

### El síndrome de Sjögren: revisión de la literatura de avances logrados hasta la actualidad.

#### *Sjögren's syndrome: review of the literature of advances achieved to date.*

Britto Ebert Falcón-Guerrero<sup>1,a</sup>, Guido Sebastian Falcón-Pasapera<sup>2,b</sup>.

#### Filiación:

1 Asociación Peruana de Periodoncia y Oseointegración, APPO. Lima, Perú.

2 Facultad de Estomatología, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

a Doctor en estomatología.

b Cirujano dentista.

#### ORCID:

▪ Britto Falcón Guerrero: <https://orcid.org/0000-0002-9585-7052>

▪ Guido Falcón Pasapera: <https://orcid.org/0000-0003-3433-1599>

#### Correspondencia:

Britto Ebert Falcón Guerrero.

✉ [Artdent2000@hotmail.com](mailto:Artdent2000@hotmail.com)

#### Conflictos de Interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

#### Revisión de Pares:

Recibido: 11-02-2024

Aceptado: 16-05-2024

#### Citar como:

Falcón-Guerrero B, Falcón-Pasapera G. El síndrome de Sjögren: revisión de la literatura de avances logrados hasta la actualidad. Rev méd Trujillo.2024;19(2):066-72.

DOI: <https://doi.org/10.17268/rmt.2024.v19i2.6038>



©2024. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.

Este es un artículo de libre acceso, bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt>

QJS: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/>

#### RESUMEN

Este mal, denominada enfermedad de Sjögren, es autoinmune crónica caracterizada por la infiltración de células inflamatorias de las glándulas salivales y lagrimales, lo que resulta en atrofia de células epiteliales acinares, muerte celular y pérdida de la función exocrina; y las mujeres tienen nueve veces más probabilidades que los hombres de verse afectadas por esta afección, pudiendo obtenerse reacciones sistémicas, que involucran prácticamente cualquier sistema de órganos. La patogénesis es siempre difícil de lograr; pero el diagnóstico se basa en signos y síntomas clínicos característicos y autoanticuerpos. Esta preocupación es la que lleva a realizar una revisión de la literatura en revistas de *PLOS ONE*, *PUBMED* y *GOOGLE SCHOLAR*. El propósito de este artículo de revisión es resumir la literatura reciente sobre el síndrome de Sjögren, desde su patogénesis hasta las opciones de tratamiento actuales.

**Palabras Clave:** diagnóstico, etimología, glándulas salivales, patogénesis, síndrome de Sjögren, tratamiento. (Fuente: DeCS BIREME).

#### SUMMARY

This disease, called Sjögren's disease, is a chronic autoimmune disease characterized by the infiltration of inflammatory cells in the salivary and lacrimal glands, resulting in atrophy of acinar epithelial cells, cell death and loss of exocrine function; and women are nine times more likely than men to be affected by this condition, and systemic reactions can occur, involving practically any organ system. Pathogenesis is always difficult to achieve; but the diagnosis is based on characteristic clinical signs and symptoms and autoantibodies. This concern is what led us to carry out a review of the literature in *PLOS ONE*, *PUBMED* and *GOOGLE SCHOLAR* journals. The purpose of this review article is to summarize the recent literature on Sjögren's syndrome, from its pathogenesis to current treatment options.

**Key words:** diagnosis, etymology, salivary glands, pathogenesis, Sjogren's syndrome, treatment. (Source: MeSH).

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune caracterizada por sequedad ocular y oral resultante de la disfunción de las glándulas lagrimales y salivales. El SS afecta principalmente a mujeres de mediana edad, con una proporción promedio de mujeres a hombres de 9:1, con una incidencia de 6,92 por 100.000 personas/año, y una prevalencia de 60,82 por 100.000 personas [1].

Los síntomas más comunes y más tempranos son la sequedad oral y ocular. La boca seca dificulta hablar, saborear y mastigar correctamente, lo que afecta a la calidad de vida de estos pacientes [1,2]. Se clasifica como primario y secundario. En el primario no hay otra enfermedad autoinmune asociada, subdividiéndose en glandular y extraglandular. El secundario está dado por asociación con otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide y esclerosis sistémica. La prevalencia varía entre 0,01 a 4,8%; un amplio rango que se debe a diferencias geográficas, grupos de edad y en mayor proporción a diferencias en la aplicación de criterios diagnósticos [3,4].

