

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

CRITERIOS CLASIFICATORIOS AMERICANO-EUROPEOS DE 2002

(Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios, siendo obligatoria la inclusión de la biopsia salival o de los anticuerpos anti-Ro/La en los 4 criterios necesarios, probable 3 criterios):

Síntomas oculares: sensación de ojos secos > 3 meses, arenilla ocular recurrente, utilizar lágrimas artificiales más de tres veces al día.

Síntomas orales: sensación de boca seca > 3 meses, parotidomegalia recurrente, necesidad constante de beber líquidos.

Signos oculares: Schirmer inferior a 5 mm a los 5 minutos, Rosa de Bengala > 4 ptos.

Histopatología: glándula salivar menor grado 3-4 (clasificación de Chisholm y Mason).

Afectación de glándulas salivares: gammagrafía parotídea con déficit difuso de captación grados 3-4, sialografía con alteraciones ductales y acinares, flujo salival sin estimular de 1.5ml o menos en 15 minutos.

Autoanticuerpos: SSA, SSB, ANA, FR.

FACTORES PREDICTORES DEL DESARROLLO DE LINFOMA:

Clínicos: alteración del estado general, adenopatías, esplenomegalia, aumento parotidomegalia, fiebre.

Biológicos: Aparición de hipogammaglobulinemia o desaparición de hipergammaglobulinemia, negativización de autoanticuerpos o FR, crioglobulinemia, aparición de banda monoclonal, elevación de beta-2 microglobulina, presencia de crioglobulinemia, disminución de linfocitos CD4.

La parotidomegalia se identifica como el principal factor clínico pronóstico asociado al desarrollo de linfoma. **Disminución de linfocitos T CD4+**, descrito como el factor predictivo inmunológico más importante para el desarrollo de linfoproliferación en algunas series.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS O BIOLÓGICAS EN LAS QUE DEBE DE INVESTIGARSE UN SS ASOCIADO:

Clínicas: enfermedades autoinmunes, artritis, artromialgias, miositis, fibrosis pulmonar, vasculitis leucocitoclástica, lesiones cutáneas (púrpura, eritema anular), fenómeno de Raynaud, fiebre no filiada, infección por VHB-VHC, polineuropatía, tiroiditis, madre de recién nacido con bloqueo valvular congénito.

Alteraciones biológicas: elevación de VSG, hipergammaglobulinemia, anemia, leucopenia, crioglobulinemia, inmunología positiva (FR, ANA, Ro, La).

CAUSAS DE PAROTIDOMEGALIA:

Unilaterales:

infecciones, tumores, sialadenitis crónica, obstrucción conductos salivares.

Bilaterales:

Asimétricas: granulomatosis, MNI, influenza, CMV, parotiditis.

Simétrica: Cirrosis, DM, Hlipemias, malnutrición, hipersensibilidad a I, Pb o Cu, amiloidosis, pancreatitis crónica, acromegalia.

CAUSAS NO AUTOINMUNES DE HIPOSECRECIÓN SALIVAR:

Temporales: fármacos (sedantes, hipnóticos, narcóticos, fenotiacinas, atropina,

antiparkinsonianos, antihistamínicos, efedrina, adrenalina, anfetaminas), infecciones bacterianas y víricas, deshidratación, causas psicógenas (depresión).

Crónicas: fármacos, enfermedades sistémicas granulomatosas (sarcoidosis, TBC, lepra), amiloidosis, fibrosis quística, hemocromatosis, Gaucher, DM, hiperlipidemia, irradiación, traumatismo o cirugía de cabeza o cuello, ausencia o malformación glandular.

Otras causas: Stevens-Johnson, penfigoide, conjuntivitis crónica, hipovitaminosis A, alteración neurológica, blefaritis / meibonitis crónica, sinbléfaron, irregularidad corneal.

CAUSAS NO AUTOINMUNES DE SEQUEDAD OCULAR:

Sdr Stevens-Johnson, penfigoide, Conjuntivitis crónica, Toxicidad, Hipovitaminosis A, Ausencia congénita o malformación glandular, Traumatismo, Alteración neurológica, Blefaritis crónica, Sinbléfaron, Anestesia corneal, Irregularidad epitelial.

