con

el desarrollo de linfomas tipo MALT, promovido por estructuras linfoides ectópicas y la acción de células T foliculares colaboradoras (Tfh) y células T auxiliares periféricas (Tph), que producen interleucina-21 (IL-21), una citocina clave en la maduración de las células B.

Por lo tanto, se conecta con los anticuerpos anti-CD20, como el rituximab, que actúan como una terapia biológica dirigida para eliminar las células B y reducir su activación. Este mecanismo no solo ayuda en la inflamación crónica de las glándulas exocrinas afectadas, sino que también disminuye el riesgo de desarrollo de linfomas, que puede ser una consecuencia de la enfermedad, logrando un impacto positivo en el tratamiento biológico temprano en los pacientes<sup>64</sup>.

Los tratamientos que señalan Chowdhury *et al.*<sup>60</sup> son:

- **Agentes que depletan células B:** como el rituximab, que reduce el número de células B, las cuales desempeñan un papel importante en la producción de autoanticuerpos.
- **Inhibidores de la coestimulación de células T:** como el abatacept, que bloquea las señales que activan a las células T y, por lo tanto, reduce la respuesta inflamatoria.
- **Moduladores de citoquinas:** que se dirigen a citoquinas específicas, como la IL-6, implicadas en la inflamación.

Los tratamientos mencionados pueden mejorar la función de las glándulas salivales, reducir la inflamación y aliviar algunos de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, se indica que los resultados de los estudios han sido mixtos y que se requiere más investigación para establecer la eficacia a largo plazo y la seguridad de estas terapias.

Como tratamientos para el síndrome de Sjögren primario se añaden los señalados por Dörner *et al.*<sup>62</sup>, quienes indican que el tratamiento debe centrarse en el manejo de los síntomas, para esto, mencionan las siguientes estrategias:

### 1. Manejo de la sequedad:

- **Xerostomía (sequedad bucal):** se deben utilizar sustitutos de saliva, como geles o enjuagues bucales, así como medicamentos como la pilocarpina o la cevimelina, que estimulan la producción de saliva.

- **Xerofthalmía (sequedad ocular):** uso de lágrimas artificiales y geles lubricantes para el alivio de la sequedad ocular. En casos más severos, se pueden emplear dispositivos como tapones lagrimales.
- 2. **Tratamiento de la fatiga y el dolor:** se deben utilizar analgésicos y antiinflamatorios no esteroides (AINE) para el manejo del dolor musculoesquelético. La terapia física y el ejercicio también pueden resultar beneficiosos.
- 3. **Terapias inmunosupresoras:** en casos severos con manifestaciones extraglandulares, se utilizan tratamientos inmunosupresores, como corticosteroides o medicamentos como la hidroxicloroquina.
- 4. **Terapias biológicas:** uso de terapias biológicas dirigidas a las células B, como el Ianalumab (VAY736), que actúa bloqueando el receptor de BAFF en las células B y mejora los resultados clínicos en pacientes con SSp.

En cuanto al tratamiento biológico para el síndrome de Sjögren primario, entre las terapias biológicas más investigadas y prometedoras se encuentran los anticuerpos monoclonales dirigidos a diferentes blancos inmunológicos<sup>64</sup>. Entre ellas se mencionan:

- **Anti-CD20 (rituximab):** anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína CD20, que se encuentra en la superficie de las células.
- **Anti-ICOS:** el bloqueo de la molécula coestimuladora ICOS (Inducible T-cell Co-Stimulator) ha mostrado resultados prometedores en reducir la producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-21, IL-6 y TNF- $\alpha$ , las cuales son importantes en la progresión del síndrome de Sjögren y en el desarrollo de linfomas MALT<sup>64</sup>.

El tratamiento basado en rituximab es un anticuerpo quimérico que se une específicamente al antígeno CD20, el cual se expresa en la mayor parte de los progenitores de células B, lo que facilita su activación, proliferación y diferenciación. Además, se considera que el RTX reduce la cantidad de células B circulantes a través de la citotoxicidad dependiente del complemento y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Asimismo, el RTX se utiliza como terapia de primera línea en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes graves (AIRD). El RTX también regula las respuestas de las células T en las enfermedades autoinmunes<sup>22</sup>.

Chu *et al.*<sup>73</sup> realizaron un estudio sobre tratamientos en el síndrome de Sjögren primario, en el cual, en la actualidad, estos se basan en el control de los síntomas, como la sequedad ocular y bucal. Entre los tratamientos se encuentran las terapias inmunomoduladoras, las cuales, con el uso de corticosteroides, mostraron una mejora en la sequedad ocular y bucal, aunque con efectos limitados. Los anticuerpos monoclonales, como el rituximab, son de los más estudiados. Esto muestra mejora en el flujo salival no estimulado en algunos estudios con pacientes, aunque los efectos sobre la sequedad ocular no son consistentes.

En cuanto al tratamiento con terapias biológicas, Tasaki *et al.*<sup>63</sup> indican que el tratamiento del síndrome de Sjögren primario con terapia biológica se ha dirigido hacia el uso de medicamentos que regulan la respuesta inmune, como los anticuerpos monoclonales. Entre los nuevos fármacos se encuentran aquellos que se enfocan en CD20 (rituximab) y BAFF (belimumab), los cuales han demostrado resultados esperanzadores. Estos medicamentos biológicos disminuyen la actividad inmunológica anormal que define la enfermedad, lo que reduce la inflamación y los síntomas.

El rituximab, un medicamento dirigido contra las células B, ha mostrado cierta eficacia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, aunque su respuesta puede variar según las características individuales de cada paciente. Por otra parte, el belimumab bloquea la actividad del factor activador de células B (BAFF) y demuestra ser útil en determinados ensayos clínicos. Sin embargo, los resultados no han sido suficientemente significativos para establecer conclusiones contundentes. Una alternativa más reciente es el ianalumab (VAY736), un anticuerpo monoclonal diseñado para dirigirse al receptor de BAFF, que demuestra disminuir la actividad de la enfermedad, medida mediante el índice de actividad de Sjögren (ESSDAI) y mejorar los síntomas, como la fatiga<sup>63</sup>.

En cuanto al anticuerpo monoclonal CD20 (RTX), su mecanismo de acción se basa en reducir los linfocitos B mediante su unión al antígeno CD20 presente en la membrana de estas células. Esta interacción activa varios procesos biológicos, destacándose la activación del sistema del complemento, que destruye las células B por medio de la citotoxicidad dependiente del complemento. Simultáneamente, el RTX facilita la eliminación de las células B a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), en la cual los

macrófagos y las células asesinas naturales (NK) reconocen y destruyen las células que identificó el anticuerpo<sup>22</sup>.

El RTX se emplea como tratamiento biológico en diversas enfermedades autoinmunes, incluido el síndrome de Sjögren primario, gracias a su capacidad para inducir la apoptosis de las células B, lo que reduce su número en el torrente sanguíneo. Este efecto contribuye al control de la actividad autoinmune y tiene un impacto indirecto en las células T, regulando otras respuestas del sistema inmunológico. La combinación de estos mecanismos le permite al RTX disminuir la inflamación y la autoinmunidad, mejorando significativamente los síntomas en los pacientes y reduciendo las complicaciones asociadas con la enfermedad<sup>22</sup>.

Carvajal Alegría *et al.*<sup>79</sup> analizan las manifestaciones neurológicas del SSp, destacando que afectan tanto al sistema nervioso periférico (SNP) como al sistema nervioso central (SNC), siendo el SNP el más común. Según su estudio, el 18.9 % de los pacientes con SSp presenta manifestaciones neurológicas, de las cuales el 16.1 % corresponde al SNP y el 3.6 % al SNC, lo que incluye vasculitis cerebral (1.3 %) y mielitis (1.0 %). Para tratar las manifestaciones neurológicas graves del SNC, se emplea generalmente una combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida, aunque la recuperación completa es limitada. En algunos casos, se utiliza rituximab debido a su capacidad para reducir la actividad autoinmune mediante la depleción de células B, lo que puede ser relevante en virtud de la complejidad de las complicaciones neurológicas asociadas al SSp<sup>79</sup>.

Yayla *et al.*<sup>81</sup> investigan las características clínicas y de laboratorio en pacientes con SSp de inicio temprano ( $\leq 35$  años) y evaluaron factores como la duración de la enfermedad y otros síntomas clínicos relevantes. En el análisis, se buscó determinar si la edad de inicio de la enfermedad es un factor de riesgo significativo para la afectación cutánea y renal. En pacientes con SSp de inicio temprano, se observaron diversas particularidades clínicas, como una mayor frecuencia de involucramiento cutáneo (22.5 %) y renal (10 %), así como una mayor positividad de ANA (85 %) y anti-Ro52. Además, se registraron niveles elevados de IgG y una menor presencia de C4. Los pacientes estudiados mostraron un fenotipo clínico diferente y factores de mal pronóstico en comparación con aquellos de inicio tardío.

Con respecto a los tratamientos que se evaluaron en la investigación, se incluyeron hidroxi-cloroquina, corticosteroides, pilocarpina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida,

mofetilo de micofenolato y rituximab, con p-values que indican que no había diferencias estadísticamente significativas, tanto en uso como en efectividad. De manera general, la mortalidad y la respuesta a los tratamientos fueron similares entre ambos grupos estudiados<sup>81</sup>.

Delaleu *et al.*<sup>83</sup> realizaron una investigación para diagnosticar el síndrome de Sjögren primario (SSp) de manera no invasiva mediante perfiles proteómicos salivales, a través de un análisis de 187 biomarcadores en la saliva de pacientes con SSp, artritis reumatoide y controles asintomáticos.

Se refuerza en la investigación sobre el tratamiento del SSp, centrándose en aliviar los síntomas, lo que incluye el uso de lágrimas y saliva artificiales para combatir la sequedad. Además, se pueden prescribir medicamentos inmunosupresores, como el metotrexato o corticosteroides, para reducir la inflamación y la actividad autoinmune. En ciertos casos, se pueden considerar terapias biológicas para abordar manifestaciones más severas de la enfermedad<sup>83</sup>.

Como terapias biológicas para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario se incluyen medicamentos que modulan la respuesta inmune, como el rituximab, que se dirige a las células B y el abatacept, que inhibe la activación de células T. Estas terapias tienen como objetivo reducir la inflamación y mejorar los síntomas en las manifestaciones más severas de la enfermedad<sup>83</sup>.

Los inmunomoduladores y fármacos biológicos, como rituximab y abatacept, ofrecieron mejoras leves en algunos síntomas, pero requieren más estudios para confirmar su eficacia en la xerostomía de SSp. En conclusión, los secretagogos son las opciones más prometedoras para aliviar la sequedad bucal en estos pacientes<sup>19</sup>.

#### **4.1.2 Categoría 2: eficacia del tratamiento del síndrome de Sjögren primario**

Dörner *et al.*<sup>62</sup> señalan que el síndrome de Sjögren primario afecta predominantemente a mujeres y se asocia con otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. A pesar de que el tratamiento se centra en el manejo sintomático de la sequedad, se investigan terapias más específicas que aborden la patología subyacente, como la depleción de células B. Las personas investigadoras mencionan que, en

cuanto al tratamiento, este debe ser individualizado, considerando los síntomas y necesidades de cada paciente.

La eficacia de los diversos tratamientos del síndrome de Sjögren primario varía de acuerdo con el tipo de intervención y la respuesta del paciente. Entre la evidencia encontrada por Dörner *et al.*<sup>62</sup> respecto a la eficacia de los tratamientos, se señala que los sustitutos de la saliva y las lágrimas artificiales pueden ayudar con la sequedad de boca y ojos, pero es necesario aplicarlos con frecuencia y su alivio es solo temporal. Ciertos medicamentos, como la pilocarpina y la cevimelina, pueden contribuir a aumentar la producción de saliva, lo que puede hacer que la boca se sienta menos seca.

En casos de dolor o inflamación en músculos y articulaciones, se suelen prescribir antiinflamatorios como el ibuprofeno o el naproxeno para proporcionar alivio sintomático. Para síntomas más graves, medicamentos como los corticosteroides y la hidroxicloroquina resultan efectivos, aunque es fundamental vigilar sus posibles efectos secundarios. Además, tratamientos más específicos, como el ianalumab, han demostrado su eficacia al reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, especialmente en términos de fatiga. El manejo de este síntoma, aunque complejo, puede beneficiarse de terapias dirigidas a las células B, que representan un área prometedora en el tratamiento del SSp<sup>62</sup>.

Baer A *et al.*<sup>71</sup> indican que los ensayos TEARS y TRACTISS, que evaluaron la eficacia de rituximab en pacientes con SSp, presentaron una reducción de biomarcadores y parámetros de inflamación glandular, sin embargo, estos cambios no se tradujeron en beneficios clínicos claros para los pacientes, ya que los síntomas clínicos, en su mayoría, no superaron el efecto placebo. Estos hallazgos sugieren que, si bien rituximab impacta en la actividad biológica del SSp, su eficacia para mejorar los síntomas clínicos es limitada y requiere un mayor estudio para optimizar su uso en esta población.