Dicho lo anterior sobre el síndrome de Sjögren, es que se pretende hacer todo lo averiguado, hasta el año 2023.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura para identificar los artículos que relacionaban síndrome de Sjögren. La búsqueda de manuscritos se efectuó en los motores de búsqueda *PLOS ONE*, *PUBMED* y *GOOGLE SCHOLAR* con una antigüedad de 5 años y que tengan verdadero resalte para la salud general. La estrategia de búsqueda incluyó los términos más relevantes de SS. Se excluyeron los artículos que no cumplieron con estas condiciones. Esto permitió el estudio de 20 referencias bibliográficas, las cuales fueron citados en el presente manuscrito.

## MARCO TEÓRICO

### Síndrome de Sjögren:

Este es un síndrome crónico autoinmune del tejido conectivo. La tríada de síntomas clínicos incluye síntomas de Sicca, fatiga y dolor. Los pacientes también pueden mostrar manifestaciones orgánicas adicionales. Se desarrolla en mujeres de mediana edad, pero puede ocurrir a cualquier edad en toda la población. Su prevalencia se estima en alrededor del 3% en sujetos de 50 años o más, con una proporción de mujeres a hombres de 9:1. Se supone que el efecto de la dosis del cromosoma X está asociado con el alto riesgo en las mujeres. Es por la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas, que conduce a una disfunción glandular y un eventual daño tisular irreversible. Los pacientes con SS pueden experimentar complicaciones que incluyen atrofia de las papilas de la lengua, enfermedad periodontal, sensación de sabor anormal, úlceras orales y alteraciones en la voz o el gusto [4].

### Historia:

En 1892, Mikulicz fue el primer científico en informar sobre un paciente con síntomas de Sicca e hinchazón bilateral de las glándulas parótidas. Gougerot introdujo el término "síndrome Sicca" en 1925. Ocho años más tarde, Henrik Sjögren informó por primera vez sobre una enfermedad sistémica que llamó "queratoconjuntivitis seca". Describió esto como una combinación de ojos poco húmedos y boca asociada con la artritis reumatoide (AR). Un mayor riesgo de linfoma de células B no Hodgkin. A pesar de estos esfuerzos, el manejo del SS no ha avanzado mucho más allá del alivio de los síntomas de la disfunción glandular y el control de cualquier manifestación sistémica mediante el uso de agentes

inmunomoduladores tomados del arsenal terapéutico de otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES) [5].

### Etimología y patogénesis:

El SS a menudo se llama "epitelitis autoinmune" ya que las células epiteliales desempeñan un papel clave en esta enfermedad, como objetivos e iniciadores del proceso autoinmune. La etiología y la patogénesis no se comprenden completamente, pero se supone que un proceso multifactorial es la explicación más probable. La predisposición genética es un requisito previo (HLA-DRB1\*03: 01, DQA1\*05: 01, DQB1\*02: 01, cromosomas X), pero también se requieren modificaciones epigenéticas [6]. Existen enfermedades como lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica u otros males autoinmunes. Esto activa las cascadas de señalización de interferón tipo 1 y tipo 2 que estimulan la proliferación de células. Las infecciones virales, en particular, principalmente el virus de Epstein-Barr son candidatos sospechosos para inducir SS. Curiosamente, se informó una mayor incidencia de SS en comparación con años anteriores en Brasil durante la pandemia de COVID-19 [7]. La evidencia acumulada ha revelado que la prevalencia del coronavirus 2019, fue significativamente mayor en pacientes con esta enfermedad en comparación con la población general. Múltiples estudios han informado que se ha observado una prevalencia significativamente mayor de COVID-19 en pacientes con SS, se ha informado que la disfunción inmunitaria, así como el uso de terapias inmunosupresoras, predisponen a los pacientes con SS a infecciones bacterianas y virales graves [8].

Los pacientes con este síndrome, se preocupan por la eficacia y los posibles efectos secundarios de la vacunación contra la COVID-19, en particular el recrudecimiento de la enfermedad. Ciertos factores pueden contribuir a sus preocupaciones, como un desequilibrio del sistema inmunitario, manifestaciones orgánicas graves o, en algunos casos, el uso de fármacos inmunosupresores. La mayoría de los estudios anteriores investigaron la respuesta a la vacunación contra el COVID-19 en pacientes con diversas enfermedades reumáticas que tomaban medicamentos inmunosupresores [9]. Entonces, surge para la defensa del huésped del SARS-CoV-2, esta vía parece particularmente importante, como lo ilustra un estudio que muestra que cuatro hombres jóvenes con infección por COVID-19 potencialmente mortal, sin afecciones médicas preexistentes [10].

