



Trabajo Fin de Grado

Actualización en el tratamiento y
prevención del síndrome de Sjögren.

Alumno: Carlos Moragues Domínguez

Tutor: Marina Sánchez Hidalgo

Departamento: Farmacología

En Sevilla a 16 de Junio de 2022



Facultad de Farmacia,
Universidad de Sevilla.

TRABAJO FIN DE GRADO

Doble Grado en Farmacia y Óptica y Optometría

**Actualización en el tratamiento y prevención del
síndrome de Sjögren.**

ALUMNO: CARLOS MORAGUES DOMÍNGUEZ

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
TUTORA: MARINA SÁNCHEZ HIDALGO
TRABAJO DE CARÁCTER BIBLIOGRÁFICO
CURSO 2021/2022**

En SEVILLA a 16 de JUNIO de 2022

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a los docentes que me acompañaron en este proceso, en especial a mi tutora, Marina, por su ayuda e implicación. A mis padres y pareja por confiar y creer en mí. Por último, a mis familiares y amigos.

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una infiltración linfocítica a nivel glandular. Se clasifica en SS primario o secundario a otra patología autoinmune. Es más prevalente en mujeres que en hombres (9:1). Es una enfermedad de etiología multifactorial y sintomatología muy variada, especialmente en lo relacionado con la sequedad. Los criterios diagnósticos siguen los criterios de clasificación de la ACR/EULAR de 2016. **Objetivos.** Llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada orientada al abordaje terapéutico del SS y de las manifestaciones clínicas más habituales que lo acompañan.

Metodología. Las bases de datos científicas consultadas fueron: PubMed, ScienceDirect, ClinicalTrials, EMA, FDA y CIMA. Se utilizó el catálogo web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla disponible en FAMA. **Resultados.** El objetivo terapéutico en el SS se centra en el control de los síntomas. La selección del tratamiento farmacológico más adecuado se hace en base a la escala de gravedad de cada paciente. En este sentido, el tratamiento inmunomodulador de la afectación sistémica puede incluir: inmunosupresores e inmunomoduladores clásicos, nuevos inmunosupresores y terapias biológicas dirigidas. A su vez, el abordaje terapéutico de las manifestaciones clínicas es multidisciplinar e incluye: lubricantes, fármacos colinérgicos, fármacos antiinflamatorios, fármacos inmunomoduladores y medidas no farmacológicas. No existe aún ninguna medida preventiva con evidencia científica que pueda evitar la aparición del SS.

Conclusiones. El tratamiento sintomático como parte del abordaje terapéutico de la enfermedad resulta clave para mejorar la calidad de vida del paciente. El conocimiento sobre el uso de la terapia inmunomoduladora en el SS es escaso y se requieren más ensayos clínicos. Las indicaciones que recogen las guías terapéuticas son poco claras sobre su utilización y posicionamiento terapéutico. El mayor conocimiento de la etiopatogenia del SS abriría paso a nuevas terapias dirigidas cada vez más específicas, eficaces y seguras.

Palabras clave: abordaje terapéutico, sequedad, síndrome de Sjögren, tratamiento inmunomodulador, tratamiento farmacológico.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 4 |
| 1.1 HISTORIA-CONCEPTO | 4 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGÍA..... | 4 |
| 1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS | 4 |
| 1.4 ETIOPATOGENIA..... | 7 |
| 1.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO..... | 8 |
| 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 11 |
| 3. METODOLOGÍA | 12 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 13 |
| 4.1 ABORDAJE Y OBJETIVO TERAPÉUTICO | 13 |
| 4.2 TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR..... | 13 |
| 4.2.1 FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES E INMUNOMODULADORES CLÁSICOS | 15 |
| 4.2.2 NUEVOS AGENTES INMUNOSUPRESORES | 16 |
| 4.2.3 TERAPIAS BIOLÓGICAS | 19 |
| 4.2.4 NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN | 22 |
| 4.2.5. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL SS | 23 |
| 4.3 ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS | 23 |
| 4.3.1 MANIFESTACIONES GLANDULARES | 23 |
| 4.3.2. MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES | 28 |
| 4.4 SÍNDROME DE SJÖGREN EN SITUACIONES ESPECIALES | 29 |
| 4.4.1. SÍNDROME DE SJÖGREN Y EMBARAZO | 29 |
| 4.4.2. SÍNDROME DE SJÖGREN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS | 31 |
| 4.4.3. SÍNDROME DE SJÖGREN EN PACIENTES EN EDAD AVANZADA..... | 31 |
| 4.5 EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO Y DEL ÓPTICO-OPTOMETRISTA EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN | 31 |
| 5. CONCLUSIONES | 32 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA | 33 |