Por otra parte, Castellvi *et al.*<sup>72</sup> realizaron un estudio sobre el uso de ianalumab (VAY736) como tratamiento en el síndrome de Sjögren primario, diseñado para la depleción de células B mediada por ADCC, lo que proporciona un doble mecanismo de acción y un tratamiento específico para el síndrome de Sjögren primario. El ianalumab (VAY736) es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano antifactor activador de las células B (BAFF), diseñado para la depleción de células B mediada por ADCC, lo que le confiere un

doble mecanismo de acción que lo posiciona como una alternativa prometedora más eficaz que los anti-CD20.

La terapia biológica para el síndrome de Sjögren primario se utiliza principalmente en casos graves con manifestaciones sistémicas que no responden a los tratamientos convencionales. El uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal contra las células B CD20, por lo general, se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes con manifestaciones graves, como neuropatía periférica, oliguria, pontina grave o parotiditis aguda<sup>74</sup>.

Se considera la opción que se mencionó para prevenir el desarrollo de linfoma en pacientes con SSp y sus factores de riesgo. Aunque se utiliza en estas condiciones, el rituximab no se recomienda para el tratamiento de los síntomas de la piel seca, solo en ausencia de complicaciones sistémicas graves, debido a que los ensayos clínicos no han demostrado una eficacia significativa en estas situaciones<sup>74</sup>.

En casos de SSp refractario, el rituximab puede considerarse como tratamiento de segunda línea en pacientes con daño orgánico grave. Algunos estudios sugieren que el tratamiento secuencial con belimumab, un inhibidor de BlyS, después de rituximab puede ser beneficioso en casos altamente refractarios. Esta estrategia puede conducir a mejoras clínicas en la actividad de la enfermedad y permitir una reducción de la dosis de corticosteroides en pacientes que no responden de forma adecuada a otros tratamientos convencionales<sup>74</sup>.

Nocturne<sup>77</sup> realiza una revisión de las terapias biológicas emergentes para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario (SSp). Se menciona que, décadas atrás, el tratamiento del trastorno de estrés postraumático se limitaba a tratamientos sintomáticos, como el uso de estimulantes de la saliva y las lágrimas, así como esteroides en casos graves, lo que demuestra poca evidencia de su eficacia.

Los avances recientes en la comprensión de la patogénesis del síndrome de Sjögren primario permitieron el desarrollo de terapias más dirigidas, con un enfoque particular en la activación crónica de las células B, que desempeñan un papel importante en esta enfermedad. Los ensayos clínicos sobre terapias dirigidas a células B, como rituximab y belimumab, han

mostrado resultados prometedores. Además, se han explorado nuevas estrategias, como la inhibición de BAFF, un factor clave en la supervivencia de las células B y otros fármacos en desarrollo que buscan interferir con la vía de las células B y el centro germinal ectópico, identificado como la causa de la enfermedad<sup>77</sup>.

De la investigación se concluye que, a pesar de que las terapias biológicas dirigidas a las células B han demostrado cierto potencial, los ensayos clínicos consultados arrojaron resultados mixtos, por lo que la eficacia de estas no queda demostrada. Por ende, los autores destacan la importancia de seguir buscando nuevas dianas terapéuticas y de mejorar el diseño de los ensayos para demostrar con más claridad la eficacia de estos nuevos tratamientos<sup>77</sup>.

Devauchelle-Pensec *et al.*<sup>82</sup> evalúan la eficacia y los efectos adversos de rituximab en pacientes con SSp mediante un ensayo clínico aleatorio y señalan que el uso de rituximab en los pacientes mostró una mejora significativa en la fatiga a las 6 semanas (34.7 % vs. 8.2 % en placebo,  $P < 0.001$ ) y a las 16 semanas, aunque la eficacia disminuyó a las 24 semanas. No observaron mejoras significativas en los síntomas de sequedad ni en la actividad sistémica de la enfermedad, por lo que concluyen que, a pesar de que rituximab mostró beneficios transitorios en la fatiga, su eficacia general en el tratamiento de SSp es limitada y no se recomienda su uso a largo plazo.

Por otro lado, Cornec *et al.*<sup>84</sup> analizan la eficacia del rituximab en el tratamiento del SSp y destacan la necesidad de desarrollar un criterio de valoración compuesto para futuros estudios. Aunque se evaluaron las proporciones de pacientes que respondieron al índice ISRS30 en los grupos tratados con rituximab y placebo en 6 y 16 ensayos clínicos, los resultados no muestran evidencia significativa de su eficacia. Esta falta de evidencia se atribuye a la diversidad de síntomas y al impacto negativo que la enfermedad tiene en la calidad de vida relacionada con la salud.

#### **4.1.3 Categoría 3: seguridad del tratamiento del síndrome de Sjögren primario**

La seguridad de los tratamientos para el síndrome de Sjögren primario (SSp) es un aspecto por considerar, como señalan Dörner *et al.*<sup>62</sup>, ya que muchos de los tratamientos pueden presentar efectos secundarios. En relación con la terapia biológica ianalumab, que se investigó en su estudio, se observó que este tratamiento tiene un perfil de seguridad aceptable.

Entre los efectos secundarios, se pueden incluir reacciones en el sitio de inyección, infecciones y efectos que se relacionan con la depleción de células B. Por consiguiente, se requieren más estudios para comprender completamente su seguridad a largo plazo<sup>62</sup>.

En cuanto a la seguridad del tratamiento del síndrome de Sjögren primario, el uso de terapias biológicas e inmunosupresoras, como los anticuerpos monoclonales y los corticosteroides, requiere un seguimiento cuidadoso debido a sus posibles efectos secundarios. Por ejemplo, los tratamientos dirigidos a CD20 y BAFF han mostrado algunos resultados positivos en los estudios, pero también implican riesgos, como infecciones y reacciones adversas autoinmunes. Por lo tanto, es importante encontrar el equilibrio adecuado entre aplicar lo que resulta efectivo y mantener la seguridad de los pacientes<sup>3</sup>.

Además, Pontarini *et al.*<sup>64</sup> mencionan que, en cuanto a la seguridad de los tratamientos y con base en los ensayos clínicos consultados, aunque los anticuerpos anti-CD20 y otros bloqueadores de la vía ICOS se encuentran en fases de investigación, los resultados sugieren que estos tratamientos pueden ser seguros si se administran a pacientes debidamente seleccionados, con base en la expresión de biomarcadores específicos como IL-21 y las células Tfh.

Fisher *et al.*<sup>67</sup> realizaron un estudio en el cual, a partir de una biopsia, las personas profesionales en Medicina buscaron un signo específico llamado sialoadenitis linfocítica focal, pista que les ayuda a identificar el síndrome de Sjögren primario.

Los ensayos clínicos evaluaron la respuesta del paciente al rituximab según la infiltración de células B en las glándulas salivales. Los resultados sugieren que los pacientes con altos niveles de infiltración de células B pueden presentar una mejor respuesta al tratamiento con rituximab. Sin embargo, aún se requieren más investigaciones para confirmar su eficacia en diferentes grupos de pacientes. La seguridad del RTX depende del monitoreo cuidadoso para evitar efectos secundarios que se relacionan con la inmunosupresión<sup>67</sup>.

Por otra parte, Mariette *et al.*<sup>69</sup> hacen referencia a que la eficacia del tratamiento en el síndrome de Sjögren primario (SSp) se ha evaluado principalmente utilizando terapias dirigidas a células B, como rituximab y belimumab. El rituximab, un anticuerpo anti-CD20, ha mostrado resultados prometedores en estudios pequeños, pero no demuestra una eficacia

convinciente en estudios más grandes. Varios estudios retrospectivos consultados concluyeron que hubo una mejoría en las manifestaciones sistémicas. Sin embargo, un ensayo controlado más amplio no encontró diferencias significativas en comparación con el placebo. El rituximab presenta riesgos asociados con la inmunosupresión.

Carubbi *et al.*<sup>70</sup> en su investigación señalan que el uso de rituximab fue más eficaz que las terapias convencionales (FAME) para reducir la actividad de la enfermedad ESSDAI, mejorar los síntomas de sequedad, dolor y fatiga, así como la función glandular (flujo de saliva y prueba de Schirmer). Además, se observó una reducción significativa de las estructuras linfoides ectópicas y de la infiltración glandular en biopsias simples de glándulas salivales tras el tratamiento con rituximab. Generalmente, es seguro, sin embargo, su uso puede estar asociado con riesgos que se relacionan con la inmunosupresión, como infecciones y reacciones adversas.

Asimismo, Bowman *et al.*<sup>18</sup> referencian que el tratamiento con rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha mostrado resultados mixtos en cuanto a la eficacia en el SSp. En algunos estudios clínicos consultados, como TRACTISS y TEARS, no se logró ninguna mejora significativa en los síntomas básicos, como la fatiga y la sequedad de boca y ojos, en comparación con el placebo. Aunque ciertos pacientes mostraron una leve mejoría en el flujo salival no estimulado, estos resultados no se tradujeron en una mejora constante en los síntomas generales de la enfermedad.

Los estudios sugieren que el rituximab presentó reacciones adversas, tales como diarrea, dolor abdominal, problemas que se relacionan con el sistema musculoesquelético (huesos, articulaciones y músculos) y el tejido conectivo, señalando dos síntomas o afecciones específicas: fractura ósea e inflamación del tobillo, así como infecciones urinarias, entre otras.

Souza FB *et al.*<sup>17</sup> mencionan como resultado de su investigación que existen diversas opciones terapéuticas para tratar el síndrome de Sjögren primario (SSp), en las que se incluyen principalmente medidas sintomáticas y de soporte, así como fármacos inmunosupresores tradicionales. En lo que respecta a la seguridad en el uso de RTX, las investigaciones consultadas mencionaron reacciones adversas tales como escalofríos, erupciones, problemas respiratorios, trastornos gastrointestinales y musculoesqueléticos. A

pesar de que estas respuestas son leves, también se registraron casos graves, como púrpura y enfermedades respiratorias importantes en ciertos pacientes que recibieron tratamiento con RTX. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las tasas de infección comparadas con el grupo que recibió placebo.

En cuanto a los efectos adversos serios, los estudios no detectaron una disparidad estadística significativa entre los grupos tratados con RTX y los grupos de control, lo que indica que el uso de RTX es bastante seguro. Sin embargo, se encontraron informes sobre la detección de cáncer en ciertos pacientes, ya sea en el grupo de RTX o en el grupo de placebo, lo que resalta la importancia de realizar un seguimiento a largo plazo. En resumen, a pesar de que RTX parece ser en general, seguro, es necesario considerar los beneficios frente a los riesgos, especialmente en pacientes con síntomas sistémicos graves<sup>17</sup>.

Por otro lado, el tratamiento con fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (FAME), especialmente aquellos que regulan las células B, como el rituximab, ha mostrado resultados mixtos en el SSP<sup>75</sup>.

En la investigación de Letaief *et al.*<sup>75</sup>, se menciona que rituximab y belimumab tienen perfiles de seguridad aceptables. Sin embargo, al igual que con otros fármacos biológicos, los riesgos asociados incluyen inmunosupresión y potenciales infecciones<sup>75</sup>.

Luo<sup>78</sup> en la investigación realizada sobre los tratamientos para el SSP incluye inmunosupresores, antiinflamatorios y terapias biológicas, como los anti-CD20, que buscan reducir la actividad autoinmune y mejorar los síntomas. En cuanto a la afectación renal en pacientes con SSP, se documentó que los pacientes tratados con anti-CD20 mostraron una mejoría en los marcadores renales y una reducción en la inflamación glandular, lo que indica la eficacia en el control de las manifestaciones extraglandulares del SSP. Sin embargo, el tratamiento con estos nuevos anticuerpos monoclonales no está exento de riesgos, ya que algunos pacientes pueden experimentar infecciones y reacciones adversas al medicamento.