SÍNDROME DE SJÖGREN ASOCIADO A OTRAS ENFERMEDADES

1. SS asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas: Lupus eritematoso sistémico*, Artritis reumatoide*, Esclerosis sistémica*, Enfermedad mixta del tejido conectivo, Miopatías inflamatorias, Enfermedad de Still del adulto, Sarcoidosis,

2. SS asociado a enfermedades autoinmunes organoespecíficas: Tiroiditis autoinmune*, Cirrosis biliar primaria*, Hepatitis autoinmune, Diabetes mellitus, Pancreatitis autoinmune, Enfermedad celiaca, Enfermedad inflamatoria intestinal, Colangitis esclerosante, Miastenia grave.

3. SS asociado a infecciones víricas crónicas: VHC*, VIH, HTLV-I.

**Asociaciones superiores al 10% de pacientes.*

ENFERMEDADES SIMULADORAS DE SS (OTRAS CAUSAS DE INFILTRACIÓN DE LAS GLÁNDULAS EXOCRINAS):

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

SINTOMAS SUGERENTES DE SEQUEDAD ORAL

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

SINTOMAS SUGERENTES DE SEQUEDAD OCULAR

Sensación de tener arenilla o tierra, falta de lagrimeo, sensación de fatiga visual, parpadeo excesivo, presencia de "legañas", disminución leve de agudeza visual, hipersensibilidad a la luz, deslumbramiento superior al habitual, úlceras corneales, síntomas de intolerancia a las lentes de contacto.

SÍNTOMAS, SITUACIONES CLÍNICAS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS NO RELACIONADAS CON SEQUEDAD ANTE LOS QUE DEBE INVESTIGARSE LA PRESENCIA DE UN SS

Fiebre de origen no filiado, Parotidomegalia, Púrpura cutánea, Fenómeno de Raynaud, Neuropatía periférica, Fibrosis pulmonar, Madre de niño con bloqueo cardíaco congénito, Madre de niño con lupus neonatal, Elevación de VSG, Hiper gammaglobulinemia, Leucopenia, Neutropenia, Plaquetopenia, Banda monoclonal en sangre y/o orina, ANA o FR positivos en una paciente asintomática.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES

Biopsia de glándulas salivares menores que muestre una sialadenitis focal en el estudio histopatológico (grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason).

No existe consenso internacional sobre la obligatoriedad de realizar biopsia, recomendándose su realización en las siguientes situaciones:

Pacientes con alta sospecha clínica pero perfil inmunológico negativo o poco sugestivo.

Situaciones en las que el resultado de la biopsia sea necesario para apoyar el diagnóstico de SSp ante la necesidad de aplicar terapias sistémicas de alta complejidad.

Sospecha de enfermedades o procesos capaces de simular un SS.

SÍNTOMAS GENERALES:

ARTRALGIAS Y MIALGIAS: manifestación del aparato locomotor más frecuente.

FATIGA: más del 80% de pacientes con SSp, es uno de los síntomas que más afecta a la calidad de vida del paciente. Relacionada con hipotensión, disautonomía o con hipertensión pulmonar.

FIEBRE: Su persistencia siempre obliga a descartar procesos linfoproliferativos. La aparición de un síndrome febril sin causa aparente, especialmente en el caso de una febrícula persistente (37.5-38°C) sin otros síntomas acompañantes (escalofríos, sudoración, síndrome constitucional) y muy bien tolerada, puede observarse con relativa frecuencia, sobre todo en pacientes jóvenes con una gran expresión inmunológica. En estos pacientes puede representar incluso la manifestación inicial de la enfermedad (fiebre de origen desconocido).

CEFALEA: en torno 2/3 de los pacientes.

ALERGIA: hasta un 65% de pacientes presentan al menos algún tipo de manifestación alérgica, especialmente reacción alérgica a fármacos y dermatitis de contacto. Las manifestaciones alérgicas fueron más frecuentes en aquellos pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A.