### Epidemiología:

Su prevalencia se estima en alrededor del 0,5 % y su incidencia en alrededor de 4/1000 personas por año. Tiene una edad inusual en el momento del diagnóstico de alrededor de 60 años. En los casos en que el SS se diagnostica en pacientes más jóvenes (menos de 35 años de edad), la presentación se asocia con frecuencia con fiebre, linfadenopatía y alta actividad de la enfermedad. Los síntomas de Sicca y la actividad sistémica (SSAS) varían según el origen étnico. Los afroamericanos muestran puntuaciones más altas de actividad de la enfermedad, seguidos por los pacientes europeos, asiáticos e hispanos. Además, SS se diagnostica con frecuencia a una edad más temprana en afroamericanos y africanos que en europeos [6,7]. En España, incluyendo tanto la forma primaria como la secundaria, es del 0,33%, con una relación mujer/hombre de 6:1 y una edad media (desviación estándar) de 57 ( $\pm 13,4$ ) años. Considerando solo el SS primario, la prevalencia estimada es de 0,25% o 1 persona de cada 400, lo que es comparable a estudios europeos de diseño similar [11].

El número de publicaciones presentó una tendencia general al alza en el campo de la SS de 2004 a 2021. Estados Unidos ocupó el primer lugar en número de publicaciones ( $n = 661$ ), seguido de China ( $n = 491$ ), Italia ( $n = 405$ ), Francia ( $n = 351$ ) y Japón ( $n = 292$ ) [12]. Con respecto a la asociación entre un linfoma, los investigadores están tratando de definir la patogénesis, los predictores y los resultados, con el fin de explorar la forma de prevenir, predecir y tratar el linfoma asociado a SS. Sin embargo, no se ha resumido sistemáticamente la extensión, el alcance y la naturaleza de las investigaciones disponibles en el campo del linfoma asociado a SS (Tabla 1) [13].

### Diagnóstico:

El SS se diagnostica en base a los síntomas subjetivos de Sicca del paciente si estos no pueden explicarse por otros diagnósticos diferenciales, después de excluir ciertas enfermedades y utilizando los criterios de clasificación.

#### ■ Criterios subjetivos para los síntomas de Sicca:

Los pacientes deben haber tenido síntomas de Sicca durante al menos tres meses antes de que se puedan aplicar los criterios de clasificación de SS. Las siguientes preguntas deben aclararse al hablar con el paciente: ● ¿Has tenido una sensación de ojos secos todos los días durante más de tres meses? ● ¿A menudo tiene la sensación de arena / arena en el ojo? ● ¿Usa lágrimas artificiales más de tres veces al día? ● ¿Ha tenido una sensación de boca seca todos los días durante más de tres meses? ● ¿Con frecuencia necesita beber algo para ayudarle a tragar alimentos secos? Si una de estas preguntas se responde afirmativamente, el paciente tiene síntomas subjetivos de Sicca [14].

#### ■ Fatiga.

La fatiga es uno de los síntomas más invalidantes en pacientes con SS. Se han propuesto medidas PRO específicas de la enfermedad para evaluar esta queja. Los cuestionarios más utilizados para medir la fatiga son la Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale (FACIT-FS), la Fatigue Severity Scale (FSS) y el Multidimensional Fatigue Inventory (MFI). Estos instrumentos incluyen preguntas específicas que investigan los diferentes componentes de la fatiga, como los aspectos somáticos y mentales. La forma más sencilla de medir la fatiga sigue siendo el EAV de 10 cm o una escala de calificación Likert de 0 a 10 de "sin fatiga" a "peor fatiga imaginable" [15].

#### ■ Enfermedad de Parkinson (EP).

El ojo seco o xeroftalmia se manifiesta por que la disfunción de la superficie ocular incluye sensaciones de cuerpo extraño, sensaciones de ardor, fatiga visual, fotofobia, visión borrosa y ojos rojos. Además, los síntomas se agravan por el esfuerzo visual prolongado (por ejemplo, lectura, tiempo frente a la pantalla) y por extremos ambientales (por ejemplo, baja humedad, frío extremo). Los síntomas menos frecuentes incluyen visión borrosa, lagrimeo excesivo y blefaroespasmio; generalmente es causado por la disminución de la producción de lágrimas o por la evaporación excesiva de la lágrima [14].