**Tabla 4. Resumen de investigaciones sobre la eficacia y seguridad de las terapias biológicas en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario (SSp)**

Autores	Hallazgos de eficacia	Hallazgos de seguridad
Payet <i>et al.</i> <sup>59</sup>	Los tratamientos biológicos son efectivos para controlar manifestaciones extraglandulares severas del SS, como la artritis y las complicaciones sistémicas. Además, ofrecen un manejo prometedor para reducir el riesgo de linfoma en pacientes con mayor predisposición.	Aunque efectivos, estos tratamientos presentan un riesgo significativo de infecciones graves.
Chowdhury <i>et al.</i> <sup>60</sup>	Los tratamientos biológicos, como los agentes que destruyen las células B, los inhibidores de la coestimulación de células T y los moduladores de citoquinas, muestran potencial para mejorar la función de las glándulas salivales, reducir la inflamación y aliviar los síntomas graves del SS. Sin embargo, los resultados de los estudios son muy ambiguos en cuanto a si funcionan o no, por lo que se requiere más investigación para validar su efectividad a largo plazo.	Estas terapias son prometedoras, presentan desafíos que se relacionan con la seguridad a largo plazo, ya que existe el riesgo de infecciones por la eliminación de las células B y otros efectos adversos, por lo que es necesaria una mayor investigación o estudios con pacientes, para determinar si es seguro.
Bai <i>et al.</i> <sup>61</sup>	Las investigaciones destacan la relevancia de las células T (Th17) y sus citocinas relacionadas, como la IL-17, en la fisiopatología del síndrome de Sjögren primario. Los tratamientos dirigidos a inhibir la actividad de IL-17 y otras citocinas proinflamatorias muestran potencial para reducir la inflamación y mejorar los síntomas de resequedad.	Pueden implicar riesgos que se relacionan con la inmunosupresión. Esto puede aumentar la susceptibilidad a infecciones y otras complicaciones, lo que requiere monitoreo cercano para garantizar un uso seguro en pacientes.
Dörner <i>et al.</i> <sup>62</sup>	Para el SSp, el tratamiento se centra en el manejo sintomático, como los sustitutos de saliva y lágrimas artificiales, los cuales ayudan al síntoma temporalmente de la resequedad, pero requieren aplicaciones frecuentes, más de lo que debería, al igual que los medicamentos como la pilocarpina y la cevimelina que estimulan la producción de saliva. Para casos graves, los corticosteroides y la hidroxiclороquina son útiles, aunque presentan riesgos de efectos secundarios y se envían mucho	Al proporcionar tantos tratamientos simultáneos, pueden presentar efectos secundarios que deben considerarse cuidadosamente. El ianalumab ha mostrado un perfil de seguridad aceptable en investigaciones preliminares, con efectos secundarios como reacciones en el sitio de inyección, infecciones y algún tipo de complicaciones que se

	<p>más a pacientes que tienen otras afecciones inmunológicas. Entre las terapias biológicas, el ianalumab que pertenece a la familia de los VAY736, siendo un anticuerpo monoclonal IgG1, demuestra reducir significativamente los síntomas y la fatiga en pacientes con manifestaciones severas al bloquear el receptor BAFF en las células B, más que otras terapias biológicas.</p>	<p>relacionan con la depleción de células B, muy similares a las que indican con el RTX. Sin embargo, es necesario continuar estudiando su seguridad a largo plazo para garantizar su uso, ya que hay muy poca información al respecto.</p>
Tasaki <i>et al.</i> <sup>63</sup>	<p>Tratamientos biológicos anti-CD20, como el rituximab y otra familia de los anticuerpos monoclonales como el belimumab, están dirigidos a regular la respuesta inmune en pacientes con SS. El RTX actúa atacando las células B y ha mostrado cierta eficacia en reducir la inflamación y los síntomas, aunque la respuesta varía entre pacientes. El belimumab, al bloquear el factor activador de células B (BAFF), ha sido útil en algunos ensayos clínicos, aunque con resultados mixtos donde no hay una conclusión real de su eficacia. Además, está el ianalumab, que ha mostrado ser prometedor, con mejoras en los índices de actividad como en los síntomas como la fatiga. Sin embargo, no existen aún tratamientos que modifiquen el curso natural de la enfermedad.</p>	<p>Al ser tratamientos inmunosupresores implican riesgos significativos, como infecciones, tanto en el RTX como el belimumab. En cuanto al ianalumab, demuestra un perfil de seguridad relativamente favorable en estudios iniciales, pero al igual que otros tratamientos, requiere monitoreo constante. Es fundamental equilibrar la eficacia terapéutica con la seguridad del paciente en el uso de estas terapias y tener una valoración de riesgo-beneficio para el paciente.</p>
Pontarini <i>et al.</i> <sup>64</sup>	<p>Los anticuerpos monoclonales dirigidos a CD20 (RTX) y los bloqueadores de ICOS, han mostrado eficacia en reducir la inflamación crónica y el riesgo de desarrollo de linfomas tipo MALT, ya que el RTX actúa eliminando las células B, lo que disminuye su activación y mitiga los síntomas asociados a la inflamación en las glándulas exocrinas. Esto tiene un impacto positivo en la progresión de la enfermedad y la prevención de linfomas.</p>	<p>Según los ensayos clínicos, los anticuerpos anti-CD20 y los bloqueadores de ICOS parecen ser seguros si se administran a pacientes seleccionados con base en características específicas, como la expresión de IL-21 y las células Tfh. A pesar de que las investigaciones señalan ser un tratamiento seguro debido a que es un medicamento que se utiliza, estos tratamientos se encuentran en fases de investigación y requieren monitoreo.</p>
Abbara <i>et al.</i> <sup>65</sup>	<p>Entre un tercio y dos tercios de los pacientes con SSp desarrollan</p>	<p>La afectación sistémica implica un desafío adicional en el</p>

	afectaciones sistémicas multiorgánicas. Este impacto sistémico se asocia con una mayor morbilidad, lo que resalta la necesidad de un tratamiento integral que no solo aborde los síntomas glandulares, sino también las complicaciones extraglandulares para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.	manejo terapéutico, ya que los tratamientos inmunosupresores y biológicos que se utilizan para estas complicaciones pueden aumentar el riesgo de efectos adversos como infecciones y toxicidades que se relacionan.
Huser <i>et al.</i> <sup>66</sup>	El diagnóstico del SSp se basa en una evaluación clínica integral que incluye pruebas de función lagrimal, análisis de sangre para identificar anticuerpos específicos (anti-Ro/SSA y anti-La/SSB), entre otras. Estas pruebas permiten justificar un tratamiento enfocado en aliviar los síntomas glandulares y prevenir complicaciones sistémicas, lo que resulta esencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes.	Las pruebas diagnósticas y los tratamientos sintomáticos, como lágrimas artificiales y terapias inmunosupresoras, son generalmente seguros, pero su uso puede estar asociado con efectos adversos leves (irritación local) o riesgos sistémicos en casos de tratamientos inmunomoduladores.
Chen <i>et al.</i> <sup>22</sup>	El RTX es un tratamiento biológico dirigido al anti-CD20 en las células B, lo que lleva a su destrucción mediante citotoxicidad, haciendo de manera colateral la disminución de células B en la sangre, el cual regula indirectamente las respuestas de las células T y reduce la inflamación y la autoinmunidad. El RTX demuestra ser eficaz para mejorar los síntomas y disminuir las complicaciones asociadas al SSp, haciéndolo una opción clave en casos graves de la enfermedad.	Es efectivo, pero puede asociarse con efectos secundarios que se relacionan con la inmunosupresión, como infecciones y reacciones autoinmunes. Por esto, se recomienda utilizar en personas con sintomatologías graves o avanzadas.
Fisher <i>et al.</i> <sup>67</sup>	Los ensayos clínicos indican que los pacientes con altos niveles de infiltración de células B en las glándulas salivales pueden responder mejor al tratamiento con RTX, lo que da un resultado positivo. Identificar estas estructuras con técnicas adicionales (CD21 y CD20) puede mejorar la evaluación del tratamiento, aunque su relación con el desarrollo de linfoma es incierta y aún faltan estudios para determinar bien su eficacia.	La seguridad del RTX depende del monitoreo cuidadoso para evitar efectos secundarios que se relacionan con la inmunosupresión.
Chu <i>et al.</i> <sup>73</sup>	Para el SSp, los tratamientos actuales se centran en el control de los síntomas	Los corticosteroides y el RTX, aunque son útiles, presentan

	<p>glandulares, como la sequedad y los corticosteroides han mostrado mejoras en estos síntomas, aunque su eficacia es limitada. Por esto, entran las terapias como el RTX, un anticuerpo monoclonal ampliamente estudiado, demuestra mejorar el flujo salival no estimulado en algunos pacientes, aunque sus efectos sobre la sequedad ocular son inconsistentes según los estudios realizados.</p>	<p>riesgos asociados, por lo que se debe utilizar de manera cuidadosa.</p>
<p>Moritz <i>et al.</i><sup>76</sup></p>	<p>Las terapias dirigidas a las células B han demostrado ser efectivas en enfermedades autoinmunes inflamatorias. Los anticuerpos anti-CD20, como RTX, ocrelizumab y ofatumumab, han mostrado eficacia para controlar la progresión de la EM, por lo que se espera un mismo resultado en el SS. Los inhibidores de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton son una nueva clase prometedora en el manejo de estas enfermedades.</p>	<p>Aunque estas terapias son prometedoras, presentan riesgos que se relacionan con la inmunosupresión, por lo que requieren monitoreo cuidadoso. Los inhibidores de BTK aún están en investigación, por lo que su perfil de seguridad a largo plazo no está completamente establecido.</p>
<p>Carvajal <i>et al.</i><sup>79</sup></p>	<p>Las manifestaciones neurológicas del SSp afectan principalmente al sistema nervioso periférico, lo que causa como consecuencia neuropatías. El tratamiento para casos graves incluye glucocorticoides y ciclofosfamida, con resultados limitados en la recuperación completa, por lo que en algunos casos el RTX se ha utilizado como opción adicional, sin embargo, falta más investigación.</p>	<p>El tratamiento con glucocorticoides y ciclofosfamida en manifestaciones graves del SNC puede tener efectos secundarios significativos, como inmunosupresión y toxicidad sistémica. Sin embargo, el RTX también indica tener efectos secundarios de inmunosupresión.</p>
<p>Alani <i>et al.</i><sup>80</sup></p>	<p>El SS se presenta con frecuencia como una comorbilidad en pacientes que presentan otra enfermedad, lo que afecta negativamente su calidad de vida, no obstante, los síntomas son los mismos, ya que se asocian con inflamación y daño en las glándulas exocrinas. Se resalta la necesidad de criterios diagnósticos consensuados para tener un diagnóstico asertivo, especialmente en pacientes con enfermedades autoinmunes asociadas, para brindar un tratamiento eficaz, distinto a los convencionales.</p>	<p>A pesar de la prevalencia del SS en mujeres, los datos actuales son limitados dificultando la comprensión de su impacto a largo plazo. La falta de estudios de la enfermedad hace que no haya muchos estudios que validen un tratamiento seguro para el paciente.</p>

Yayla <i>et al.</i> <sup>81</sup>	En pacientes con SSp temprana tiene una mayor frecuencia de afectación cutánea y renal, por lo que los tratamientos de hidroxicloroquina, corticosteroides, pilocarpina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, mofetilo de micofenolato y rituximab, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en uso o efectividad entre pacientes con inicio temprano y tardío.	Los tratamientos que se utilizan en pacientes con SSp de inicio temprano presentaron perfiles de seguridad mejores. No obstante, al no comprobar la efectividad, las estrategias terapéuticas actuales son aplicables con monitorización
Delaleu <i>et al.</i> <sup>83</sup>	La investigación propone un diagnóstico no invasivo para el SS. En cuanto al tratamiento, se destacan opciones como lágrimas y saliva artificial para combatir la sequedad, medicamentos inmunosupresores para reducir inflamación y terapias biológicas como rituximab y abatacept. Estas terapias biológicas están diseñadas para manejar manifestaciones severas y mejorar los síntomas.	Los tratamientos biológicos como rituximab y abatacept presentan riesgos asociados con la inmunosupresión.
Enrique <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Los medicamentos biológicos como rituximab y abatacept han mostrado mejoras leves en algunos síntomas del SSp, pero su eficacia en el alivio de la xerostomía es incierta y requiere más estudios.	Las terapias biológicas presentan riesgos que se relacionan con la inmunosupresión. Los secretagogos, aunque generalmente seguros, pueden causar efectos secundarios leves, como molestias gastrointestinales o sudoración excesiva.
Ramos-Casals <i>et al.</i> <sup>68</sup>	Las recomendaciones de tratamiento del SSp según EULAR se dividen en enfoques locales y sistémicos, usando en primera línea sustitutos de saliva y lágrimas, ya luego en casos resistentes se consideran colirios inmunosupresores o dosis bajas de glucocorticoides. En casos graves o resistentes, terapias dirigidas a células B como RTX pueden ser efectivas, especialmente en manifestaciones graves como linfomas asociados.	Los tratamientos tópicos para la sequedad son generalmente seguros, aunque los colirios inmunosupresores requieren monitoreo en casos resistentes. Las terapias sistémicas, como glucocorticoides e inmunosupresores, presentan riesgos y el rituximab, aunque es útil en casos graves, no está aprobado en todos los países y tiene riesgo a inmunosupresión.
Baer <i>et al.</i> <sup>71</sup>	Los ensayos TEARS y TRACTISS evaluaron la eficacia de RTX en pacientes	RTX presenta un perfil de seguridad similar al observado

	con SSp. Si bien el tratamiento mostró cierto efecto en la reducción de biomarcadores y parámetros de inflamación glandular, estos cambios no se tradujeron en beneficios clínicos claros para los pacientes, por lo que la información es limitada.	en otros estudios sobre terapias biológicas, con riesgos que se relacionan con la inmunosupresión.
Castellvi <i>et al.</i> <sup>72</sup>	El ianalumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra el factor activador de células B (BAFF), lo que proporciona un doble mecanismo de acción específico para el SSp. Su diseño lo posiciona como una alternativa prometedora para manejar la enfermedad al atacar directamente la activación anormal de las células B, más que los Anti-CD20.	Como en otros tratamientos dirigidos a las células B, puede haber riesgos de inmunosupresión, infecciones y reacciones autoinmunes.
Marinho <i>et al.</i> <sup>74</sup>	El RTX se utiliza principalmente en casos graves de SS con manifestaciones sistémicas y es recomendable usar dicho tratamiento como primera línea con pacientes con factores de riesgo. En casos refractarios, el tratamiento secuencial con belimumab ha mostrado beneficios en mejorar la actividad de la enfermedad y reducir la necesidad de corticosteroides. No obstante, a la vez, no es efectivo para tratar síntomas glandulares aislados, como piel seca.	Rituximab y belimumab, aunque efectivos en casos graves y refractarios, presentan riesgos.
Nocturne <sup>77</sup>	Los avances en la comprensión de la patogénesis del SSp permitieron desarrollar terapias biológicas como RTX y belimumab, las cuales han mostrado cierto potencial en ensayos clínicos, pero son inconclusos, ya que unos indican que tiene importancia como tratamiento y otros no ven mejorías notorias en el paciente, por lo que se sugiere mucho más estudios.	Aunque prometedoras, las terapias dirigidas a células B presentan riesgos autoinmunes. De igual forma, se recomienda mejorar el diseño de los ensayos clínicos para establecer con mayor claridad el perfil de seguridad y la eficacia.
Devauchelle-Pensec <i>et al.</i> <sup>82</sup>	En un ensayo clínico aleatorio, el uso de rituximab mostró una mejora significativa en la fatiga, pero la eficacia disminuyó con el tiempo, por lo que no se recomienda a largo plazo y no tuvo un impacto en la mejora de la enfermedad.	Rituximab, aunque generalmente seguro, puede asociarse con riesgos de inmunosupresión y el uso prolongado no se recomienda debido a la falta de eficacia