FENÓMENO DE RAYNAUD:

Caract: Es una de las manifestaciones extraglandulares que con más frecuencia puede ser uno de los primeros signos sugestivos del SSp. El curso clínico en el paciente con SS primario suele ser más benigno que en la esclerodermia, produciendo raramente secuelas vasculares importantes. **ExpC:** se debe realizar capilaroscopia y determinación de anticuerpos anticentrómero, especialmente en los casos de mayor gravedad o con un perfil inmunológico consistente en ANA a títulos altos con Ro y La negativos. **DxD:** Esclerosis sistémica limitada.

ARTRITIS:

Caract: forma de presentación más frecuente como poliartritis simétrica no erosiva, en interfalángicas proximales y distales y las metacarpofalángicas. **ExpC:** Radiología simple de manos y pies y de las articulaciones afectas con el fin de buscar erosiones óseas. Según hallazgos y cuadro clínico, se ampliará estudio mediante determinación de anticuerpos anti-CCP y anti-dsDNA. **DxDf:** LES y AR.

AFECCIÓN CUTÁNEA:

Caract: PURPURA, ERITEMA ANULAR (forma policíclica y geográfica, de color rojo aclarándose en el centro, y su fotosensibilidad, presencia en todos los casos de anticuerpos anti-Ro/SS-A), LUPUS NEONATAL (madres con anticuerpos anti-Ro/SS-A QUE pueden transferir a sus hijos recién nacidos), ERITEMA NODOSO (paniculitis más frecuente del SS), LIQUEN PLANO (infrecuente). **DxD:** ERITEMA ANULAR (LES), ERITEMA NODOSO (fármacos y sarcoidosis, y menos frecuente tuberculosis, infección estreptocócica o enfermedad de Behçet), LIQUEN PLANO (VHC).

VASCULITIS:

- **Vasculitis cutánea.** **Caract:** púrpura palpable en las extremidades inferiores, típicamente de pequeño vaso, predominio de la vasculitis leucocitoclástica, asociada con otros datos de actividad

sistémica y analítica (crioglobulinemia). **ExpC:** crioglobulinas, en caso graves ANCA y biopsia cutánea o de músculo y nervio. **DxD:**

- **Vasculitis sistémica**, que puede clasificarse en tres tipos: - afección vasculítica sistémica crioglobulinémica (a vasculitis que causa una mayor mortalidad en el SSp). - vasculitis necrotizante tipo PAN, - Coexistencia de una vasculitis sistémica ANCA+ (casos anecdóticos).

AFECCIÓN PULMONAR:

Caract: NEUMOPATÍA INTERSTICIAL: la forma más frecuente es la neumonitis intersticial linfocítica (NIL). NEUMOPATÍA OBSTRUCTIVA. Posiblemente las bronquiectasias sean la afección pulmonar más frecuente. **ExpC:** radiología simple de tórax, funcionalismo respiratorio + DLCO, TACAR, y fibrobroncoscopia + BAL, biopsia pulmonar en casos de dudas en el TACAR. **DxD:** el diagnóstico en un paciente con SSp de una fibrosis pulmonar bibasal o de una hipertensión pulmonar obliga a descartar en especial una esclerosis sistémica limitada.

AFECCIÓN CARDÍACA:

Caract: Infrecuentes. PERICARDITIS, muy rara, aunque una ETT puede detectar derrame pericárdico moderado hasta en un 30% de casos, generalmente asintomático y sin repercusión hemodinámica. MIOCARDITIS. VALVULOPATÍA. (regurgitación mitral). BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO. Se asocia de forma invariable con la presencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B en el suero de las madres. Estos anticuerpos cruzan la barrera placentaria y producen una inflamación con posterior fibrosis del tejido de conducción fetal entre las semanas 16 y 25 de gestación. El bloqueo puede ser mortal o puede condicionar una bradicardia grave. Se estima que afecta a menos del 5% de los recién nacidos de madres Ro+, porcentaje que alcanza el 20% en el segundo embarazo. Un 70-90% de los niños que sobreviven acaban con implantación de marcapasos definitivo en la edad adulta. **DxD:** La escasa frecuencia de derrame pericárdico sintomático en el SS primario obliga a descartar la presencia de otras enfermedades autoinmunes (especialmente LES) o neoplásicas asociadas. En el caso de la miocarditis, es más frecuente en el SS asociado a LES o AR que no en el SS primario.