ABREVIATURAS

ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism)

American-European Consensus Group (AECG)

AINEs (Antiinflamatorios no esteroideos)

Anti SSA/Ro (anti-Sjögren's syndrome related antigen A)

Anti SSB/La (anti-Sjögren's syndrome related antigen B)

AZA: azatioprina

BAFF (factor activador de células B)

BLM (belimumab)

CD (células dendríticas)

CG (centros germinales)

CyC (ciclofosfamida)

FAME (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad)

Fc (fragmento cristalizable)

FDA (Food and Drugs Administration)

FR (factor reumatoide)

HCQ (hidroxicloroquina)

ID (agentes inmunosupresores)

IFN- α (Interferón- α)

IgG (inmunoglobulina G)

IL-1 (interleucina-1)

IRF5 (factor regulador de interferón 5)

LEF (leflunomide)

NK (células *natural-killer*)

PRR (receptores de reconocimiento de patrones)

RTX (rituximab)

SER (Sociedad Española de Reumatología)

SFZ (sulfasalazina)

SS (síndrome de Sjögren)

STAT4 (gen transductor de señal y activación de la transcripción 4)

TLR (receptores de tipo *Toll*)

TNF- α (factor de necrosis tumoral)

OSS (*Ocular Surface Staining Score*)

1. INTRODUCCIÓN

1.1 HISTORIA-CONCEPTO

El SS es una enfermedad reumática crónica de tipo autoinmune, caracterizada por una infiltración de células mononucleares en las glándulas exocrinas y por la presencia de autoanticuerpos anti SSA/Ro (*anti-Sjögren's syndrome related antigen A*) y SSB/La (*anti-Sjögren's síndrome related antigen B*). La enfermedad recibe su nombre en honor al científico sueco Henrik Sjögren. Los síntomas más habituales son xeroftalmia y xerostomía, como consecuencia de las atrofas glandulares producidas. Tradicionalmente se ha clasificado como SS primario, cuando se presenta solo y sin estar asociado a otras patologías, o SS secundario, cuando aparece asociado a otra enfermedad sistémica autoinmunitaria (Doare *et al.*, 2020).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

El SS está relacionado con otras enfermedades autoinmune, tales como la artritis reumatoide, el lupus eritomatoso sistémico y la tiroiditis de Hashimoto (Vivino *et al.*, 2016). La tasa de incidencia es variable y se considera infraestimada. Algunos autores señalan una tasa de incidencia de 6.0 por cada 100.000 habitantes (Weng *et al.*, 2011), con una prevalencia mucho más elevada en mujeres que en hombres, con una proporción 10:1 (Kabasakal *et al.*, 2006). La edad media de diagnóstico se sitúa entre los 40 y los 50 años, aunque puede presentarse a cualquier edad. La prevalencia es hasta 7 veces mayor en la población envejecida (Haugen *et al.*, 2008). Según la Sociedad Española de Reumatología (SER), existe una prevalencia estimada del SS del 0.33% en España, correspondiendo el 0.25% al SS primario.

El SS se relaciona con una peor calidad de vida afectando a la vida social y laboral de las personas, principalmente a causa de los síntomas relacionados con la sequedad oral y ocular (Fernández-Martínez *et al.*, 2020). Una de las complicaciones más graves de la enfermedad es el linfoma no-Hodgkin, con una prevalencia del 5% (Ramos-Casals *et al.*, 2020). Se asocia a la inflamación crónica descontrolada en múltiples enfermedades autoinmunes como las anteriormente citadas y el propio SS.

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SS es una patología multidisciplinar con múltiples y muy diversas manifestaciones. Se clasifican en manifestaciones glandulares y extraglandulares. La afectación principal consiste en

alteraciones de las glándulas exocrinas, origen de los síntomas más frecuentes, entre los cuales se incluyen: xeroftalmia, xerostomía, dolor articular y otros síntomas a nivel sistémico.