		sostenida y los posibles riesgos acumulativos.
Cornec <i>et al.</i> <sup>84</sup>	En ensayos clínicos sobre la eficacia de RTX en el SSp, utilizando un criterio de valoración compuesto (ISRS30), no se encontraron diferencias significativas entre rituximab y placebo en la proporción de pacientes, por lo que su eficacia no es concluyente.	Rituximab presenta un perfil de seguridad similar al observado en otros estudios, con riesgos asociados a la inmunosupresión, teniendo un impacto limitado, ya que faltan estudios adicionales para identificar pacientes que puedan beneficiarse de esta terapia.
Mariette <i>et al.</i> <sup>69</sup>	RTX ha mostrado resultados prometedores en estudios pequeños, con mejoras en manifestaciones sistémicas, pero en ensayos clínicos más amplios no se encontraron diferencias valiosas en comparación con el placebo en la reducción de síntomas.	Rituximab presenta riesgos asociados con la inmunosupresión.
Carubbi <i>et al.</i> <sup>70</sup>	Rituximab mostró resultados prometedores en pacientes con SSp, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad y con manifestaciones extraglandulares. En estudios clínicos, rituximab fue más eficaz que las terapias convencionales (FAME) para reducir la actividad de la enfermedad (ESSDAI), mejorar los síntomas de sequedad, dolor y fatiga, así como la función glandular.	Rituximab es generalmente seguro, pero su uso puede estar asociado con riesgos que se relacionan con la inmunosupresión, como infecciones y reacciones adversas.
Bowman <i>et al.</i> <sup>18</sup>	El tratamiento con anti-CD20, mostró resultados mixtos en estudios clínicos como TRACTISS y TEARS. Aunque algunos pacientes experimentaron una leve mejora en el flujo salival, no se observaron mejoras características en los síntomas básicos en comparación con el placebo. Rituximab parece ser más eficaz en subgrupos con enfermedad sistémica activa, pero la evidencia general es insuficiente para recomendar su uso.	Rituximab tiene un perfil de seguridad favorable, con efectos secundarios leves y manejables.
Souza <i>et al.</i> <sup>17</sup>	El RTX tiene una evidencia sobre su eficacia en el tratamiento del SSp y es limitada, ya que los ensayos aleatorizados no han demostrado resultados concluyentes en términos de mejora	Rituximab es generalmente seguro, aunque las reacciones negativas más frecuentes incluyen escalofríos, erupciones, problemas respiratorios,

	<p>clínica significativa. A pesar de su potencial, su uso en SSp no está respaldado por datos robustos para recomendarlo ampliamente.</p>	<p>trastornos gastrointestinales y musculoesqueléticos, pero no hubo diferencias significativas en las tasas de infección entre los grupos RTX y placebo.</p>
<p>Letaief <i>et al.</i><sup>75</sup></p>	<p>Los estudios abiertos y controlados señalan que el RTX mostró una eficacia limitada y nada importante en la reducción de la fatiga, la sequedad bucal u ocular, en comparación con el placebo. Un metaanálisis indicó, de igual forma, la falta de diferencias después de 24 semanas de tratamiento. Otros biológicos, como belimumab, que combate el BAFF, mostraron efectos positivos en síntomas sistémicos y gravedad de la fatiga en estudios abiertos, pero estos resultados necesitan validación con otras investigaciones.</p>	<p>Rituximab y belimumab tienen perfiles de seguridad aceptables, pero como con otros fármacos biológicos, los riesgos asociados incluyen inmunosupresión y potenciales infecciones.</p>
<p>Luo<sup>78</sup></p>	<p>En el SSp el uso de los anti-CD20 como el RTX ha mostrado eficacia en la reducción de los síntomas de sequedad ocular y oral, características propias del SSp. Además, en pacientes con afectación renal, se observó mejoría en los marcadores renales y una reducción en la inflamación glandular, lo que da una base sobre la eficacia en el control de manifestaciones extraglandulares.</p>	<p>Los anti-CD20, como rituximab, presentan riesgos de infecciones y reacciones adversas al medicamento.</p>

## **CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el siguiente apartado se muestran las principales conclusiones y recomendaciones luego de realizar el análisis bibliográfico; estas se presentan divididas por categoría de análisis. Con base en un análisis exhaustivo de la literatura sobre la efectividad y la seguridad de la terapia con anticuerpos anti-CD20 en el síndrome de Sjögren primario, se presentan a continuación cuatro conclusiones y recomendaciones, divididas según los tipos de análisis propuestos en los documentos:

## **5.1 Conclusiones**

### **5.1.1 Categoría 1: tratamiento del síndrome de Sjögren primario**

El uso de anticuerpos anti-CD20, como el rituximab, en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario demuestra ser una opción terapéutica prometedora para abordar, tanto las manifestaciones glandulares como las extraglandulares de la enfermedad. Estos agentes actúan específicamente sobre los linfocitos B, reducen la actividad inflamatoria y modifican la respuesta autoinmune característica del síndrome<sup>68,59</sup>.

Aunque los resultados preliminares sugieren beneficios significativos en la mejoría de la sequedad ocular y oral, así como en la calidad de vida de los pacientes, la heterogeneidad en los resultados clínicos subraya la necesidad de realizar estudios adicionales para identificar los subgrupos de pacientes que se beneficiarían más de esta terapia<sup>60,82</sup>.

Por otra parte, la evidencia actual resalta la necesidad de continuar explorando el impacto del tratamiento con anticuerpos anti-CD20 en diferentes manifestaciones clínicas del síndrome de Sjögren primario, subrayando la importancia de un monitoreo continuo y de evaluaciones rigurosas para comprender mejor su alcance terapéutico<sup>22,63,64,67</sup>.

Finalmente, la incorporación de rituximab en los protocolos de manejo debe considerar un enfoque multidisciplinario combinándolo con otras estrategias terapéuticas y de soporte para maximizar los beneficios clínicos<sup>68,69</sup>.

### **5.1.2 Categoría 2: eficacia del tratamiento**

El tratamiento del síndrome de Sjögren primario debe ser individualizado, considerando las diversas manifestaciones clínicas y las necesidades específicas de los

pacientes. Las terapias dirigidas a células B, como el rituximab, han mostrado potencial en ciertos casos graves, pero su eficacia general aún debe demostrarse<sup>62,72</sup>.

Los estudios realizados con rituximab, como los ensayos TEARS y TRACTISS, han revelado que, aunque este medicamento reduce los biomarcadores inflamatorios, los beneficios clínicos no son significativos, lo que indica que su uso debe ser limitado y sujeto a más investigaciones<sup>71,82</sup>.

Las terapias emergentes, como el uso de ianalumab y el inhibidor de BAFF, ofrecen perspectivas prometedoras en la mejora de los síntomas. Sin embargo, aún se requiere investigación adicional para validar su eficacia y determinar su impacto en la calidad de vida de los pacientes<sup>72,77</sup>.

Los hallazgos actuales destacan la necesidad de diseñar ensayos clínicos más robustos y criterios de valoración compuestos que permitan evaluar de manera integral la eficacia de los tratamientos biológicos en el síndrome de Sjögren primario, abordando, tanto los síntomas específicos como la calidad de vida general<sup>84,82</sup>.

### **5.1.3 Categoría 3: seguridad del tratamiento**

El tratamiento con rituximab, un anticuerpo anti-CD20, demuestra ser generalmente seguro en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario. Sin embargo, se ha reportado que los pacientes pueden experimentar efectos secundarios que se relacionan con la inmunosupresión, como infecciones y reacciones autoinmunes. Estos riesgos requieren un seguimiento cuidadoso, en especial en pacientes con manifestaciones sistémicas graves<sup>17,62</sup>.

Aunque rituximab ha mostrado cierto grado de eficacia en la mejora de los síntomas del síndrome de Sjögren primario, los estudios reportan varios efectos adversos, como reacciones en el sitio de inyección, infecciones y trastornos musculoesqueléticos. A pesar de estos efectos secundarios, el tratamiento sigue considerándose seguro bajo un monitoreo adecuado y se sugiere que los beneficios pueden superar los riesgos en pacientes con síntomas sistémicos graves<sup>17,67</sup>.

Los anticuerpos anti-CD20, como el rituximab y el belimumab, presentan un perfil de seguridad generalmente aceptable. Sin embargo, los efectos adversos, incluidas las infecciones y la supresión del sistema inmune, son preocupantes. Estos tratamientos deben

administrarse con precaución, asegurando que los pacientes se seleccionen de forma adecuada y que se les brinde un seguimiento continuo para prevenir complicaciones graves a largo plazo<sup>64,69</sup>.

Los tratamientos con anticuerpos anti-CD20 en el síndrome de Sjögren primario, a pesar de su eficacia en algunos pacientes, no están exentos de riesgos, ya que se identificaron efectos adversos como diarrea, dolor abdominal, infecciones urinarias y problemas respiratorios. La vigilancia continua es esencial para identificar y gestionar estos efectos secundarios. Además, los estudios sugieren que se requiere más investigación para determinar el perfil de seguridad a largo plazo y los riesgos asociados con estos tratamientos<sup>75,18</sup>.

## **5.2 Recomendaciones**

### **5.2.1 Categoría 1: tratamiento del síndrome de Sjögren primario**

Se recomienda priorizar investigaciones orientadas a evaluar la efectividad a largo plazo y el perfil de los anticuerpos anti-CD20 en pacientes con síndrome de Sjögren primario, con énfasis en los efectos sobre las manifestaciones sistémicas y las complicaciones asociadas.

Es importante avanzar en la identificación de biomarcadores que permitan predecir la respuesta al tratamiento con rituximab, lo que facilita una selección más precisa de los pacientes y optimiza los resultados terapéuticos.

Asimismo, se recomienda integrar el uso de anticuerpos anti-CD20 en un modelo de atención integral que incluya, tanto el manejo de los síntomas específicos como estrategias psicosociales que aborden la calidad de vida de los pacientes.

Por último, es necesario promover ensayos clínicos controlados con un mayor rigor metodológico que proporcionen evidencia sólida sobre los resultados comparativos de rituximab frente a otras opciones terapéuticas disponibles, asegurando la implementación de prácticas con base en evidencia.

### **5.2.2 Categoría 2: eficacia del tratamiento**

Se recomienda que la gestión del síndrome de Sjögren primario adopte un enfoque personalizado que considere, tanto las manifestaciones clínicas como las necesidades individuales de los pacientes. Este enfoque es esencial para optimizar la calidad de vida de los afectados, particularmente en el uso de anticuerpos anti-CD20, como el rituximab, en casos más complejos. La individualización de los tratamientos permite maximizar los beneficios clínicos y minimizar los riesgos de efectos adversos, tal como se ha evidenciado en diversos estudios.

Es importante continuar investigando estrategias terapéuticas dirigidas a las células B, debido a su papel central en la patogénesis del síndrome de Sjögren primario. Aunque el rituximab e ianalumab han mostrado resultados prometedores, su eficacia en la mejora de los síntomas clínicos es limitada. Por esto, se sugiere priorizar investigaciones adicionales que perfeccionen los tratamientos existentes y ofrezcan opciones más efectivas para los pacientes.

El uso de rituximab debe limitarse a aquellos casos en los que las manifestaciones sistémicas graves no respondan a tratamientos convencionales. Aunque ha mostrado beneficios en la reducción de la fatiga y de los biomarcadores inflamatorios en fases iniciales, no se han observado mejoras significativas en síntomas como la sequedad o en la actividad sistémica a largo plazo. Por lo tanto, se recomienda que su uso se haga bajo estricta supervisión médica, con una duración controlada y con evaluaciones periódicas de eficacia y seguridad.

Las terapias emergentes, como el uso secuencial de belimumab tras el rituximab, representan una opción prometedora para los pacientes refractarios. Es fundamental que estas estrategias sean respaldadas por ensayos clínicos con diseños más sólidos que validen su eficacia. Además, se recomienda realizar un seguimiento constante del impacto de estos tratamientos en la calidad de vida de los pacientes, garantizando su sostenibilidad y efectividad a largo plazo.

### **5.2.3 Categoría 3: seguridad del tratamiento**

La seguridad de los tratamientos para el síndrome de Sjögren primario debe ser una prioridad, especialmente al utilizar terapias biológicas como el rituximab. A pesar de que

estos tratamientos han mostrado resultados prometedores en la mejora de los síntomas sistémicos, los efectos secundarios que se relacionan con la inmunosupresión, como infecciones y reacciones adversas, requieren un monitoreo riguroso. Por ende, es fundamental realizar un seguimiento regular de los pacientes para detectar posibles efectos adversos de manera temprana y ajustar el tratamiento según sea necesario para garantizar la seguridad del paciente a largo plazo.