AFECCIÓN GASTROINTESTINAL:

Caract: DISFAGIA (frecuente, relacionada con la existencia de una xerostomía grave). GASTRITIS CRÓNICA (los pacientes con SSp presentan anticuerpos anti-célula parietal gástrica hasta en un 30%, aunque es excepcional la asociación con una anemia perniciosa). INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI (los pacientes con linfoma gástrico e infección por *H. pylori* pueden obtener una remisión erradicando la infección), ALTERACION INTESTINAL. **DxD:** DISFAGIA (esclerodermia, . acalasia o membranas esofágicas). GASTRITIS CRÓNICA (linfoma gástrico).

AFECCIÓN HEPÁTICA:

Caract: alteración en el perfil hepático asintomática. Principales causas de afección hepática en el paciente con SSp: infección crónica por VHC, cirrosis biliar primaria (CBP), esteatosis hepática. **ExpC:** serología VHC, anticuerpos antimitocondriales, ecografía abdominal, y excepcionalmente biopsia hepática. **DxD:** causas farmacológicas, infección VHB, hepatitis autoinmune tipo II, colangitis esclerosante, colangitis autoinmune, enfermedad celiaca.

AFECCIÓN PANCREÁTICA:

Caract: Es frecuente la existencia de alteraciones en las pruebas funcionales pancreáticas. La mayoría de las veces, los pacientes están asintomáticos. Se han descrito casos aislados de pancreatitis de repetición. **ExpC:** Enzimas pancreáticas, ecografía abdominal. **DxD:** Colelitiasis. Casos excepcionales de pancreatitis esclerosante (asociada a enfermedad de Mickulicz o síndrome de hiperIgG4).

AFECCIÓN RENAL:

Caract: ACIDOSIS TUBULAR RENAL/NEFRITIS INTERSTICIAL. Sospechar ante hipopotasemia, litiasis renal o nefrocalcinosis. Es la afectación renal más frecuente del SSp, habitualmente asintomática y provoca una acidosis tubular renal distal completa o incompleta. GLOMERULONEFRITIS. Sospechar ante alteración del sedimento, proteinuria mayor de 500 mg/24 horas y/o elevación de creatinina., crioglobulinemia. **DxD:** Debido a su infrecuencia, la glomerulonefritis en el paciente con SSp obliga a descartar la existencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas (principalmente LES, más raramente vasculitis renal ANCA+).

AFECCIÓN UROLÓGICA:

Caract: La cistitis intersticial es una de las manifestaciones probablemente más infradiagnosticadas en el SSp. La cistitis intersticial es un trastorno vesical crónico y grave que produce polaquiuria, nicturia y dolor suprapúbico. Suele afectar a mujeres, los urinocultivos son siempre negativos y no responde a los antibióticos. **ExpC:** Es un diagnóstico por exclusión y se apoya en la presencia de glomerulaciones (anomalías vasculares de la submucosa) o la úlcera de Hunner, observados por cistoscopia. **DxD:** Infecciones urinarias de repetición.

AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO:

Caract: puede afectar a casi un 20% de los pacientes . POLINEUROPATÍA MIXTA SENSITIVO-MOTORA (forma más frecuente, característicamente distal y simétrica, de predominio sensitivo, producida por isquemia secundaria a vasculitis en los vasa nervorum). MONONEURITIS MÚLTIPLE (se asocia a crioglobulinemia). NEURONOPATÍA SENSITIVA ATÁXICA (por la infiltración ganglionar linfocitaria de la raíz dorsal, no se asocia a vasculitis sistémica y no suele responder al tratamiento con corticoides. Pupila de Adie, anhidrosis de distribución metamérica. **ExpC:** estudio electromiográfico (si es normal con sospecha clínica elevada, debe evaluarse la existencia de NEUROPATÍA DE FIBRA PEQUEÑA (alteración de las pequeñas fibras nerviosas en la epidermis, sensación de quemazón, se recomienda realizar una biopsia cutánea). **DxD:** Síndromes de atrapamiento (carpal, ulnar o tarsal generalmente), diabetes mellitus, el síndrome de piernas inquietas y la amiloidosis.

AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

Caract: Lo más frecuente lesiones asintomáticas en sustancia blanca. Mucho menos frecuente Mielitis y Meningitis aséptica. **ExpC:** RM, potenciales evocados visuales y análisis del LCR con determinación de bandas oligoclonales. **DxD:** coexistencia de otras EAS (lupus, síndrome antifosfolípido, vasculitis), enfermedad cerebrovascular, esclerosis múltiple.

AFECCIÓN DE PARES CRANEALES:

Caract: La afección más frecuente es la neuropatía trigeminal, que puede exacerbar los síntomas del síndrome seco, empeorando los déficits lagrimal y salivar. La percepción del gusto está alterada con pérdida de la sensación del dolor, tacto y de la temperatura en las membranas mucosas. **ExpC:** Electromiografía. **DxD:** Parotidomegalia o patología de articulación temporomandibular (neuralgia del V par).

AFECCIÓN MUSCULAR:

Caract: Las mialgias el síntoma más frecuente, y la existencia de miositis excepcional. **ExpC:** enzimas musculares, realización de electromiograma y RM muscular. El papel de la biopsia es controvertido. **DxD:** coexistencia con una miopatía inflamatoria (incluida la miopatía con cuerpos de inclusión) o la miositis de causa farmacológica. Otros procesos como la miositis focal, granulomatosa o vasculítica suelen cursar de manera silente.

AFECCIÓN TIROIDEA:

Caract: Un 30-40% de los pacientes con SSp pueden presentar alteración en el perfil tiroideo, mayoritariamente en forma de hipotiroidismo subclínico y asociada a anticuerpos antitiroideos.

AFECCIÓN OTORRINOLARINGOLÓGICA:

Es una de las afecciones más infradiagnosticadas en el paciente con SSp. Hipoacusia. Laringitis crónica en la cual la mucosa laríngea está persistentemente seca y consecuentemente lleva a la atrofia.

COMPLICACIONES LOCALES MÁS FRECUENTES

a) **Parotidomegalia:** En un 30%, generalmente por hipertrofia benigna de causa autoinmune relacionada con la actividad de la propia enfermedad, en segundo lugar puede ser de causa neoplásica y, excepcionalmente, deben descartarse otras causas como la litiasis o la infección .

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

b) **Candidiasis oral:** Característicamente como candidiasis eritematosa crónica (ardor, quemazón bucal, intolerancia a alimentos ácidos y picantes, mucosa enrojecida). **Dx:** mejoría de la sintomatología con el uso del tratamiento antifúngico y, en caso de duda frotis oral en medio de Sabouraud. **Tx:** tópico con antifúngicos (nistatina, clotrimazol) cuatro veces por día durante dos semanas.

c) **Infecciones oculares.**

d) **Candidiasis vaginal:** óvulos de nistatina ginecológicos. Si no respuesta valorar fluconazol oral.

DESARROLLO DE LA AFECCIÓN EXTRAGLANDULAR:

Cerca del 30% presentan manifestaciones extraglandulares en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Los principales factores asociados a un mayor riesgo de afección sistémica son:

- **Debut de la enfermedad con manifestaciones sistémicas.**
- **Gammagrafía parotídea grado III-IV** (especialmente vasculitis).
- **Autoanticuerpos positivos** (Ro/La, y especialmente el FR).
- **Crioglobulinemia** (especialmente vasculitis).
- **Hipocomplementemia** (afección cutánea, neurológica y renal).

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO:

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

Seguimiento de Pacientes con SS tipo I (alto riesgo)

- Seguimiento trimestral/semestral.
- Atención altamente especializada.
- Manejo diagnóstico y terapéutico predominantemente en un ámbito intrahospitalario.
- Tratamiento centrado en las manifestaciones sistémicas.