A nivel ocular, la **xeroftalmia o queratoconjuntivitis seca** es la afectación más común del SS. Los síntomas más habituales son: picor o quemazón, sensación de arena o cuerpo extraño en el ojo, sequedad ocular, fotofobia, hiperemia conjuntival (Price *et al.*, 2017). La película lagrimal la forman 3 capas: acuosa, lipídica y mucosa. Una alteración en cualquiera de las capas provoca un desequilibrio capaz de originar ojo seco: de tipo acuoso deficiente o evaporativo. En el SS existe destrucción de las glándulas lagrimales a través de células T mediadoras de la inflamación provocando hiposecreción lagrimal. Las complicaciones más frecuentes del síndrome de ojo seco se encuentran: úlceras corneales, uveítis y escleritis. En la **figura 1** se muestra, a modo de esquema, las posibles etiologías del ojo seco.



Figura 1. Etiología del ojo seco. Tomado de Subcomité de Epidemiología de DEWS, 2007.

A nivel oral, la **xerostomía** es el síntoma más habitual. Otros síntomas comunes son: disgeusia, disfagia para sólidos, edema glandular y fisuración y dolor en los labios. Existe una mayor incidencia de caries dental, candidiasis crónica y problemas con el habla, lo que es fundamental para una buena calidad de vida de los pacientes. Hasta un 50% de los pacientes con SS puede sufrir hipertrofia de las glándulas salivales. Otras afectaciones de glandulares exocrinas incluyen: **sequedad nasal y epistaxis, xerosis o piel seca** en hasta el 66% de los pacientes, y **sequedad vaginal** en la población femenina. Hasta el 30% de los pacientes que padecen SS primario manifiestan el **fenómeno de Raynaud**, lo que podría tratarse de un signo precoz de la

enfermedad, previo incluso a la aparición de sintomatología (Fox *et al.*, 2006). Es común, a nivel cutáneo, la presencia de eritema anular y de vasculitis cutánea.

La sintomatología principal a nivel sistémico es **cansancio y fatiga**, pudiendo afectar hasta a un 70% de los pacientes (Vivino *et al.*, 2016). Estos síntomas pueden ir acompañados de artralgia o fibromialgias. A nivel hematológico es relativamente frecuente la **anemia** (30-60% de los casos), secundaria a la inflamación crónica habitualmente. Se ha observado **leucopenia** en el 10-25% de los pacientes con SS: neutropenia en el 30% de ellos, linfopenia en casi el 10% y eosinofilia en el 12% (Vivino *et al.*, 2016). Es habitual la **hipergammaglobulinemia**, reflejo de la hiperactividad linfocitaria.

Entre las **manifestaciones pulmonares** más frecuentes se encuentran: anomalías en las vías respiratorias, neumonía intersticial y desórdenes linfoproliferativos. Entre el 9 y el 20% de los pacientes muestra signos clínicos a nivel respiratorio. El síntoma más habitual es la tos, relacionada con la destrucción de glándulas exocrinas o con infiltrado celular. Otras afecciones pulmonares son: hiperreactividad bronquial (relacionada con la exposición a agentes irritantes de las vías respiratorias), bronquiolitis, infecciones pulmonares (Flament *et al.*, 2016).

Las **manifestaciones gastrointestinales** que se han descrito del SS son varias y generalmente se relacionan con infiltrado linfocítico mononuclear. Son habituales: disfagia, náuseas, dispepsias y gastritis atrófica. El reflujo esofágico es casi 3 veces más frecuente en pacientes con SS, como consecuencia de pérdida de movilidad esofágica, pérdida de producción de saliva o por el consumo de determinados medicamentos. A **nivel hepático**, la enfermedad del SS se relaciona con hepatomegalia. A **nivel intestinal**, un 9% de los pacientes sufren de diarrea crónica. A nivel del sistema nervioso la prevalencia de **enfermedades neurológicas** es del 20% (McCoy *et al.*, 2017). Los síntomas más habituales son: cefaleas, disfunción cognitiva y desórdenes afectivos. A **nivel renal**, es poco común que exista alguna afectación en pacientes con SS (alrededor del 5%). En todo caso, los problemas más habituales son: nefritis tubulointersticial, acidosis tubular renal y glomerulonefritis (Vivino *et al.*, 2016). En relación con el **linfoma no Hodgkin**, los pacientes que padecen del SS presentan una prevalencia hasta 20 veces mayor de padecerlo (Nocturne *et al.*, 2015).