Los síntomas de la xerostomía, incluyen ardor, labios secos, alteración del gusto y una sensación de tener una cantidad inadecuada de saliva. También puede haber dificultad para hablar, tragar y usar dentaduras postizas. La necesidad de beber agua para tragar alimentos secos es un marcador importante de la reducción de la función salival. La halitosis, las fisuras dolorosas de la lengua, las úlceras mucosas y el dolor con la ingestión de alimentos picantes o ácidos pueden provenir del crecimiento excesivo de

cándida en la mucosa oral [14,16]. En la tabla inferior se mencionan todo lo diagnosticado [4]. (Tabla 2)

#### ■ Sequedad vaginal.

La sequedad vaginal, la dispareunia y el prurito vulvar son síntomas comunes entre las mujeres posmenopáusicas. Estos síntomas se relacionan con disminuciones relacionadas con la menopausia en los niveles de estrógeno y otros esteroides sexuales, pero también pueden tener otras causas. Estos síntomas incluyen sequedad genital, ardor, irritación, lubricación inadecuada, dispareunia, urgencia urinaria, disuria e infecciones recurrentes del tracto urinario. En las mujeres afectadas por SS, la sequedad vaginal puede ser grave y afectar la capacidad sexual y el placer. Hay poca información sobre la causa de esta sequedad. Una hipótesis es que el Skene y las glándulas relacionadas del introito vaginal se ven afectadas de la misma manera que las glándulas exocrinas que se encuentran en otros lugares [18].

### Tratamiento:

#### ■ Boca seca (xerostomía).

Los pacientes con función residual de las glándulas salivales con xerostomía moderada a grave necesitan que se les administren agonistas muscarínicos para estimular la salivación. Las opciones de tratamiento basadas en la evidencia son limitadas, se ha demostrado que la pilocarpina y la cevimeлина estimulan la salivación y mejoran los síntomas subjetivos [19].

Los tratamientos actuales incluyen hisopos orales, humectantes labiales, sustitutos tópicos de saliva, agonistas muscarínicos, uso programado de agua helada, electroestimulación y acupuntura. Aunque no pone en peligro la vida, la disfagia y el despertar del sueño debido a la sequedad oral son consecuencias debilitantes de la xerostomía [20].

Aunque la vía del interferón (IFN) tipo I es una citoquina proinflamatoria, se encontró que el tratamiento con IFN $\alpha$  en dosis bajas aumenta la transcripción de acuaporina-5 y la producción de proteínas en el tejido de la glándula parótida humana, lo que resulta en una mayor secreción de saliva y lágrimas. Sin embargo, se descubrieron múltiples efectos adversos, incluido un síndrome similar a la gripe, dolor torácico y artropatía, depresión del sistema nervioso central y mielosupresión. Alternativamente, una dosis semanal de 10-15 mg de metotrexato resultó en un aumento de la tasa de flujo salival [21].

Se aconseja como resultado, varios tejidos corporales pueden verse afectados por el sistema inmunológico del paciente, y los antiinflamatorios no esteroideos a menudo presentan cursos de recaída-remisión, y pueden ocurrir brotes críticos o manifestaciones graves, a veces potencialmente mortales. Además, a pesar de su eficacia y de su perfil a menudo seguro, la terapia biológica suele tener costes y limitaciones de acceso más costoso [22].

#### ■ Ojo seco.

Las terapias antiinflamatorias para SS-EOS incluyen MAME (medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) como iguratimod y metotrexato, corticosteroides tópicos (metilprednisolona al 1%), antibióticos (azitromicina, doxiciclina y minociclina) y agentes inmunosupresores (ciclosporina A y tacrolimus). La variedad de fármacos sistémicos y tópicos y la intrincada titulación de las dosis plantean un desafío para el desarrollo del tratamiento para el EOS. Se discuten los

mediadores en la conducción de la patología lagrimal y los últimos medicamentos que se están probando para el alivio de SS-EOS [23].

El Índice de Actividad de la Enfermedad del Síndrome de Sjögren (ESSDAI), que incluye 12 dominios que representan 12 sistemas de órganos (cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso periférico, sistema nervioso central, hematológico, glandular, constitucional, linfadenopático y biológico), y cada dominio se evalúa para diferentes niveles de actividad de la enfermedad. El SS puede provocar manifestaciones oculares graves, como disminución de la visión o incluso ceguera: conjuntivitis papilar o folicular, Uveítis, escleritis, neuritis óptica, vasculitis retiniana [24].