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

TRATAMIENTO DE LA XEROFTALMIA:

Medidas generales:

- Evitar el hábito tabáquico y el consumo de alcohol y café.
- Evitar en lo posible el uso de fármacos con efecto anticolinérgico (antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos) o diuréticos.
- Conseguir un descanso ocular nocturno suficiente, durmiendo las horas necesarias.
- Humidificar el ambiente de casa.
- Moderar el uso del aire acondicionado.
- Utilizar gafas oscuras (de protección solar), con protectores laterales. Evitar las lentes de contacto.
- La lectura prolongada o el uso de ordenadores puede asociarse también a menor parpadeo con agravamiento de los síntomas de sequedad ocular

Colirios y geles humectantes:

Se recomienda la utilización de lágrimas artificiales durante el día (en cantidad variable según las molestias oculares) y pomadas oculares (al acostarse y al levantarse).

Intolerancia y efectos adversos: La persistencia de la irritación ocular a pesar del tratamiento substitutivo adecuado o la agravación de la sintomatología puede deberse a un fenómeno de hipersensibilidad a alguno de los componentes de las lágrimas, especialmente en los colirios que contienen cloruro de benzalconio como conservante, dado que se ha asociado a toxicidad sobre el epitelio corneal (Colicursí humectante, Dacrolux, Tears humectante, Hypo tears, Liquifresh, Lacryvisc, Siccafluid), especialmente si el paciente debe usar lentes de contacto blandas; y algunos de los preparados con alcohol polivinílico con elevado contenido en fosfatos. Para evitar la adición de conservantes, numerosos colirios han desarrollado recientemente presentaciones unidosis (aprox. 0,4 ml por dosis). **Uso de lentes de contacto:** Se aconseja evitar las lentes de contacto blandas, que absorben lágrima para mantener su integridad y consistencia. En caso necesario se pueden utilizar lentes de contacto rígidas, si bien algunos autores también las desaconsejan. Si el paciente utiliza lentes de contacto y tiene sequedad ocular leve se tratará con cualquier colirio sin conservantes. En casos moderados/graves está contraindicado el uso de lentes de contacto.

Colirios con efecto antiinflamatorio o inmunomodulador

Tratamiento de 2ª línea en el paciente con SSy con afección grave ocular y/o no respuesta al tratamiento humectante. Su indicación y seguimiento debe realizarla un oftalmólogo experto en el tratamiento del SS.

Otros tratamientos

Como tratamiento de 3ª línea (falta de respuesta a tratamientos anteriores) puede plantearse:

- a) oclusión de los conductos lacrimales: se han descrito diversos procedimientos de oclusión lagrimal (la técnica más utilizada es la oclusión del punto lagrimal en los párpados inferiores mediante tapones de silicona)
- b) utilización de suero autólogo: siempre aplicar bajo la supervisión de oftalmólogos expertos.

TRATAMIENTO DE LA XEROSTOMÍA:

Medidas generales:

- Mantener una adecuada hidratación, evitando las bebidas azucaradas que pueden provocar empeoramiento de la caries dental.
- Evitar (o reducir) el uso de fármacos con acción xerogénica (SNC: Fármacos con acción anticolinérgica: Antidepresivos tricíclicos, Fenotiacinas, Antihistamínicos, Anticolinérgicos,

Mórficos: morfina, fentanilo, tramadol. *Agentes que actúan a nivel cardiovascular:* Alfa2 agonistas, disopiramida, mexiletina, sotalol, flecainida. Diuréticos, albendazol, mesalamina, didanosina, foscarnet, ganciclovir, griseofulvina, isotretinoína).

- Evitar todo tipo de irritantes: café, alcohol y tabaco, ambientes cerrados, aire acondicionado.
- Humidificar el ambiente en domicilio o lugar de trabajo.
- Estimular la secreción salival de forma mecánica masticando chicles o caramelos sin azúcar, chupar semillas/ huesos de frutas.

Sustitutos de la saliva:

En nuestro país, aparte de los preparados por fórmula magistral (a base de carboximetilcelulosa ó mucina o comprimidos de maltosa), se dispone de dos productos: Bucalson (spray con Xilitol) y Bucohidrat (spray con hipromelosa).