A continuación, en la **tabla 1** se muestra un resumen de las principales manifestaciones clínicas del SS.

Tabla 1. Sintomatología principal del síndrome de Sjögren. Elaboración propia.

| 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 linfoproliferaivos, 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. |

1.4 ETIOPATOGENIA

El SS se trata de una patología de origen multifactorial. El mecanismo inmunológico responsable de la autodestrucción de las glándulas salivales es desconocido actualmente. A través de las biopsias glandulares se sabe de la importancia que tienen distintas células en la infiltración linfocítica característica. Algunas de estas células son: células B y células T, macrófagos, células *natural-killer* (NK) y células dendríticas (CD). La presencia de autoanticuerpos contra SSA/Ro (Ro52 y Ro60) y SSB/La es uno de los hechos característicos de la enfermedad.

El mecanismo principal del SS consiste en una infiltración linfocítica (células T, macrófagos y otras células) intensa en glándulas exocrinas y una hiperreactividad de linfocitos B. Tanto los linfocitos B como los T están activados, generando destrucción estructural de las glándulas y una mayor producción de autoanticuerpos y liberación espontánea de citocinas. Estos factores intrínsecos (autoanticuerpos) son responsables de que exista una alteración del reconocimiento inmunitario. Las células B están relacionadas con la producción de autoanticuerpos y citocinas, incluyendo interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL-6, IL-10, interferón- α (IFN- α). En general, se consideran las subpoblaciones alteradas de linfocitos B como las principales responsables de la fisiopatología del SS (Doare *et al.*, 2020). En los últimos años, las

CD han tomado mayor protagonismo en la investigación del SS por su potencial papel en el desarrollo de la enfermedad, pudiendo ser causantes de una activación descontrolada e inadecuada del sistema inmune. Estas CD son responsables de una posible sobreexpresión de IFN- α . (Jonsson *et al.*, 2011).

Los linfocitos B forman parte de los conocidos como centros germinales (CG) ectópicos causados por alteraciones en la expresión de las moléculas de adhesión. Estos CG participan en el avance de la enfermedad, incrementando la expansión clonal de linfocitos B. Existe relación entre el número de estos centros y una elevada concentración de autoanticuerpos, factor reumatoide (FR) e Inmunoglobulina G (IgG) (Jonsson *et al.*, 2011). Otro factor determinante en la evolución de la enfermedad desde la infiltración linfocitaria del tejido glandular hasta el desarrollo de una lesión glandular crónica es el aumento del factor activador de células B (BAFF), que incrementa la proliferación de linfocitos B y genera apoptosis y destrucción glandular (Diez Morrondo *et al.*, 2010). Las citocinas pueden estimular la producción de BAFF. BAFF puede a su vez inducir la estimulación de células B policlonales, causando un aumento en la producción de autoanticuerpos (Dumusc *et al.*, 2018).

A nivel genético, existe una relación conocida entre el polimorfismo en el gen transductor de señal y activación de la transcripción 4 (STAT4) y el SS primario (Gestermann *et al.*, 2010). STAT4 se encarga de traducir interleucinas e IFN-alfa en células T y monocitos. La mayor prevalencia en mujeres puede deberse a factores hormonales. Se ha valorado una posible etiología viral a través de la activación de receptores de tipo Toll (TLR), ampliamente expresados en las glándulas salivales en el SS. La estimulación de estos receptores provoca una rápida producción de citocinas proinflamatorias. El SS se ha relacionado con el virus de la hepatitis C, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y los retrovirus. Hasta el momento, los resultados no son esclarecedores (Diez Morrondo *et al.*, 2010). Se está evaluando una posible relación entre alteraciones del microbioma intestinal y el SS. Se vio que hasta un 21% de los pacientes diagnosticados de SS padecían de disbiosis intestinal grave (de Paiva *et al.*, 2016).

1.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

El SS está infradiagnosticado. La manifestación más habitual de la enfermedad es la sintomatología de **sequedad** a nivel glandular, ya sea a nivel ocular, oral o de otro tipo.