A futuro, se han considerado variedades de fármacos dirigidos a las células T en el tratamiento del EOS. El Abacept (NCT02067910, NCT04186871, NCT02915159) es un inhibidor selectivo de la coestimulación de células T que puede mejorar la secreción lagrimal en SS al involucrar CD28 y suprimir las células presentadoras de antígeno. Baminercept, una proteína de fusión IgG del receptor de linfocina  $\beta$ , inhibe la diferenciación y proliferación de células T y disminuye los niveles de CXCL13. Sin embargo, el ensayo de fase II no logró mejorar significativamente la patología glandular o extraglandular en SS. Se está probando la combinación de lizumab (un antagonista de anticuerpos del dominio anti-CD28) y BMS-986142 (un inhibidor de BTK altamente selectivo). Por último, aunque la hidroxiquina (HCQ) fue recomendada por la Liga Europea contra el Reumatismo (LECR) como un supresor eficaz de las células T efectoras, no mejoró el tiempo de ruptura de la película lagrimal y el índice de enfermedad de la superficie ocular en un ensayo reciente. También hay agentes biológicos emergentes dirigidos a las citoquinas Th1 / Th17 y las vías de producción de citoquinas (BAFF). La leflunomida y el anti-TNF, que mejoran los síntomas de sequedad en pacientes con artritis reumatoidea (AR), también se pueden considerar en pacientes con SS [25].

Hasta ahora, solo unos pocos estudios han abordado intervenciones de microbioma para modificar la gravedad de la enfermedad del SS. (Tabla 3) [1].

Una posible intervención es el trasplante de microbiota fecal, que se refiere a un método por el cual el microbiota intestinal del donante se transfiere al tracto digestivo del receptor, con el objetivo de restaurar el desequilibrio microbiano intestinal [26].

#### ▪ Sequedad vaginal y dispareunia.

Las mujeres con SS pueden sufrir de sequedad vulvovaginal, prurito vulvar y dispareunia, parcialmente similar a la de las mujeres posmenopáusicas [23]. Es así, que Al-Ezzi M et al [27], investigaron la vida sexual de las pacientes femeninas y como evaluaron la función sexual utilizando el Índice de Función Sexual Femenina; encontrando que no hubo una asociación significativa entre la sequedad vaginal auto informada y la sequedad oral o la función sexual.

En la actualidad, el uso del aceite de coco virgen, como tratamiento de venta libre para la sequedad vaginal y la dispareunia, en la población general ha aumentado en todo el mundo a pesar de la ausencia de estudios basados en la evidencia que respalden su eficacia; debido que incluyen, entre otros, el alivio de la xerostomía y la xerosis, el control de la dermatitis atópica, la protección del cabello y la cardiovascular, la prevención del Alzheimer, los atributos antimicrobianos y la mejora antiinflamatoria [28].

Como tendencia futura, se ha visto que la evaluación histopatológica de las biopsias de mucosa vaginal mostró inflamación subepitelial, con infiltraciones linfocíticas de células CD45+, CD3+ y B que ocurren con mayor frecuencia en pacientes con SS. Se ha postulado que esto es inducido por las vías CXCL10 y/o JAK-STAT mediadas por IFN [29].

#### ▪ Fatiga en el SS.

Los ensayos actuales a menudo descuidan el tratamiento de los síntomas extraglandulares como la fatiga, la depresión y la ansiedad. Aproximadamente el 70% de los pacientes con SS afirman fatiga persistente. Evidentemente, la fatiga tiene efectos significativos en la calidad de vida, lo que la convierte en uno de los temas clave en el manejo clínico del SS [30].

En la actualidad, no existen opciones de tratamiento farmacológico establecidas para la fatiga en el SS. Hasta ahora, el ejercicio y las técnicas de neuromodulación han mostrado efectos positivos sobre la fatiga en el SS, logrando mejorar la vida de los pacientes [31].

A futuro, a pesar de ser el síntoma más común en el SS, la inmunología detrás de la fatiga aún no se ha establecido. Actualmente, los factores involucrados en los mecanismos que causan fatiga en SS incluyen IL-1, IL-36 $\alpha$  y autoinmunidad humoral [30].