TRATAMIENTO DE LA XERODERMIA:

Medidas generales:

- El uso de agua como hidratante de forma local se debe evitar por su rápida evaporación y por tanto aumentará la sequedad.
- Los cosméticos pueden aplicarse, pero al menos 5 o 10 minutos después del producto hidratante.
- Evitar el jabón tradicional porque el detergente arrastra y disuelve la grasa protectora superficial o manto lipídico.
- Evitar el uso de jabones y cremas con perfumes que contengan alcohol por aumentar la sequedad cutánea.
- La exposición solar prolongada no es conveniente por incrementar la evaporación en la piel. Se aconseja usar protectores solares con factor de protección no menor de factor 15.
- No se aconsejan los derivados de vitamina A, como el ácido retinóico, por su poder irritante.

Tratamiento tópico:

- Preferibles los ungüentos a las pomadas y las cremas (más grasas) a las lociones (más líquidas). A mayor proporción de líquido, más rapidez de evaporación y mayor sequedad. Se aconseja utilizarlas después del baño o la ducha, con la piel seca sin frotar. Cuanto más graso mejor.
- Avena: posee efecto emoliente y es poco alergénica o irritante, que se debe incluir en excipientes grasos.
- Lactato: actúa reponiendo el manto ácido de la piel.
- Urea: efecto descamativo en la piel (pilling). Tiene mayor interés su uso en zonas localizadas de piel muy seca o hiperqueratósica, asociado a un vehículo graso para su administración.

TRATAMIENTO DE LA SEQUEDAD NASAL:

Medidas generales:

- La presencia de sequedad y/o obstrucción nasal puede provocar dormir con la boca abierta.
- Debido a la disminución del efecto limpieza de las secreciones nasales puede aumentar la frecuencia de infecciones locales e incluso prolongarlas.
- Si hay sospecha de infección nasal o sinusal, por cambios de color en la secreción nasal, se debe utilizar antibióticos.
- En pacientes con síntomas nasales constantes debe descartarse un proceso alérgico que provoque rinitis.

Tratamiento tópico:

- El tratamiento de la sequedad nasal se basa en el uso frecuente de hidratantes y lubricantes nasales en forma de aerosol, incluso antes de permanecer en lugares conocidos con ambiente seco y

retirar las secreciones secas para mantener libre la cavidad nasal. Los más utilizados son en forma de lavados con suero fisiológico o con agua de mar esterilizada.

- Puede ser de utilidad el uso de humidificadores en el trabajo y en el domicilio, por el uso de aire acondicionado.

TRATAMIENTO DE LA SEQUEDAD VAGINAL:

Los lubricantes vaginales y vulvares son útiles. Sin embargo, en la vagina deben usarse exclusivamente lubricantes solubles en agua puesto que los lubricantes a base de aceites o grasas (por ejemplo, vaselina) alteran el mecanismo fisiológico de limpieza vaginal, pueden provocar maceración de la mucosa y afectar la movilidad del espermatozoide.

Para evitar la dispareunia se puede utilizar lubricantes tipo mucus, aplicándolo también a la pareja.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LAS MANIFESTACIONES DE SEQUEDAD

El uso de fármacos administrados por vía sistémica para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad debe reservarse para aquellos casos graves o refractarios a los tratamientos locales.

NO EXISTE SUFICIENTE EVIDENCIA para indicar el tratamiento sólo para síntomas de sequedad con: bromhexina, talidomida, corticoides, inmunodepresores, anti-TNF o Rituximab.

N-ACETILCISTEINA: la escasa proporción de efectos adversos de la sustancia la convierte en una buena alternativa farmacológica para pacientes en los que no se puedan administrar otros fármacos secretagogos.

FÁRMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS: Sólo existen dos fármacos con indicación específica aprobada para el tratamiento de la sequedad en pacientes con síndrome de Sjögren.