La selección adecuada de los pacientes para tratamientos con rituximab y belimumab es fundamental para minimizar los riesgos asociados con la inmunosupresión. Con base en la expresión de biomarcadores específicos, como IL-21 y células Tfh, se puede determinar si un paciente es apto para estos tratamientos. Un enfoque personalizado permite optimizar los beneficios terapéuticos y reducir las posibles complicaciones, como infecciones graves o reacciones autoinmunes, que pueden surgir en pacientes no seleccionados de manera adecuada.

El tratamiento con rituximab debe considerarse principalmente para pacientes con manifestaciones sistémicas graves del síndrome de Sjögren primario que no responden a otros tratamientos convencionales. Aunque ha mostrado eficacia en la mejora de síntomas como la fatiga y los biomarcadores inflamatorios, su uso debe restringirse debido a los riesgos asociados con la inmunosupresión. A medida que surgen nuevos enfoques terapéuticos, es crucial considerar las posibles complicaciones y sopesar los beneficios frente a los riesgos, en especial en pacientes con comorbilidades o síntomas graves.

Las terapias emergentes, como el uso secuencial de belimumab después de rituximab, representan un campo prometedor para tratar a pacientes refractarios al tratamiento convencional. Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para evaluar su seguridad y eficacia a largo plazo. Los estudios deben centrarse en determinar la viabilidad de estos tratamientos en diferentes grupos de pacientes y monitorear de cerca los efectos adversos, como infecciones y reacciones autoinmunes, para garantizar que los beneficios superen los riesgos y mejoren la calidad de vida de los pacientes.

## **CAPÍTULO VI-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. NIAMS. Información de la salud sobre el síndrome de Sjögren [Internet]. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. 2021 [Consultado el 23 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.niams.nih.gov/es/informacion-de-salud/sindrome-de-sjogren/basics/symptoms-causes#:~:text=El%20s%C3%ADndrome%20de%20Sj%C3%B6gren%2C%20tambi%C3%A9n,los%20ojos%20y%20la%20boca>
2. Nevares A. Síndrome de Sjögren, The University of Vermont Medical Center. [Internet]. 2022 [Consultado el 23 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculo-esquel%C3%A9tico-y-conectivo/enfermedades-reum%C3%A1ticas-autoinmunitarias/s%C3%ADndrome-de-sj%C3%B6gren>
3. Mendoza Pérez F, Fresán Orozco MC, Pérez Ramos J, Salgado Aguayo A, Gómez Arroyo FE, Navarro González MC. Células B como blanco de terapias en síndrome de Sjögren. *Rev. Mex Cienc Farm* [Internet]. 2014 [Consultado 23 de Junio de 2024]; 45(4): 1-12. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400002&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400002&lng=es)
4. Reyes Jaraba CA, Pájaro Galvis NE, Vergara Serpa OV, Conquett Huertas JY, Echenique Torres OD, Cortina Gutiérrez A *et al.* Síndrome de Sjögren: epidemiología y manifestaciones clínicas. *Rev. Colom Reumatol* [Internet]. 2022 [Consultado el 23 de junio de 2024]; 29(4):310–24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-articulo-sindrome-sjogren-epidemiologia-manifestaciones-clinicas-S0121812321000244>
5. Andréu Sánchez JL, Fernández Castro M, del Campo Fontecha PD, Corominas H, Narváez García FJ, Gómez de Salazar JR *et al.* Recomendaciones SER sobre la utilización de fármacos biológicos en el síndrome de Sjögren primario. *Reumatol Clín* [Internet]. 2019 [Consultado el 23 de junio de 2024]; 15(6):315–26. Disponible en: [Recomendaciones SER sobre la utilización de fármacos biológicos en el síndrome de Sjögren primario | Reumatología Clínica](#)
6. Cajamarca J, Guavita D, Buitrago J, Gallego L, Cubides H, Arredondo AM *et al.* Síndrome de Sjögren y evaluación de la calidad de vida. *Rev. Colomb Reumatol*

- [Internet]. 2020 [Consulta el 23 de junio de 2024]; 27:140–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.06.011>
7. Rozo Ortiz EJ, Vargas Rodríguez LJ, Ruiz Muñoz JL, Medina Nieto SE, Morales Ríos G, Sandoval Laguado DV. Síndrome de Sjögren: una revisión de la literatura. *Médicas UIS* [Internet]. 2022 [Consultado el 23 de junio de 2024]; 35(3): 9-17. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-03192022000300009&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192022000300009&lng=en)
  8. Caja Costarricense del Seguro Social [Internet]. Lista Oficial de Medicamentos [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/flip/lom/#pag/294>
  9. Sistema Costarricense de Información Jurídica [Internet]. Búsqueda de Normativas [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=72232](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?nValor1=1&nValor2=72232)
  10. Méndez DP. Síndrome de Sjögren Primario [Internet]. 2016 [Consultado el 23 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc162zj.pdf>
  11. Andréu Sánchez JL, Fernández Castro M, del Campo Fontecha PD, Corominas H, Narváez García FJ, Gómez de Salazar JR *et al.* Recomendaciones SER sobre la utilización de fármacos biológicos en el síndrome de Sjögren primario. [Internet]. 2019 [Consultado el 23 de junio de 2024]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.10.014>
  12. Vademecum. Expertos destacan el papel del farmacéutico hospitalario en el abordaje de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas [Internet]. 2023 [Consultado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.vademecum.es/noticia-230713-expertos+destacan+el+papel+del+farmac+eacute+utico+hospitalario+en+el+abordaje+de+las+enfermedades+inflamatorias+inmunomediadas\\_18174](https://www.vademecum.es/noticia-230713-expertos+destacan+el+papel+del+farmac+eacute+utico+hospitalario+en+el+abordaje+de+las+enfermedades+inflamatorias+inmunomediadas_18174)
  13. León Céspedes C, Quesada Aguilar C, Fuentes Alfaro F, Hernández Valverde A. UCR. Vista de Síndrome de Sjögren primario y su asociación con desórdenes linfoproliferativos [Internet]. 2020 [Consultado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/38290/41284>

14. Mendoza Pérez F, Fresán Orozco MC, Pérez Ramos J, Salgado Aguayo A, Gómez Arroyo FE, Navarro González MC. Células B como blanco de terapias en síndrome de Sjögren. *Rev. Mex Cienc Farm* [Internet]. 2014 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 45(4): 1-12. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952014000400002&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400002&lng=es)
15. Aránzazu Ceballos AD, Escobar Restrepo J, Ramírez Pulgarí S, Síndrome de Sjögren, más que un ojo seco. *Archivos de Medicina Col* [Internet]. 2015 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2738/273843539017.pdf>
16. Benítez Falero Y, Solís Cartas U, Armas Hernández A, Armas Hernández Y. Asociación entre Síndrome de Sjögren y enfermedad tumoral: a propósito de un caso. [Internet]. 2016 [Consultado 25 de junio 2024]; 20(2): 219-227. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552016000200015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000200015&lng=es)
17. Souza FB, Porfirio GJ, Andriolo BN, Albuquerque JV, Trevisani VF. Rituximab effectiveness and safety for treating primary Sjögren's syndrome (pSS): Systematic review and meta-analysis. *Plos One* [Internet]. 2016 [Consultado el 23 de junio de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150749>
18. Bowman S, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C *et al.* Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2017 [Consultado el 23 de junio de 2024]. Disponible en: Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome (wiley.com)
19. Soriano E, Secco A, Catalán Pellet A. Consenso argentino de diagnóstico y tratamiento de Síndrome de Sjögren primario [Internet]. 2017 [Consultado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: [guia\\_sindromo\\_s\\_2017.pdf](#) (reumatologia.org.ar)
20. González Santos AR, Pérez Tucubal HA, Astrid A, Reyes Rivera C, Martínez Hernández UI. Aspectos Clínicos y Avances Diagnósticos y Terapéuticos Del Síndrome De Sjögren Primario [Internet]. 2020 [Consultado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: [030.pdf](#) (usac.edu.gt)

21. Nishanthi T, Kelly B, Claire J, Wan Fai Ng. New developments in Sjogren's syndrome [Internet]. 2021 [Consultado el 24 de junio de 2024]; 60(6):53-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab466>
22. Chen YH, Wang XY, Jin X, Yang Z, Xu J. Rituximab Therapy for Primary Sjögren's Syndrome. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 [Consultado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.731122>
23. Moragues Domínguez C. Actualización en el tratamiento y prevención del síndrome de Sjögren. Trabajo de Tesis [Internet]. 2022 [citado el 24 de junio de 2024]. Disponible en: Moragues Domínguez, Carlos.pdf (us.es)
24. Barboza A, Sinay V, Alonso R, Carnero Contentti E, Hryb J, Silva B, Tavolini D, Ysraelit MC, Correale J. Comorbilidades en la esclerosis múltiple y su influencia en la elección del tratamiento. *Rev. Neurol* [Internet]. 2024 [Consultado el 24 de junio de 2024]; 78(06):157-170. Disponible en: Neurología
25. Pizarro Méndez D. Síndrome de Sjögren Primario. *Rev. méd de Costa Rica y Centroamérica*. 2016 [Consultado el 25 de junio del 2024]; (619): 395 - 401. Disponible en: <rnc162zj.pdf> (medigraphic.com)
26. Anaya JM, Sarmiento Monroy JC, García Carrasco M. Síndrome de Sjögren. Segunda edición. Bogotá: Editorial Universidad del Rosario. [Internet]. 2017 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Juan-Manuel-Anaya/publication/323317680\\_Sindrome\\_de\\_Sjogren\\_Segunda\\_edicion/links/5a8d869f0f7e9b2fac81a226/Sindrome-de-Sjogren-Segunda-edicion.pdf#page=308](https://www.researchgate.net/profile/Juan-Manuel-Anaya/publication/323317680_Sindrome_de_Sjogren_Segunda_edicion/links/5a8d869f0f7e9b2fac81a226/Sindrome-de-Sjogren-Segunda-edicion.pdf#page=308)
27. Murube J, Henrik S. The Ocular Surface [Internet]. 2010 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70212-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70212-4)
28. Jonsson R, Henrik S. The syndrome and his legacy. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2021 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 80: 1108-1109. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/80/9/1108.citation-tools>
29. Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome: fatigue is an ever-present, fluctuating, and uncontrollable lack of energy. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2014 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 66(8):1227-32. doi: 10.1002/acr.22263 PMID: 24339344

30. Mathews PM, Ramulu PY, Swenor BS, Utine CA, Rubin GS, Akpek EK. Functional impairment of reading in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2017 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 101(4):481-486. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308237. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450145>
31. Brito Zerón P, Retamozo S, Ramos Casals M. Síndrome de Sjögren. *Med Clin* [Internet]. 2023 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 160(4):163–71. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/int23/12.pdf>
32. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina. Respuesta inmunitaria (EE. UU.). *Med Plus* [Internet]. 2022 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000821.htm#:~:text=El%20sistema%20inmunitario%20reconoce%20y,general%20no%20reacciona%20contra%20ellos>
33. Peter J. Introducción al sistema inmunitario [Internet]. 2024 (Consultado el 25 de junio de 2024). Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/biolog%C3%ADa-del-sistema-inmunitario/introducci%C3%B3n-al-sistema-inmunitario?ruleredirectid=753>
34. Instituto Nacional del Cáncer NCI [Internet]. Trastornos del Sistema Inmunitario. 2014 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/trastorno-del-sistema-inmunitario>
35. Lincoln D, Anchundia AB. Algunas apreciaciones sobre las enfermedades autoinmunes. *Rev. Cien Dom cienc* [internet]. 2016 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <file:///C:/Users/Usuario/OneDrive/Escritorio/Dialnet-AlgunasApreciacionesSobreLasEnfermedadesAutoinmune-5802936.pdf>
36. Diez Morrondo C, Lema Gontad JM, Álvarez Rivas N, Atanes Sandoval A, De Toro Santos FJ, Pinto Tasende JA *et al.* Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Sem Fund Es Reumatol* [Internet]. 2010 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 11(2):70–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2010.02.006>
37. Martínez Larrarte JP, Reyes Pineda Y. Síndrome de Sjögren. *Rev. cubana med* [Internet]. 2010 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 49(2): Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232010000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200006&lng=es)