#### Perspectivas futuras:

El receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) tipo 1 (S1PR1) desempeña un papel importante en la migración de linfocitos al unirse a su ligando, S1P. Las altas concentraciones de S1P en los vasos sanguíneos y el sistema circulatorio linfático y las bajas concentraciones de S1P en el timo y los ganglios linfáticos forman un gradiente que facilita la migración de linfocitos de los órganos linfoides periféricos al sistema circulatorio a través de S1PR1. En un modelo de sialadenitis viral, la administración de cenerimod, un modulador oral S1PR1 potente y selectivo, también redujo las células infiltrantes de las glándulas salivales, destruyó las estructuras linfoides ectópicas, atenuó la inflamación de las glándulas salivales y preservó la función de los órganos. Estos moduladores del receptor S1P tienen potencial como agentes terapéuticos para el SS [32]. (Tabla 4)

## DISCUSIÓN

El SS es un síndrome raro, de difícil diagnóstico y tratamiento, pero muy frecuente en su incidencia; caracterizado por exocrinopatía que produce sequedad de boca y ojos, fatiga inexplicable y dolor difuso; siendo las mujeres las más predispuestas que los hombres.

Los primeros hallazgos de imágenes de SS son la inflamación de la glándula lagrimal causada por la inflamación activa, los pacientes con un curso más largo de la enfermedad pueden presentar atrofia glandular. La afectación renal también es una de las principales manifestaciones comunes de SS y puede superponerse con el síndrome de Sicca. Los pacientes pueden tener enfermedad extraglandular que afecta a múltiples órganos, incluidos los riñones; de los cuales, el 5% de los pacientes con SS pueden tener afectación renal. La enfermedad renal en el SSP presenta un desafío diagnóstico, ya que los síntomas clínicos suelen ser insidiosos y pueden preceder a los síntomas de la Sicca [33].

Los síntomas de la fatiga, xerostomía y xeroftalmia y sequedad vaginal, tienen su principal causa en las áreas del cuerpo que tienen glándulas inactivas o con un poco uso; logrando que los pacientes tengan una calidad de vida

significativamente reducida. Es por eso que a futuro se están probando cosas positivas para este mal.

En la actualidad, no existe un tratamiento efectivo para el SS, y se utilizan principalmente tratamientos alternativos y sintomáticos. Se requiere la consulta necesaria de síntomas, antecedentes pasados, examen físico y pruebas de laboratorio deben considerarse de manera integral.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la afectación de glándulas exocrinas como las glándulas salivales y lagrimales. En esta revisión, se proporciona una visión general del diagnóstico y el tratamiento del síndrome de Sjögren.

**Tabla 1.** Distribución de publicaciones en el campo del linfoma asociado a SS de diferentes instituciones.

Rango	Instituciones	Año	Centralidad	Recuento (%)
1	Univ Udine (Italia)	1999	0.05	29 (4.61)
2	Univ Atenas (Grecia)	1998	0.05	26 (4.13)
3	Univ Pisa (Italia)	1999	0.04	20 (3.18)
4	Univ Groningen (Países Bajos)	2011	0.02	18 (2.86)
5	Univ Perugia (Italia)	1997	0.03	16 (2.54)
6	Univ Aquila (Italia)	2014	0.02	15 (2.38)
7	Hosp Clin Barcelona (Italia)	2007	0.10	15 (2.38)
8	Universidad Nacional y Kapodistriaca de Atenas (Grecia)	2020	<0.01	15 (2.38)
9	Universidad de Lund (Suecia)	1999	0.06	14 (2.23)
10	Univ Barcelona (Italia)	1998	0.12	11 (1.75)

Fuente: Elaboración de los autores.

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de xerostomía y xeroftalmia.

	Xerostomía	Xeroftalmia
General	Edad, polinosis, neoplasia maligna	
Causas metabólicas	Diabetes mellitus	
	Deficiencia de vitaminas (B1, B2, B6, B12), anemia, hipercalcemia	Deficiencia de vitamina A
Influencias ambientales	Hipertiroidismo e hipotiroidismo, diálisis, insuficiencia renal crónica	hipoandrogenemia
	Radioterapia, quemaduras químicas y térmicas, cicatrices, abuso de nicotina/humo de cigarrillo	
Causas hereditarias	Amiloidosis hereditaria por gelsolina	Alacrimia congénita, disautonomía familiar
Causas neuropsiquiátricas	Trastorno de ansiedad, depresión, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer	
Enfermedades inflamatorias	Colangitis biliar primaria, amiloidosis, sarcoidosis, EICH, penfigoide de la mucosa, enfermedad asociada a IgG4	
	Liquen plano	Rosácea, blefaritis crónica
Infecciones	MH, VHC	
	Varicela, enfermedad de manos, pies y boca, estomatitis herpética	Tracoma, neuropatía post-zóster, adenovirus
Drogas	Antihistamínicos, anticolinérgicos, diuréticos, antidepresivos tricíclicos	
	Broncodilatadores, psicofármacos (ansiolíticos, neurolépticos), antihipertensivos, opiáceos, interferón-alfa, triptanos, supresores del apetito	Retinoides, medicamentos tópicos con conservantes

Fuente: Elaboración de los autores.