Los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2016 son los más ampliamente utilizados para el diagnóstico de la enfermedad. Valores iguales o superiores a 4 hacen sospechar de un posible

diagnóstico de SS. En la **tabla 2** se observan los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2016. Una puntuación igual o superior a 4 puntos permite sospechar de un posible diagnóstico de SS.

Tabla 2. Criterios de clasificación ACR/EULAR de 2016 para el Síndrome de Sjögren. Elaboración propia.

| ÍTEM | PUNTUACIÓN |
|--|------------|
| Sialoadenitis linfocítica focal en glándula salival menor con ≥ 1 foco linfocítico/4mm ² de tejido glandular | 3 |
| Anti-Ro/SS-A positivo | 3 |
| Puntuación de tinción ocular ≥ 5 (o ≥ 4 escala Bjsterveld) en al menos un ojo | 1 |
| Puntuación de Schirmer ≤ 5 mm/5 minutos, en al menos un ojo | 1 |
| Flujo salival sin estimular ≤ 0.1 mL/min | 1 |
| DIAGNÓSTICO: ≥ 4 PUNTOS | |

Exámenes oftálmicos. Para valorar la producción lagrimal se llevará a cabo el test de Schirmer. Valores inferiores a 5mm en 5 minutos entran dentro de los criterios de clasificación ACR/EULAR. Para evaluar la estabilidad lagrimal se puede realizar la prueba del BUT (break-up time) haciendo uso de fluoresceína (López García *et al.*, 2007). Un valor de puntuación de *Ocular Surface Staining Score (OSS)* igual o mayor a 5, o igual o superior a 4 según la escala de Bjsterveld es un criterio de clasificación ACR/EULAR.

A continuación, en la **figura 2**, se muestra de forma representativa los métodos de puntuación de van Bijsterveld y del OSS.

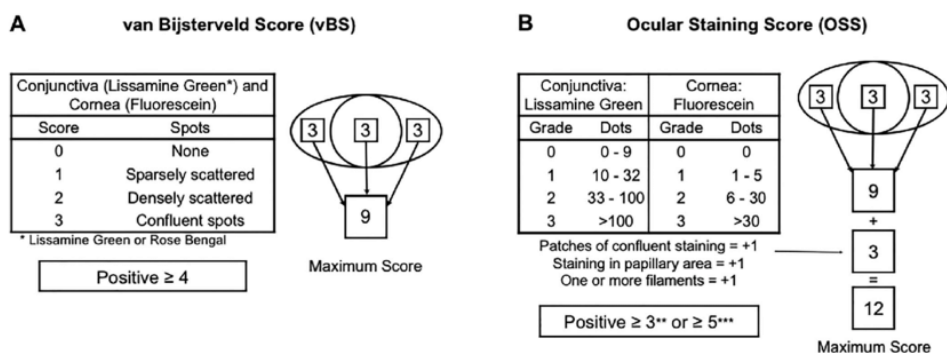


Figura 2. Diagrama de puntuación de OSS y de van Bijsterveld. Tomado de Rasmussen *et al.*, 2019.

Otra forma diferente de evaluar la gravedad de la sequedad ocular es la clasificación de DEWS, que permite clasificar el ojo seco en 4 niveles. En la **tabla 3** se muestran los distintos aspectos que tiene en cuenta y la forma de valorar los signos y la sintomatología.

Tabla 3. Esquema para la clasificación de DEWS del ojo seco. Tomado y adaptado de Subcomité de Epidemiología de DEWS, 2017.

| NIVEL DE GRAVEDAD DEL OJO SECO | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|--|--|---|---|
| Incomodidad, gravedad y frecuencia | Leve y/o episódico; ocurre bajo estrés ambiental | Episódico o crónico moderado, con o sin estrés | Frecuente o constante grave sin estrés | Severo y/o discapacitante y constante |
| Síntomas visuales | Ninguno o fatiga episódica leve | Episódico molesto y/o limitante | Molesto, crónico y/o constante, limitante | Constante y/o posiblemente discapacitante |
| Inyección conjuntival | Ninguno a leve | Ninguno a leve | +/- | + / ++ |
| Tinción conjuntival | Ninguno a leve | Variable | Moderado a marcado | Marcado |
| Tinción corneal | Ninguno a leve | Variable | Central marcado | Erosiones punteadas severas |
| Párpado/Glándulas meibomio | Disfunción de glándulas de meibomio variablemente presente | Disfunción de glándulas de meibomio variablemente presente | Frecuente | Triquiasis, queratinización, simbléfaron |
| Signos corneales/lagrimales | Ninguno a leve | Desechos leves, disminución menisco | Queratitis filamentosa, agregación de moco, aumento de desechos en las lágrimas | Queratitis filamentosa, agregación de moco, aumento de desechos en las lágrimas, luceración |
| BUT (s) | Variable | ≤10 | ≤5 | Inmediato |
| Schirmer (mm/5min) | Variable | ≤10 | ≤5 | ≤2 |