38. Jonsson RH. The syndrome and his legacy. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2021 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 80:1108-1109. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/80/9/1108.citation-tools>
39. Antonio C. Caracterización del microbiota fecal en pacientes con Síndrome de Sjögren Primario y su relación con la permeabilidad intestinal e inflamación. [Tesis de Internet]. 2021 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [2022000002388 \(1\).pdf](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000002388(1).pdf)
40. Medicina ocular. Ojo Seco, Nortvision [Internet]. 2023 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://clnicanortvision.com/ojo-seco>
41. Síndrome de Sjögren [Internet]. *Medicina y Salud Pública*. 2021 [Consultado el 23 de junio de 2024]. Disponible en: <https://medicinaysaludpublica.com/noticias/reumatologia/sindrome-de-sjogren/8893>
42. Ponce A. Mejoras en el Diagnóstico del Síndrome de Sjögren [Internet]. *Clínica Reumatológica*. 2017 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.doctorponce.com/mejoras-en-el-diagnostico-del-sindrome-de-sjogren>
43. MedlinePlus en español. Examen de fluoresceína en el ojo [Internet]. 2023 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_imagepages/9330.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/9330.htm)
44. Biopsia de glándula salival [Internet]. 2023 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp\\_imagepages/9862.htm](https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/9862.htm)
45. Anticuerpos monoclonales para la leucemia linfocítica crónica [Internet]. *American Cancer Society*. 2023 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/leucemia-linfocitica-cronica/tratamiento/anticuerpos-monoclonales.html>
46. Saldarriaga T. Vista de Anticuerpos Monoclonales: Mecanismos de Acción. [Internet]. 2021 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://revistadiagnostico.fihu.org.pe/index.php/diagnostico/article/view/324/343>
47. Muñoz S, Brito Zerón P, Castellano JA, Berenguer J, Rosas M, Ramos C. Terapias Biológicas en el Síndrome de Sjögren Primario [Internet]. 2008 [Consultado el 25 de

- junio de 2024]. Disponible en: <https://svreumatologia.es/wp-content/uploads/2023/01/svr-libros-enfermedades-reumaticas-actualizacion-svr-2008-capitulo-09.pdf>
48. Roche. Rituximab SC. Información para el profesional [Internet]. 2021 [consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [https://assets.roche.com/f/173824/x/a27a8be7e5/prospecto\\_mabthera\\_sc\\_1400\\_prof.pdf](https://assets.roche.com/f/173824/x/a27a8be7e5/prospecto_mabthera_sc_1400_prof.pdf)
  49. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum [Internet]. 2015 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/rituximab>
  50. Hernández R, Mendoza C. Metodología de la investigación. [Internet] 2018 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [https://campusvirtual.icap.ac.cr/pluginfile.php/228073/mod\\_resource/content/1/Metodologi%CC%81a%20de%20la%20Investigacio%CC%81n.pdf](https://campusvirtual.icap.ac.cr/pluginfile.php/228073/mod_resource/content/1/Metodologi%CC%81a%20de%20la%20Investigacio%CC%81n.pdf)
  51. Hernández R, Fernández C, Baptista. Metodología de la investigación [Internet]. 2014. Disponible en: URL
  52. Marshall C, Rossman GB. Designing Qualitative Research. Thousand Oaks, CA, Estados Unidos de América: SAGE Publications [internet]. 2016 [Consultado el 25 de junio del 2024]. Disponible en: [https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=zncBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Marshall,+C.,+%26+Rossman,+G.+B.+\(2016\).+Designing+Qualitative+Research+\(6th+ed.\).+Thousand+Oaks,+CA:+Sage.&ots=Lhg2tF0taY&sig=mxLQw8RfG6U8PREcJWDYK16D2U0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=zncBQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Marshall,+C.,+%26+Rossman,+G.+B.+(2016).+Designing+Qualitative+Research+(6th+ed.).+Thousand+Oaks,+CA:+Sage.&ots=Lhg2tF0taY&sig=mxLQw8RfG6U8PREcJWDYK16D2U0#v=onepage&q&f=false)
  53. Merriam SB, Tisdell EJ. Qualitative Research: A guide to Design and implementation. John Wiley & Sons [internet]. 2015 [Consultado el 9 de julio del 2024]. Disponible en: [https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=JFN\\_BwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=Merriam,+S.+B.,+%26+Tisdell,+E.+J.+\(2016\).+Qualitative+Research:+A+Guide+to+Design+and+Implementation+\(4th+ed.\).+San+Francisco,+CA:+Jossey-Bass.&ots=wPYPPJ6G51&sig=9flYeMAHTuWF6IHtcawPUPMKeWY#v=onepage&q&f=false](https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=JFN_BwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=Merriam,+S.+B.,+%26+Tisdell,+E.+J.+(2016).+Qualitative+Research:+A+Guide+to+Design+and+Implementation+(4th+ed.).+San+Francisco,+CA:+Jossey-Bass.&ots=wPYPPJ6G51&sig=9flYeMAHTuWF6IHtcawPUPMKeWY#v=onepage&q&f=false)

54. Booth WC, Colomb GG, Williams JM. The Craft of research, third edition. Chicago, IL, Estados Unidos de América: University of Chicago Press. [internet] 2009 [Consultado el 25 de junio del 2024]. Disponible en: [https://books.google.co.cr/books?id=Y31pUtkwb2oC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.co.cr/books?id=Y31pUtkwb2oC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
55. Robles F. Diseño metodológico: estructura, cómo hacerlo, ejemplo. Lifeder. [Internet]. 2020 [Citado el 23 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.lifeder.com/disenio-metodologico-investigacion>
56. Cauas D. Definición de las variables, enfoque y tipo de investigación. Bogotá: biblioteca electrónica de la universidad Nacional de Colombia [Internet]. 2015 [Consultado el 25 de junio del 2024]. Disponible en: <https://gc.scalahed.com/recursos/files/r161r/w24762w/Definiciondelasvariables,enfoqueytipodeinvestigacion.pdf>
57. Garro J. Método de Revisión de Literatura para la Modalidad Tesis en TFG. Academia [Internet]. 2021 [Consultado el 25 de junio del 2024]. Disponible en: [https://www.academia.edu/82845607/Revisi%C3%B3n\\_sistem%C3%A1tica\\_de\\_literatura\\_una\\_gu%C3%ADa\\_para\\_Trabajos\\_Finales\\_de\\_Graduaci%C3%B3n](https://www.academia.edu/82845607/Revisi%C3%B3n_sistem%C3%A1tica_de_literatura_una_gu%C3%ADa_para_Trabajos_Finales_de_Graduaci%C3%B3n)
58. Whitemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs [Internet]. 2005 [Consultado el 25 de junio del 2024]; 52(5):546–553
59. Payet J, Belkhir R, Gottenberg JE *et al.* Síndrome de Sjögren primario ACPA positivo: ¿verdadero síndrome de Sjögren primario o asociado a artritis reumatoide [Internet]. 2015 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 1:66. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/1/1/e000066>
60. Chowdhury F, Tappuni A, Bombardieri M. Biological therapy in primary Sjögren's syndrome: Effect on salivary gland function and inflammation. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2021 [Consultado el 25 de junio de 2024]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.707104>
61. Bai W, Yang F, Xu H *et al.* A multi-center, open-label, randomized study to explore efficacy and safety of baricitinib in active primary Sjogren's syndrome patients. Trials [Internet]. 2023 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 24(112). <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07087-5>

62. Dörner T, Posch MG, Li Y, Petricoul O, Cabanski M, Milojevic JM *et al.* Treatment of primary Sjögren's syndrome with ivalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann Rheum Dis.* [Internet]. 2019 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 78(5):641-647. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826774>
63. Tasaki S, Suzuki K, Nishikawa A, Kassai Y, Takiguchi M, Kurisu R, *et al.* Multiomic disease signatures converge to cytotoxic CD8 T cells in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* [Internet]. 2017 [Consultado el 25 de junio de 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522454>
64. Pontarini E, Murray Brown WJ, Croia C, Lucchesi D, Conway J, Rivellese F *et al.* Unique expansion of IL-21+ Tfh and Tph cells under control of ICOS identifies Sjögren's syndrome with ectopic germinal centres and MALT lymphoma. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 79(12):1588-1599. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32963045/>
65. Abbara S, Seror R, Henry J *et al.* Anti-RNP positivity in primary Sjögren's syndrome is associated with a more active disease and a more frequent muscular and pulmonary involvement. *RMD Open* [Internet]. 2019 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 5(2). Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/content/5/2/e001033.citation-tools>
66. Hauser SL, Bar Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, *et al.* Asclepios I and Asclepios II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 383(6):546-557. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32757523>
67. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T *et al.* On behalf of the Sjögren's histopathology workshop group (appendix) from ESSENTIAL (EULAR Sjögren's syndrome study group) *et al.* Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2017 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 76:1161-1168. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/76/7/1161>
68. Ramos Casals M, Brito Zerón P, Bombardieri S, On behalf of the EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group, *et al.* EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic*

- Diseases [Internet]. 2020; [Consultado el 25 de junio de 2024]; 79:3-18. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/1/3.citation-tools>
69. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, Desmoulins F, Nocturne G, Ravaud P, De Vita S. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 [Consultado el 25 de junio de 2024];74(3):526-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347569>
70. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O *et al.* Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* [Internet] 2013; [Consultado el 25 de junio de 2024]; 15(5): 172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3979092>
71. Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW, Sumida T, Takeuchi T, Seror R, Foulks G, Nys M, Mukherjee S, Wong R, Ray N, Bootsma H. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2021 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 80(3):339-348. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168545/>
72. Barranco de Vita H, Schulze Koops RJ, Moots G, Junge J, Woznicki M, Sopala WL, *et al.* P044 - ianalumab (VAY736), un biológico con doble mecanismo de acción que combina la inhibición del receptor BAFF con la depleción de las células B, para el tratamiento del síndrome de SJÖGREN primario: resultados de un estudio internacional aleatorizado, controlado con placebo en 190 pacientes. Elsevier [Internet]. 2020 [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-congresos-xlvi-congreso-nacional-sociedad-espanola-111-sesion-posteres-6095-ianalumab-vay-un-biologico-con-72388>
73. Lucy Chu, Cui K, Pope JE. Meta-analysis of treatment for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2020 [Consultado el 25 de junio de 2024];72(7):1011–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23917>
74. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, *et al.* Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol* [Internet]. 2023;

- [Consultado el 25 de junio de 2024]. Disponible en: [https://run.unl.pt/bitstream/10362/154454/1/fimmu\\_14\\_1117699.pdf](https://run.unl.pt/bitstream/10362/154454/1/fimmu_14_1117699.pdf)
75. Letaief H, Lukas C, Barnetche T, Gaujoux Viala C, Combe B, Morel J. Eficacia y seguridad de los DMARD biológicos que modulan las células B en el síndrome de Sjögren primario: revisión sistemática y metaanálisis. *Columna vertebral ósea articular*. Pub Med [Internet]. 2018 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 85(1):15-22. Disponible en: Eficacia y seguridad de los DMARD biológicos moduladores de células B en el síndrome de Sjögren primario: revisión sistemática y metaanálisis - PubMed (nih.gov)
  76. Furman M, Meuth SG, Albrecht P, Dietrich M, Blum H, Mares J, *et al.* B cell targeted therapies in inflammatory autoimmune disease of the central nervous system. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [Consultado el 25 de junio de 2024];14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1129906>
  77. Nocturne G, Cornec D, Seror R, Mariette X. New biological therapies in Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 [Consultado el 25 de junio de 2024];29(6):783-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107513/>
  78. Luo J, Xu S, Lv Y, Huang X, Zhang H, Zhu X *et al.* Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Int Rheum Dis*. [Internet]. 2019 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 22:182-90, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13429>
  79. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X en nombre del grupo de Evaluación de los signos sistémicos y la evolución en el síndrome de Sjögren (ASSESS) *et al.* Epidemiología de las manifestaciones neurológicas en el síndrome de Sjögren: datos de la cohorte francesa ASSESSRMD [Internet]. 2016 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 2(1). Disponible en: Epidemiología de las manifestaciones neurológicas en el síndrome de Sjögren: datos de la cohorte francesa ASSESS | RMD Abierto (bmj.com)
  80. Alani H, Henty J, Thompson N, Jury E, Ciurtin CJ. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2018 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 47:141-54, <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2017.1324909>

81. Yayla ME, Karaman Z, Torgutalp M, *et al.* Early onset primary Sjögren syndrome, clinical and laboratory characteristics. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 39: 2689–2696. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05017-3>
82. Devauchelle Pensec V, Mariette X, Jousse Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X *et al.* Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 160(4):233-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24727841>
83. Delaleu N, Mydel P, Kwee I, Brun JG, Jonsson MV, Jonsson R. High fidelity between saliva proteomics and the biologic state of salivary glands defines biomarker signatures for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2015 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 67(4):1084-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25545990>
84. Cornec D, Devauchelle Pensec V, Mariette X, Jousse Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A *et al.* Development of the Sjögren's Syndrome Responder Index, a data-driven composite endpoint for assessing treatment efficacy. *Rheumatology* [Internet]. 2015 [Consultado el 25 de junio de 2024]; 54(9):1699-708. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25957440>

## **CAPÍTULO VII-ANEXOS**

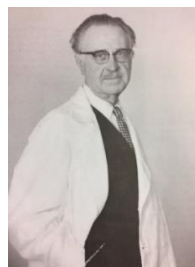
## **Anexo 1 Henrik Sjögren**

Henrik Sjögren nació en 1899 en Köping, Suecia, una pequeña ciudad situada en la región de Estocolmo y provenía de una familia compuesta por sus padres y dos hermanos, siendo Henrik el hermano del medio. Su apellido original era Johansson, sin embargo, en 1923, por alguna razón, decidieron que sus hijos llevaran primero el apellido de su madre, Sjögren<sup>27</sup>.

Henrik era un chico tranquilo, quien asistió a la escuela primaria en Köping y luego a la escuela secundaria en Västerås, donde logró graduarse en mayo de 1918, poco antes de que comenzara la Primera Guerra Mundial, en la cual debió realizar el servicio militar. En 1919 comenzó una pandemia global que causó la muerte de muchas personas, entre ellas su hermano mayor, quien estudiaba medicina en el Instituto Karolinska. Se dice que Henrik decidió incursionar en la profesión de medicina en honor de su hermano. Además, de ser un excelente estudiante, aprobando su Licenciatura en medicina en 1922<sup>27</sup>.