**Tabla 3.** Estudios en humanos utilizando intervenciones de microbioma.

Condiciones	Intervención	Resultados
Ojo seco mediado por el sistema inmunitario (DE)	FMT	Seguridad confirmada. Mejora parcial de la enfermedad observada
Ojo seco	Prebióticos y probióticos	Mejora el índice de enfermedad de la superficie ocular
SS	Probióticos	Reducción de la carga de <i>Candida</i> pero sin cambios significativos en comparación con placebo
SS	Probióticos	No se observaron efectos beneficiosos

Fuente: Elaboración de los autores.

**Tabla 4.** Ensayos clínicos en los que se investigaron los efectos de las terapias biológicas en el SS.

Característica del estudio			
Terapia	Tipo/Fase	Período de seguimiento (w)	Resultado
Rituximab	ECA. Etiqueta abierta. ECA/III	120	↓ Actividad ESSDAI, ↓ Infiltrado glandular, ↓ GC ectópica. Alivio de la fatiga. Depleción glandular leve de células B. Mejora en la puntuación ecográfica
Belimumab	Etiqueta abierta/II	28	Reducción de la hinchazón de la parótida, Leve ↓ de activación de células B. Mejora en la puntuación ESSDAI
Belimumab/Rituximab	ECA/II	68	Depleción de células B en glándulas salivales
Abatacept	Etiqueta abierta. Piloto de RCT. Etiqueta abierta. ECA/III	24	↓ inflamación glandular, ↑ producción de saliva. Inhibición de la formación local de células B de memoria. ↓ Células cTfh y niveles de expresión del marcador de activación ICOS en células T. Mejora de la actividad de ESSDAI y de la sequedad ocular.
Tocilizumab	ECA	44	Sin eficacia clínica significativa
Ianalumab (VAY736)	ECA/IIb	24	↓ Actividad ESSDAI
	ECA	24	Mejora en la puntuación de la ecografía de las glándulas salivales
LD-IL-2	ECA/II	12	Restablecer el equilibrio de los subconjuntos de células T y B

Fuente: Elaboración de los autores.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

[1] Freguia CF, Pascual DW, Fanger GR. Sjögren's Syndrome Treatments in the Microbiome Era. *Adv Geriatr Med Res.* 2023;5(2):e230004.

[2] López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Oral involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin.* 2015 Nov-Dec;11(6):387-94. English, Spanish.

[3] Ossa V GA. Síndrome de Sjögren en un adolescente. Caso Clínico [Sjögren syndrome. Report of one case]. *Rev Med Chil.* 2021 May;149(5):790-795. Spanish.

[4] André F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022 Jul;20(7):980-1002.

[5] Ogawa Y, Shimizu E, Tsubota K. Interferons and Dry Eye in Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 10;19(11):3548.

[6] Leverenz DL, St Clair EW. Recent advances in the search for a targeted immunomodulatory therapy for primary Sjögren's syndrome. *F1000Res.* 2019 Aug 29;8:F1000 Faculty Rev-1532.

[7] Ramos-Casals M, Maria A, Suárez-Almazor ME, Lambotte O, Fisher BA, Hernández-Molina G, et al. Sicca/Sjögren's syndrome triggered by PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors. Data from the International ImmunoCancer Registry (ICIR). *Clin Exp Rheumatol.* 2019 May-Jun;37 Suppl 118(3):114-122.

[8] Luo H, Zhou X. Bioinformatics analysis of potential common pathogenic mechanisms for COVID-19 infection and primary Sjögren's syndrome. *Front Immunol.* 2022 Jul 26; 13: 938837. doi: 10.3389/fimmu.2022.938837

[9] Verstappen GM, de Wolff L, Arends S, Heiermann HM, van Sleen Y, Visser A, et al. Immunogenicity and safety of COVID-19 vaccination in patients with primary Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2022 Apr; 8 (1): e002265. doi: 10.1136/mdopen-2022-002265

[10] van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 18; 324 (7): 663-673. doi: 10.1001/jama.2020.13719

[11] Boto de Los Bueis A, de la Fuente M, Montejano-Milner R, Del Hierro Zarzuelo A, Vecino E, Acera A. A Pilot Study of a Panel of Ocular Inflammation Biomarkers in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 Apr 1; 45 (4): 2881-2894. doi: 10.3390/cimb45040188