Sialometría o flujo salival. Valores inferiores a 0.1mL/min de secreción salival sin estimulación entran dentro de los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2016 (Ramos-Casals *et al.*, 2020). Se puede realizar la prueba tras realizar una estimulación salival con, por ejemplo, una solución de ácido cítrico al 2%.

Prueba de autoinmunidad. La mayoría de los criterios de diagnóstico considera a los Ac anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B como los más específicos y comunes para el diagnóstico (Díez Morrondo *et al.*, 2010). La presencia de Ac anti-RO/SS-A forma parte de los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2016.

Alteraciones analíticas. Es frecuente una alteración de la velocidad de sedimentación globular, relacionado con un aumento de las proteínas circulantes, especialmente, como consecuencia de una hipergammaglobulinemia, que aparece en hasta el 70% de los pacientes con SS. Además, pueden existir alteraciones hematológicas (anemias) en hasta el 50%, aunque las severas son poco frecuentes (López García *et al.*, 2007).

Biopsia de glándula salival. Se busca recoger una muestra de al menos 4 glándulas salivales menores (Ramos-Casals *et al.*, 2020). Un análisis de puntuación focal de más de 50 linfocitos en una superficie glandular de 4 mm² es el rasgo más característico relacionado con el SS primario.

Ecografía de las glándulas salivales. Es una de las técnicas más utilizadas, tanto por su bajo coste como por ser no invasiva. Además, ha demostrado una especificidad (81.5%-98.7%) bastante elevada (Vivino *et al.*, 2016). En esta prueba se estudia la homogeneidad de las glándulas parótida y submandibular. Se observa también la posible presencia de calcificaciones y nódulos linfáticos.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El SS se trata de una enfermedad infradiagnosticada, de etiología y mecanismo desconocido y que afecta principalmente a la población femenina. La prevalencia aumenta significativamente a partir de los 50 años. La esperanza de vida en el mundo supera los 70 años, y se espera que esta aumente progresivamente. Esto se traduce en una población cada vez más envejecida y, por tanto, con un mayor número de personas que puedan sufrir patologías como el SS, más prevalente en la población anciana.

Asimismo, se trata de una enfermedad en la que se han producido nuevos avances en cuanto al conocimiento de la etiopatogenia, de la terapia farmacológica y del abordaje terapéutico, lo que ha permitido que se hayan reelaborado las distintas clasificaciones de criterios diagnósticos, siendo la última la confeccionada por la ACR/EULAR en 2016, que sustituye a la realizada en 2002 por *American-European Consensus Group* (AECG).

Esta patología cursa con una sintomatología muy variada que afecta prácticamente a todos los niveles del organismo, lo que aumenta la complejidad del tratamiento. Con este trabajo, basado en la dificultad de hacer frente a las diversas afectaciones de las distintas zonas del organismo y en el mayor conocimiento actual de la fisiopatología de la enfermedad, se busca realizar una revisión bibliográfica actualizada en el tratamiento y prevención del SS, diferenciando entre el tratamiento a nivel inmunodolador y un abordaje terapéutico de las manifestaciones clínicas más habituales (glandulares y extraglandulares); profundizando en los fármacos empleados en la terapéutica actual, en sus mecanismos de acción y en las posibles reacciones adversas.