Tiempo después, Henrik se enamoró de María Hellgren, quien era hija de un oculista muy reconocido. Durante sus estudios de medicina, Henrik trabajó como transcriptor en patología y, a finales de 1925, se orientó hacia la rama de oftalmología, quizás influenciado por lo que había observado en el padre de su enamorada. De esta forma, se convirtió en cirujano asistente en la Clínica Oftalmológica del Hospital y, en 1927, logró graduarse de su especialidad. En ese mismo año, dio su primera conferencia científica pública en la Asociación Médica Sueca sobre los espasmos conjugados de los músculos oculares. A partir de ese momento, su trayectoria profesional fue en ascenso, hasta convertirse en el protagonista del nombre de la enfermedad denominada síndrome de Sjögren<sup>27</sup>.

**Figura 10: Foto del doctor Henrik Sjögren**



**Fuente: tomado de la referencia<sup>27</sup>.**

## Anexo 2 Tabla de nivel de evidencias de la revisión sistemática

Autor / revista / año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
J Payet <i>et al.</i> / Revista: RMD OPEN/Año: 2015	59	Síndrome de Sjögren primario ACPA positivo: ¿verdadero síndrome de Sjögren primario o asociado a artritis reumatoide?	Revisión sistemática	B	Se incluyeron en este estudio pacientes con ACPA positivo y negativo con pSS. En el momento de la inclusión en la cohorte, 16 pacientes con pSS eran ACPA positivos y 278 eran ACPA negativos.	Cohortes de pacientes con al menos 5 años de seguimiento. Se realizó un subanálisis en el subconjunto de pacientes para los que el diagnóstico de AR era seguro sobre la base de la aparición de erosiones óseas típicas de la AR durante el seguimiento.	En pacientes con síndrome de Sjögren se observó que un 43.8 % desarrollaron artritis reumatoide a medio plazo, con mayor incidencia de afectación pulmonar y artritis comparados con los negativos.
Farzana Chowdhury <i>et al.</i> / Revista: Frontiers in Immunology /Año: 2021	60	Biological Therapy in Primary Sjögren Syndrome: Effect on Salivary Gland Function and Inflammation	Revisión sistemática	B	Varias cohortes de ensayos clínicos.	Revisión de ensayos clínicos sobre terapias biológicas dirigidas a la hiperactividad de las células B.	Las terapias dirigidas a las células B, incluido el rituximab, muestran resultados prometedores en la mejora de la función de las glándulas salivales y la reducción de la inflamación.

Yang <i>et al.</i> / Revista: BMC /Año: 2024	61	Un estudio multicéntrico, abierto y aleatorio para explorar la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes con síndrome de Sjögren primario activo	Ensayo controlado aleatoriamente	A	100 pacientes con síndrome de Sjögren primario activo Hidroxicloroquina sola.	Comparación de baricitinib + hidroxicloroquina con hidroxicloroquina sola.	Baricitinib en combinación con hidroxicloroquina mejoró significativamente la actividad de la enfermedad en comparación con la hidroxicloroquina sola.
Thomas Dörner <i>et al.</i> /Revista Pub med /Año: 2019	62	Tratamiento del síndrome de Sjögren primario con ianalumab (VAY736) dirigido a las células B mediante el bloqueo del receptor BAFF junto con una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mejorada	Ensayo controlado aleatorio	A	834 pacientes con lupus eritematoso sistémico de moderado a grave	Dos ensayos de fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo	Los ensayos no cumplieron con el criterio de valoración principal de eficacia. En general, epratuzumab fue bien tolerado. Los análisis de subgrupos sugirieron un posible beneficio en ciertos subconjuntos de pacientes, pero los hallazgos generales no respaldaron el uso de epratuzumab, para otras enfermedades inmunes

Tasaki Shinya <i>et al.</i> /Revista Pub med /Año: 2017	63	Las firmas de enfermedades multiómicas convergen hacia las células T CD8 citotóxicas en el síndrome de Sjögren primario	Revisión sistemática	B	Pacientes con SS	Se realizó un estudio multiómico para dilucidar los mecanismos moleculares cruciales de la patología primaria del síndrome de Sjögren (SS).	Identificó firmas genéticas profundamente asociadas con la patología SS y mostró la participación de células T CD8 citotóxicas. Las relaciones integradoras a través de múltiples capas facilitarían la comprensión de SS en el sistema.
Elena Pontarini /Revista Pub med /Año: 2020	64	La expansión única de células IL-21+ Tfh y Tph bajo el control de ICOS identifica el síndrome de Sjögren con centros germinales ectópicos y linfoma MALT	Revisión sistemática, estudio observacional	B	Se recogieron biopsias de sangre y de SG labial después del consentimiento informado de pacientes con SS (n = 83) que cumplían los criterios revisados de 2002 del Grupo de Consenso Americano-Europeo	Se realizó análisis transcriptómico (microarray y PCR cuantitativa), inmunofenotipado de células T por FACS con detección de citocinas intracelulares, microscopía de inmunofluorescencia multicolor e hibridación <i>in situ</i> para caracterizar las células Tfh y Tph lesionales y circulantes.	En el síndrome de Sjögren, las células Tfh y Tph, junto con IL-21 y la vía ICOS, son prominentes en la patogénesis, destacando por su sobreexpresión y correlación con la enfermedad. El bloqueo de ICOS reduce la producción de IL-21 y citocinas inflamatorias, sugiriendo opciones terapéuticas

							potenciales para el SS.
Abbara <i>et al.</i> /Revista: RMD OPEN /Año: 2020	65	La positividad de anti-RNP en el síndrome de Sjögren primario se asocia con una enfermedad más activa y una afectación muscular y pulmonar más frecuente	Estudio de casos y controles	B	Total de la muestra = 467 pacientes, de estos 21 con anti-RNP positivo y 446 con anti-RNP negativo	Se seleccionó a pacientes que cumplían los criterios del ACR/EULAR 2016 para SSp y tenían anticuerpos anti-RNP, sin otras enfermedades y sin anticuerpos anti-dsDNA, recuperados de la base de datos del Centro Nacional de Referencia de Francia; se compararon con todos los demás pacientes con SSp con anticuerpos anti-Sm, anti-RNP y anti-dsDNA negativos	Pacientes con síndrome de Sjögren primario y anticuerpos anti-RNP positivos exhiben una enfermedad más activa, con inicio de síntomas más temprano, alta actividad según el índice EULAR y mayor incidencia de síntomas constitucionales, miositis y afectación pulmonar; comparado con pacientes sin estos anticuerpos.
Beatriz Busamia, Carla Gobbi, Eduardo Albiero/Revista: Reumatológica de Argentina /Año: 2019	19	Xerostomía-tratamiento	Revisión bibliográfica	D	Diferentes estudios donde los pacientes tienen SSp y toman algún tratamiento	Se evaluaron estudios de diferentes bases de datos como PudMed, Cochrane y LILACS, seleccionando los que abordaban los efectos de	Los inmunomoduladores y fármacos biológicos como rituximab y abatacept ofrecieron mejoras leves en algunos síntomas, pero requieren más

						tratamientos para la xerostomía en síndrome de Sjögren primario (SSp) y secundario.	estudios para confirmar su eficacia en la xerostomía de SSp. En conclusión, los secretagogos son las opciones más prometedoras para aliviar la sequedad bucal en estos pacientes.
Stephen L. Hauser <i>et al.</i> /Revista: Pub med/Año: 2020	66	Ofatumumab <i>versus</i> Teriflunomide in Multiple Sclerosis	Ensayo controlado aleatorio	B	En total, 946 pacientes se asignaron a recibir ofatumumab y 936 a recibir teriflunomida; la mediana de seguimiento fue de 16 años.	En dos ensayos de fase 3, doble ciego y doble simulación, se asignaron aleatoriamente a pacientes con esclerosis múltiple recidivante para recibir ofatumumab subcutáneo (20 mg cada 4 semanas después de dosis de carga de 20 mg en los días 1, 7 y 14) o teriflunomida oral (14 mg diarios) durante hasta 30 meses.	En pacientes con esclerosis múltiple, ofatumumab mostró tasas anuales de recaída más bajas en comparación con teriflunomida en dos ensayos clínicos, además de reducir el empeoramiento de la discapacidad a los 3 y 6 meses. Sin embargo, se observaron más reacciones que se relacionan con la inyección con ofatumumab que con teriflunomida.
Benjamín A. Fisher <i>et</i>	67	Estandarización de la	Consenso, por un subgrupo de	D	Encuesta a 50 expertos interesados	Se realizó un taller de 2 días para	39 expertos, principalmente

<p><i>al./Revista:</i> RMD OPEN/Año: 2017</p>		<p>histopatología de las glándulas salivales labiales en ensayos clínicos en el síndrome de Sjögren primario</p>	<p>expertos</p>		<p>que consistían en reumatólogos, histopatología y especialistas en medicina oral</p>	<p>desarrollar un consenso cuando fuera posible e identificar puntos en los que se necesitaban más debates/datos.</p>	<p>reumatólogos y especialistas en medicina oral, se lograron 16 puntos de acuerdo sobre la evaluación histopatológica de glándulas salivales, sin discrepancias entre especialidades. La experiencia en revisión histopatológica varió de moderada a extensa entre las personas participantes.</p>
<p>Manuel Ramos-Casals <i>et al./Revista:</i> RMD OPEN/Año: 2020</p>	<p>68</p>	<p>Recomendaciones de la EULAR para el tratamiento del síndrome de Sjögren con terapias tópicas y sistémicas</p>	<p>Opinión de expertos, Revisión sistemática</p>	<p>C</p>	<p>Especialistas en reumatología, medicina interna, salud oral, oftalmología, ginecología, dermatología y epidemiología, estadísticos, médicos generales, enfermeras y representantes de pacientes de 30 países de los 5 continentes.</p>	<p>Los especialistas debían formar parte de un comité directivo (SC) y un grupo de trabajo (TF), el cual por medio de una revisión sistemática y la opinión de los expertos participantes, se quería desarrollar un enfoque terapéutico racional para los pacientes con SS que fuera útil para</p>	<p>Las recomendaciones EULAR 2019 se basan en la evidencia que se recopiló en los últimos 16 años en el manejo de pacientes con SS primario desde 2002. Las recomendaciones sintetizan el pensamiento actual sobre el tratamiento del SS en un</p>

						los profesionales de salud.	conjunto de principios y recomendaciones generales para una mejor valoración.
Xavier Mariette <i>et al.</i> /Revista: PubMed/Año: 2015	69	Eficacia y seguridad de belimumab en el síndrome de Sjögren primario: resultados del estudio de fase II abierto BELISS	Ensayo abierto	A	30 pacientes incluidos, el punto final primario se logró en 18 (60 %).	Ensayo abierto prospectivo bicéntrico de 1 año si cumplían los criterios del grupo de consenso americano europeo, eran anti-SS A-positivos y tenían complicaciones sistémicas actuales o agrandamiento de la glándula salival o enfermedad temprana (<5 años) o biomarcadores de activación de células B. Recibieron belimumab, 10 mg/kg, en las semanas 0, 2 y 4 y luego cada 4 semanas hasta la semana 24.	Se observó una mejora significativa en el índice de actividad y en la evaluación de sequedad y fatiga en pacientes con síndrome de Sjögren tratados con belimumab, justificando ensayos controlados adicionales en esta población específica.
Francesco Carubbi <i>et al.</i> /Revista: PubMed/Año:	70	Eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab en el	Estudio de seguimiento prospectivo,	B	41 pacientes con síndrome de Sjögren temprano y enfermedad activa	Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico y de seguimiento. Todo	El tratamiento con RTX ocasionó una reducción rápida y marcada del