[12] Chen J, He Q, Jiang B, Song W, Wu Z, Yang J, et al. Research on primary Sjögren's syndrome in 2004-2021: a Web of Science-based cross-sectional bibliometric analysis. *Rheumatol Int.* 2022 Dec; 42 (12): 2221-2229. doi: 10.1007/s00296-022-05138-9

[13] Wu T, Li S, Chen J, Liao J, Huang Z, Yang J, et al. A bibliometric analysis of primary Sjögren's syndrome-associated lymphoma from

- 1991 to 2022. *Heliyon*. 2023 Oct 27; 9 (11): e21337. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21337
- [14] Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Horváth IF, Rasmussen A, Seror R, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2350-2359.
- [15] Del Papa N, Minniti A, Maglione W, Pignataro F, Caporali R, Vitali C. Instruments for Outcome Evaluation of Specific Domains in Primary Sjögren's Syndrome. *Biomolecules*. 2021 Jun 28;11(7):953.
- [16] Chivasso C, Sarrand J, Perret J, Delporte C, Soyfoo MS. The involvement of innate and adaptive immunity in the initiation and perpetuation of Sjogren's syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 11;22(2):658.
- [17] Depascale R, Del Frate G, Gasparotto M, Manfrè V, Gatto M, Iaccarino L, Quartuccio L, De Vita S, Doria A. Diagnosis and management of lung involvement in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Sep 30; 13: 1759720X211040696. doi: 10.1177/1759720X211040696
- [18] Yura Y, Hamada M. Outline of Salivary Gland Pathogenesis of Sjögren's Syndrome and Current Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 6;24(13):11179.
- [19] Berman N, Vivino F, Baker J, Dunham J, Pinto A. Risk factors for the development of caries in primary Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;128(2):117–22.
- [20] Zeng W, Zhou X, Yu S, Liu R, Quek CWN, Yu H, Tay RYK, Lin X, Feng Y. The Future of Targeted Treatment of Primary Sjögren's Syndrome: A Focus on Extra-Glandular Pathology. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 16;23(22):14135.
- [21] Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):3–18
- [22] Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med*. 2013 Apr 4; 11: 88. doi: 10.1186/1741-7015-11-88
- [23] Felten R, Scher F, Sibilia J, Gottenberg JE, Arnaud L. The pipeline of targeted therapies under clinical development for primary Sjogren's syndrome: a systematic review of trials. *Autoimmun Rev*. 2019;18(6):576–82.
- [24] Akpek EK, Bunya VY, Saldanha J. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea*. 2019 May; 38 (5): 658-661. doi: 10.1097/ICO.0000000000001865
- [25] van Nimwegen JF, van der Tuuk K, Liefers SC, Verstappen GM, Visser A, Wijnsma RF, Vissink A, Hollema H, Mourits MJE, Bootsma H, Kroese FGM. Vaginal dryness in primary Sjögren's syndrome: a histopathological case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59(10):2806-2815.
- [26] Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Trasplante de microbiota fecal: en perspectiva. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Marzo;9(2):229-39.
- [27] Al-Ezzi M, Tappuni AR, Khan KS. The impact of Sjögren's syndrome on the quality of sexual life of female patients in the UK: a controlled analysis. *Rheumatol Int*. 2022 Aug; 42 (8): 1423-1429. doi: 10.1007/s00296-021-04830-6
- [28] Alborno MA, Burke JF, Threlfall EK. Virgin Coconut Oil in Paste Form as Treatment for Dyspareunia and Vaginal Dryness in Patients With and Without Rheumatic Autoimmune Diseases: An Efficacy and Safety Assessment Pilot Study. *Cureus*. 2023 Jun 16; 15 (6): e40501. doi: 10.7759/cureus.40501
- [29] Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal disease in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):63–80.
- [30] Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A. Role of the innate immunity signaling pathway in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 17;22(6):3090.
- [31] Mæland E, Miyamoto ST, Hammenfors D, Valim V, Jonsson MV. Understanding Fatigue in Sjögren's Syndrome: Outcome Measures, Biomarkers and Possible Interventions. *Front Immunol*. 2021 Jun 25; 12: 703079. doi: 10.3389/fimmu.2021.703079
- [32] Gerossier E, Nayar S, Froidevaux S, Smith CG, Runser C, Iannizzotto V, et al. Cenerimod, a selective S1P1 receptor modulator, improves organ-specific disease outcomes in animal models of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2021 Nov 29;23(1):289.
- [33] Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar; 8 (1): 63-80. doi: 10.1007/s40744-020-00264-x