3. METODOLOGÍA

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica de publicaciones influyentes con relación al síndrome de Sjögren y el tratamiento de este. Las publicaciones seleccionadas fueron de acceso libre para la Universidad de Sevilla. La búsqueda bibliográfica fue realizada entre el 8 de febrero de 2022 y el 10 junio de 2022. Los artículos científicos se han obtenido a partir de bases de datos como *Scienccdirect*, *Pubmed* y *Clinical Trials*. Se ha obtenido información de páginas webs como la EMA, la FDA y la EULAR. También se han utilizado libros propios del catálogo online de la Universidad de Sevilla mediante Fama. La palabra clave más empleada ha sido *Sjögren's syndrome*, con más de 21000 resultados en *ScienceDirect* y más de 18000 en *Pubmed*. Con el fin de simplificar la búsqueda se han aplicado una serie de filtros: artículos de libre acceso a texto completo y textos escritos en inglés y español. De esta forma, se redujo el número de artículos a 5496 en *Pubmed*.

Para obtener una información más organizada de cara a la *Introducción*, se añadieron los siguientes *subheadings*: *complications, diagnosis, epidemiology, etiology, history, immunology, manifestation, pathology, physiology, statistic and numerical data*. La selección de artículos se basó en la antigüedad, seleccionando los que tuvieran 10 años o menos, y en la relevancia de estos.

En la búsqueda informativa del apartado de *Resultados y discusión* se accedió al catálogo online de la Universidad de Sevilla mediante Fama, realizando una búsqueda utilizando *Sjogren's syndrome* como palabra clave junto a los *subheadings: guideline y therapeutics*, filtrando por *disponibilidad en línea*. Se obtuvieron así dos libros del año 2012. Para obtener una visión generalizada del tratamiento actual del SS, se realizó también una búsqueda en *Pubmed* y *ScienceDirect* con la palabra clave *Sjögren's syndrome* con los *subheadings: guideline, management, treatment y therapeutics*. Para obtener una visión más cercana y específica de cada uno de los arsenales terapéuticos existentes en el tratamiento del SS, se realizó una búsqueda individual de cada uno de los fármacos utilizados a modo de *subheading* junto a la palabra clave *Sjögren's syndrome* en *Pubmed*. De este modo se obtuvo una mayor información individualizada de los fármacos empleados. Algunos datos, como los de aquellos fármacos que se encuentra en estudio, fueron consultados en *ClinicalTrials* o en las páginas web de la EMA (European Medicines Agency) , la FDA (Food and Drug Administration) y CIMA (Centro de Información de Medicamentos autorizados por la Agencia Española del Medicamento).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ABORDAJE Y OBJETIVO TERAPÉUTICO

El SS se trata de una enfermedad crónica multidisciplinar y que compromete la calidad de vida de los pacientes. A pesar de los últimos avances en el conocimiento de la patogénesis de la enfermedad, el tratamiento terapéutico se ha centrado principalmente en el alivio sintomático de la enfermedad. El conocimiento y uso de terapia inmunomoduladora en el SS es escaso. Se han utilizado numerosos fármacos inmunosupresores en diversos ensayos clínicos, con resultados muy variables, con el fin de aliviar la sintomatología de la enfermedad. En cuanto a la **prevención** de la aparición de la enfermedad, diversos estudios han mostrado que **no existe** ninguna medida farmacológica o no farmacológica que permita **prevenir** el inicio de la enfermedad. Sin embargo, sí existen medidas higiénico-sanitarias que ayudan a aliviar y prevenir la sintomatología asociada.

4.2 TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

A nivel inmunomodulador existen diversos grupos de fármacos. Algunos de ellos han venido siendo utilizados para otras patologías de carácter autoinmune. Los fármacos inmunomoduladores se han utilizado con el fin de tratar la sintomatología relacionada con la sequedad y con cualquier afectación sistémica producida por la propia enfermedad. Por lo

general, no existe demasiada evidencia que apoye un uso claro de este tipo de fármacos, ya que el empleo de muchos de ellos se basa en la experiencia en otras enfermedades de tipo autoinmune (Stefanski *et al.*, 2017).

En ninguno de los fármacos mencionados a continuación aparece en la ficha técnica una indicación terapéutica concreta para el SS, según CIMA. La Sociedad Británica de Reumatología recomienda que, siempre que se usen este tipo de fármacos, se realice una correcta monitorización del paciente (Price *et al.*, 2017). En este grupo de fármacos encontramos: los inmunosupresores e inmunomoduladores clásicos, los nuevos agentes inmunosupresores y las terapias biológicas dirigidas. En la **tabla 4** se aprecia un cuadro-resumen de los distintos grupos de fármacos empleados.