2014		síndrome de Sjögren primario temprano: un estudio de seguimiento prospectivo, multicéntrico	multicéntrico		(índice de actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren EULAR, ESSDAI $\geq 6$ ) se inscribieron en el estudio	el estudio se aprobó por el comité de ética local del coordinador del estudio (Comité de Ética de la Autoridad Sanitaria Local) y se realizó de acuerdo con las directrices de buenas prácticas clínicas.	ESSDAI y otros parámetros clínicos en comparación con DMARD, sin eventos adversos reportados en ambos grupos. Además, se observó que RTX puede mitigar los infiltrados glandulares y las estructuras linfoides en el síndrome de Sjögren primario, respaldando su eficacia y seguridad en esta condición.
Simon J Bowman <i>et al.</i> /Revista: PubMed/Año: 2013	18	Ensayo controlado aleatorio de rituximab y análisis de costoefectividad en el tratamiento de la fatiga y la sequedad bucal en el síndrome de Sjögren primario	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos	A	133 pacientes que se asignaron aleatoriamente para recibir placebo (n = 66) o rituximab (n = 67)	Se realiza un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, donde se reclutaron pacientes anti-Ro-positivos con SS primario, fatiga sintomática y sequedad oral en 25 clínicas de reumatología del Reino Unido desde agosto de 2011 hasta	Las tasas de respuesta al tratamiento primario fueron del 36.8 % para placebo y del 39.8 %.  La única mejora significativa observada fue en el flujo salival no estimulado. En resumen, los resultados sugieren que rituximab no es efectivo ni rentable

						enero de 2014. Los pacientes se aleatorizaron de forma central para recibir placebo intravenoso o rituximab IV en 2 ciclos en las semanas 0, 2, 24 y 26	en esta cohorte de pacientes.
Alan N. Baer <i>et al.</i> /Revista: PubMed /Año: 2020	71	Eficacia y seguridad de abatacept en el síndrome de Sjögren primario activo: resultados de un ensayo de fase III, aleatorizado y controlado con placebo	Ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	A	187 pacientes aleatorizados, 168 completaron el periodo doble ciego y 165 continuaron en el periodo abierto.	Los pacientes elegibles con SS <sub>p</sub> , de la ACR/Liga, el cual los pacientes con $\geq 5$ , antígeno A relacionado con SS/anticuerpo anti-Ro positivo, recibieron abatacept subcutáneo semanal o placebo durante 169 días seguido de una extensión abierta hasta el día 365.	No se observó ningún beneficio clínico de abatacept sobre el placebo en el día 169 con otros criterios de valoración clínicos. No se identificaron nuevas señales de seguridad.
Yi Chen <i>et al.</i> / Revista: Frontiers/ Año: 2021	22	Terapia con rituximab para el síndrome de Sjögren primario	Opinión de expertos por ensayos	D	Pacientes con síndrome de Sjögren primario	Revisión de los ensayos clínicos	La RTX es valiosa para subgrupos específicos de pacientes con SS <sub>p</sub> y sirve como un régimen general para el SS <sub>p</sub> , sin embargo, hace falta

							más de su conocimiento o de su investigación.
Francine Bertolis <i>et al.</i> / Revista: PLOS one/ Año: 2016	17	Efectividad y seguridad de rituximab para Tratamiento del síndrome de Sjögren primario (SSp): revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis	A	El número total de participantes fue 276 (145 RTX, 131 placebo).	Revisión sistemática de la literatura en el Departamento de Estudios con base en la evidencia	El tratamiento con un solo ciclo de RTX en pacientes con SSp presenta un efecto discreto para mejorar la función de la glándula lagrimal y se indica que no se observaron diferencias en la evaluación después de 24 semanas respecto a la fatiga, mejora de la calidad de vida y actividad de la enfermedad.
Castellvi Barranco <i>et al.</i> /Revista: Elsevier/ Año: 2020	72	P044-ianalumab (Vay736), un biológico con doble mecanismo de acción que combina la inhibición del receptor Baff con la depleción de las células B, para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario:	Estudio internacional, aleatorizado, controlado	A	190 pacientes con pSS se aleatorizaron	Pacientes con pSS se aleatorizaron 1:1:1:1 para recibir mensualmente dosis de placebo (PBO) o una de las tres dosis de VAY736; 5 mg, 50 mg, 300 mg. La premedicación para la primera dosis fue metilprednisolona 250 mg IV.	Se alcanzó el objetivo principal (ESSDAI), lo que demuestra una dosis-respuesta estadísticamente significativa para ianalumab con importante mejora clínica con la dosis más alta sobre el placebo. El perfil preliminar de

		resultados de un estudio internacional aleatorizado, controlado con placebo en 190 pacientes					seguridad fue bueno
Lucy L Chu, <i>et al.</i> / Revista: <i>American collage of Rheumatology</i> / Año: 2020	73	Metaanálisis del tratamiento del síndrome de Sjögren primario	Metaanálisis	A	32 ensayos que evaluaron 19 medicamentos diferentes	Se buscaron cinco bases de datos electrónicas (Medline, Embase, Central, ClinicalTrials.gov y la plataforma internacional de registro de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud) para incluir RCT para el tratamiento del SS4.	La reducción de la inflamación potencialmente mejora la función de las glándulas salivales. Ningún medicamento inmunomodulador individual demostró un beneficio consistente en la xerostomía y la xeroftalmía.
Antonio Marinho <i>et al.</i> / Revista <i>Frontiers</i> /Año 2023	74	Terapia biológica en el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido y el síndrome de Sjögren: orientación basada en la evidencia y	Panel de expertos independientes	D	Todos los miembros de NEDAI en 2019 (n = 19) fueron invitados y participaron 17 expertos. Todos los expertos tienen una larga experiencia en la atención de pacientes con TSAID en hospitales	Revisión exhaustiva de la bibliografía y dos rondas de consenso	RTX se recomienda como segunda línea para SS refractario con complicaciones severas, esto muestra alta eficacia en estudios retrospectivos y multicéntricos. El tratamiento secuencial

		la práctica			universitarios y terciarios de Portugal.		belimumab-RTX también demuestra mejoras significativas en pacientes refractarios a RTX.
Letaief Hind <i>et al.</i> / Revista Pubchem/ Año 2018	75	Eficacia y seguridad de los DMARD biológicos moduladores de células B en el síndrome de Sjögren primario: revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis	A	Se identificaron 18 artículos (Olaleye <i>et al.</i> , 2020 de rituximab, 3 de belimumab, 1 de epratuzumab y 1 de baminercept) para una evaluación detallada. Se incluyeron 4 ensayos controlados aleatorios de tratamiento con rituximab vs. placebo con 300 pacientes para el análisis cuantitativo.	Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando bases de datos como Medline, EMBASE y Cochrane.	Esta revisión muestra que el rituximab no es efectivo en el SSP con los diseños y resultados propuestos en los ensayos. Se necesitan ensayos aleatorios controlados para demostrar la eficacia de belimumab y epratuzumab en esta indicación. El ensayo controlado aleatorio que evaluó baminercept no logró alcanzar su objetivo primario.
Moritz J. Furman <i>et al.</i> / Revista: Frontiers/ Año: 2023	76	Terapias dirigidas a células B en enfermedades autoinmunes inflamatorias del sistema nervioso	Revisión sistemática	D	Artículos de revisión y de investigación original	Revisión sistemática del desarrollo de las células B, su participación en la patología de la EM	Con el anticuerpo que agota el CD20 ocrelizumab y el modulador del receptor de esfingosina

		central				y estudios clínicos clave.	siponimod, se dispone por primera vez de medicamentos para la EM crónica primaria y secundaria.
Gaetane Nocturno <i>et al.</i> / Revista Pubchem/ Año 2015	77	Nuevas terapias biológicas en el síndrome de Sjögren	Revisión sistemática	D	Artículos	Revisión de nuevas herramientas disponibles en la investigación clínica en el campo del SSp, la evidencia actual con respecto a las terapias dirigidas a las células B y una descripción general de los medicamentos prometedores en desarrollo.	Como se analiza, es probable que el rituximab y el belimumab sean agentes terapéuticos potentes y ayuden a mejorar a los pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos. La combinación de estos dos fármacos puede ser otra estrategia terapéutica.
Jing Luo <i>et al.</i> / Revista Internacional Journal of Rheumatic Diseases/Año 2018	78	Características clínicas y posibles factores relevantes de la afectación renal en el síndrome de Sjögren primario	Estudio transversal	B	En un estudio transversal se incluyó a 434 pacientes con SSp del Departamento de Reumatología del primer hospital afiliado de la Universidad Médica	Se comparó a los pacientes con afectación renal con sus controles pareados por edad y sexo (SSp sin afectación renal). Se analizaron sistemáticamente las características	Además del patrón de LSGB, la positividad anti-SSA/ Ro52, los niveles reducidos de C3, la hipoalbuminemia y la anemia también indican una asociación

					de Wenzhou de 2013 a 2017	demográficas, clínicas, histológicas, nefríticas e inmunológicas de la afectación renal en el SSp. Los posibles factores son relacionados con la afectación renal y se identificaron mediante análisis de regresión logística multivariante	significativa con la afectación renal en el SSp. Por lo tanto, se requiere una vigilancia temprana par a los pacientes con estas manifestaciones clínicas
Guillermo Carvajal Alegría <i>et al.</i> / Revista: RMD open/ Año: 2016	79	Epidemiología de las manifestaciones neurológicas en el síndrome de Sjögren: datos de la cohorte francesa ASSESS	Cohorte	B	395 pacientes que cumplen los criterios del Grupo de Consenso Americano-Europeo para la SSp	Se compararon los datos demográficos y clínicos entre los grupos de pacientes con y sin manifestaciones neurológicas y entre los grupos de pacientes con manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP), manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y ninguna manifestación neurológica.	Las prevalencias de las manifestaciones neurológicas periféricas y centrales en el SSPp son de alrededor del 15 % y el 5 %, respectivamente. Las manifestaciones neurológicas se asocian con una mayor actividad de la pSS. Las nuevas manifestaciones neurológicas son más frecuentes en pacientes con afectación neurológica previa.

<p>H Alani <i>et al.</i>/ Revista: Escandinava de Reumatología/ Año: 2017</p>	<p>80</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis de la epidemiología de la poliautoinmunidad en el síndrome de Sjögren (síndrome de Sjögren secundario) centrándose en las enfermedades reumáticas autoinmunes</p>	<p>Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis</p>	<p>D</p>	<p>1639 citas, de las cuales 42 cumplieron con los criterios de inclusión.</p>	<p>Búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y Embase hasta marzo de 2016 para identificar todos los datos publicados sobre tasas de prevalencia, perfil demográfico, manifestaciones clínicas, características de laboratorio y causas de muerte asociadas con SS. Las tasas de prevalencia de SS se resumieron con IC del 95 %</p>	<p>Las tasas de prevalencia de SS varían ampliamente en distintas poblaciones. Ambos metaanálisis realizados en las poblaciones con AR y LES se caracterizaron por un alto grado de heterogeneidad del estudio. Los resultados de este metaanálisis destacan la necesidad de estudios poblacionales de mejor calidad</p>
<p>Müçteba Enes Yayla <i>et al.</i>/ Revista: clínica Rheumatology/ Año 2020</p>	<p>81</p>	<p>Síndrome de Sjögren primario de inicio precoz, características clínicas y de laboratorio</p>	<p>Estudio observacional retrospectivo</p>	<p>B</p>	<p>Total de la muestra = 352 pacientes con SSp</p>	<p>Estudio retrospectivo de los datos de los pacientes a los cuales subdividieron en dos grupos: edad de inicio 35 años o menos (inicio temprano) y edad de inicio mayor de 35 años. Se compararon las características</p>	<p>Se observó que el fenotipo clínico de los pacientes con SSp de inicio temprano puede ser diferente del de aquellos con inicio tardío. La observación más frecuente de factores de mal pronóstico en edades de inicio</p>

						clínicas, de laboratorio y serológicas de los dos grupos, $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.	temprano, especialmente, muestra la necesidad de monitorear a estos pacientes con mayor regularidad.
Valérie Devauchelle-Pensec <i>et al.</i> / Revista Pubchem/ Año 2014	82	Tratamiento del síndrome de Sjögren primario con rituximab: ensayo aleatorizado	Ensayo aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos	A	120 pacientes con puntuaciones de 50 mm o más en al menos 2 de 4 escalas analógicas visuales (EVA) y (SSP) sistémico o biológicamente activo de aparición reciente (<10 años).	El personal del estudio (excepto las personas farmacéuticas), las personas investigadoras y los pacientes desconocían el grupo de tratamiento. Aleatorización (proporción 1:1) a rituximab (1 g en las semanas 0 y 2) o placebo.	Rituximab no alivió los síntomas ni la actividad de la enfermedad en pacientes con SSP en la semana 24, aunque alivió algunos síntomas en momentos anteriores.
Nicolás Delaleu <i>et al.</i> / Revista Pubchem/ Año: 2015	83	La alta fidelidad entre la proteómica de la saliva y el estado biológico de las glándulas salivales define las firmas de biomarcadores para el síndrome de Sjögren	Análisis de datos	C	Anticuerpos de captura de 187 plex, caracterizado por cambios significativos en 61 y 55 proteínas, respectivamente, el proteoma salival de los pacientes con SS apareció profundamente	Mediante un ensayo basado en anticuerpos se generaron perfiles de biomarcadores proteómicos salivales de pacientes con SS primario, pacientes con artritis reumatoide y	El panorama molecular relacionado con el SS transmitido por la saliva mostró una gran congruencia con las características histopatológicas encontradas en el SS y permite

		primario			alterado en comparación con el de los individuos sin SS	controles asintomáticos. Los análisis de función discriminante y los análisis de red con base en Gene Ontology permitieron realizar análisis de datos con un enfoque reduccionista y con un enfoque en la biología de sistemas.	avanzar en la comprensión de esta enfermedad a nivel molecular.
Divino Cornec <i>et al.</i> / Revista: Pubchem/ Año: 2015	84	Desarrollo del índice de respuesta al síndrome de Sjögren, un criterio de valoración compuesto basado en datos para evaluar la eficacia del tratamiento	Análisis <i>poshoc</i> del ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego TEARS.	A	Población con SS	Se validaron utilizando datos de otros dos ensayos controlados aleatorios en el síndrome de Stevens-Johnson, que evaluaron el rituximab (ensayo de un solo centro en los Países Bajos) y el infliximab, respectivamente.	Un conjunto básico de medidas de resultado que se utilizan en combinación sugiere que el rituximab puede ser eficaz e infliximab ineficaz en el síndrome de Sjögren-P. Los ISRS pueden resultar útiles como medida de resultado principal para futuros ensayos terapéuticos en el síndrome de Sjögren-P.