- **Clorhidrato de pilocarpina** (único comercializado en Europa):
 - Pauta terapéutica: La mayoría de estudios han utilizado dosis de 15-30mg/d, pero se han descrito efectos beneficiosos a partir de dosis de 5mg/12h. Algún estudio recomienda iniciar el tratamiento con 2.5 mg ($\frac{1}{2}$ comprimido) cada 8 horas las dos primeras semanas y aumento progresivo de $\frac{1}{2}$ comprimido cada 2 semanas en función de la tolerancia, hasta alcanzar una dosis de 15 mg/día. El efecto suele aparecer durante la primera hora y se mantiene alrededor de 3 horas.
 - Eficacia: En general, su efectividad sobre la xeroftalmia es menor que sobre la xerostomía, con tasas de respuestas del orden del 30-62%.
 - Efectos secundarios: aparecen en el 30% de los casos. Los más frecuentes son: sudoración, náuseas, molestias gastrointestinales y cefalea. Ante complicación o efecto secundario grave, se debe utilizar atropina subcutánea o intravenosa.
 - Contraindicaciones: debe evitarse en pacientes con enfermedades cardíacas, pulmonares y hepáticas no controladas o activas, y en pacientes con iritis aguda o glaucoma de ángulo estrecho.
- **Cevimelina:** Tiene una vida media plasmática superior y un inicio de acción más gradual que la pilocarpina.

HIDROXICLOROQUINA: En el momento actual no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el empleo de antimaláricos para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad. No obstante, los resultados de algunos de los estudios junto con el bajo perfil de efectos adversos hacen de la hidroxicloroquina un buen fármaco para su uso en pacientes con SSp y otros síntomas además de la sequedad.

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES

Corticoides Constituyen la base del tratamiento de la mayoría de las manifestaciones extraglandulares, a pesar de la falta de estudios.

2. Hidroxicloroquina Los estudios muestran la eficacia de la hidroxicloroquina en el tratamiento de síntomas generales y artromialgias, junto con mejoría en diversos parámetros analíticos e

inmunológicos. Debido al bajo perfil de efectos adversos, la HCQ puede considerarse un buen fármaco en pacientes con síntomas generales y articulares.

3. Inmunodepresores: Ninguno de los estudios que han evaluado la eficacia de los principales fármacos inmunodepresores en el tratamiento de los síntomas de sequedad fue diseñado para evaluar el efecto de los inmunodepresores sobre las manifestaciones extraglandulares (la gran mayoría de pacientes presentaban sólo síntomas generales y de sequedad). De forma aislada se reportó un efecto beneficioso en pacientes con vasculitis leucocitoclástica tratados con micofenolato o leflunomida. No existen estudios controlados que avalen el uso de fármacos inmunodepresores en el paciente con SS.

4.2. Rituximab Rituximab debe considerarse una de las principales alternativas terapéuticas en el tratamiento del linfoma B asociado al SS. A pesar de los buenos resultados iniciales en el tratamiento de la afectación sistémica, la falta de indicación aprobada obliga al uso compasivo del fármaco, siguiendo las recomendaciones del BIOGEAS.

Ejemplo Artritis:

- Antiinflamatorios no esteroideos (pautas cortas de 5-7 días) + hidroxicloroquina 200-400 mg/d
- Corticoides a dosis bajas (5-15 mg/día).
- Si no mejora o dosis > 15mg/día de corticoides para controlar la afectación articular, asociar inmunodepresor:
 - Metotrexato a dosis de 7.5 a 25 mg/semanales en dosis única con administración semanal de ácido folínico 5 mg/ 24 horas (realizar control con hemograma y perfil hepático al mes de iniciar el tratamiento)
 - Azatioprina 50mg/8-12h/d
- En casos refractarios a todos los tratamientos anteriores, rituximab (375 mg/m², 4 bolus semanales)

EMBARAZO:

There are no data on the effects of pregnancy on Sjögren's syndrome, but experience suggests that the prognosis is good providing that the disease is stable at conception. As with lupus and vasculitis, it is important that patients continue therapy with appropriate drugs such as low-dose steroids, hydroxychloroquine and/or azathioprine, and avoid pregnancy when the disease is active.