Tabla 4. Cuadro resumen de fármacos que actúan a nivel inmunológico en el tratamiento del SS. Elaboración propia.

| | | |
|--|-------------------------------------|----------------------|
| INMUNOSUPRESORES E INMUNOMODULADORES CLÁSICOS | | HIDROXICLOROQUINA |
| | | GLUCOCORTICOIDES |
| | | AZATIOPRINA |
| | | CICLOFOSFAMIDA |
| | | METOTREXATO |
| | | CICLOSPORINA |
| NUEVOS AGENTES INMUNOSUPRESORES | | LEFLUNOMIDA |
| | | INTERFERÓN- α |
| | | ÁCIDO MICOFENÓLICO |
| | | MIZORIBINA |
| | | REBAMIPIDA |
| | | DICUAFOSOL |
| TERAPIAS BIOLÓGICAS | TERAPIA DIRIGIDA A CÉLULAS B | RITUXIMAB |
| | | EPRATUZUMAB |
| | TERAPIA DIRIGIDA BAFF | BELIMUMAB |
| | TERAPIA DIRIGIDA A CITOCINAS | INFLIXIMAB |
| | | ETANERCEPT |
| | TERAPIA DIRIGIDA A CÉLULAS T | EFALIZUMAB |
| | ABATACEPT | |

4.2.1 FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES E INMUNOMODULADORES CLÁSICOS

4.2.1.1 HIDROXICLOROQUINA

La hidroxicloroquina (HCQ) ha demostrado disminuir los marcadores de hiperreactividad de células B en la sangre y ciertos marcadores inflamatorios en la saliva. Interfiere con la presentación del antígeno y con la producción de IL-1 e IL-6 (Thanou-Stavraki *et al.*, 2008). Un análisis sistemático (Wang *et al.*, 2017) muestra que no existe diferencia significativa entre el uso de HCQ y un placebo en el tratamiento. Las reacciones adversas más habituales son: cefalea, mareos, náuseas y visión borrosa. En España se comercializa desde el año 2011. Existen en el mercado español presentaciones de 200 mg y 400 mg en forma de comprimidos recubiertos.

4.2.1.2 GLUCOCORTICOIDES

El uso de glucocorticoides es fundamental en el manejo de las manifestaciones extraglandulares, ya sea a nivel pulmonar, como renal o de cualquier tipo. Son utilizados principalmente en manifestaciones de tipo inflamatorio secundarias al SS. No existen ensayos controlados de uso de metilprednisolona vía intravenosa en el SS, aunque sí hay evidencias de uso de corticoides vía intravenosa en enfermedades pulmonares y renales asociadas al SS (Price *et al.*, 2017). Deben ser usados con cierto control, evitando tratamientos prolongados con el fin de que no se produzcan reacciones adversas graves secundarias al uso de glucocorticoides (Priori *et al.*, 2021).

4.2.1.3 AZATIOPRINA

La azatioprina en un principio se creyó que podía ser útil por una posible disminución del infiltrado linfocítico propio del SS, sin embargo, ensayos y estudios llevados a cabo posteriormente mostraron que la azatioprina no actúa como modificador de la enfermedad a nivel inmunológico en el SS (Price *et al.*, 1998). Sin embargo, es utilizado en ciertas manifestaciones extraglandulares a nivel renal o pulmonar. Puede provocar mielosupresión y leucopenia como reacciones adversas. Se comercializa en España desde el año 1972 en forma de comprimidos recubiertos de 50 mg. También, desde 1973 en forma de polvo para solución inyectable, bajo el nombre comercial de Imurel®.

4.2.1.4 CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida es utilizada en determinadas complicaciones como la glomerulonefritis refractaria a prednisolona o en ciertas complicaciones neurológicas. Se debe tener precaución en el uso de este fármaco. El uso de ciclofosfamida se relaciona con mielosupresión, infertilidad y cáncer. Está relacionado su uso con un mayor riesgo de desarrollo de linfomas, siendo conocida la mayor prevalencia de desarrollo de linfoma en el SS (Nocturne *et al.*, 2015). En España se

comercializa bajo el nombre comercial de Genoxal®, en forma de comprimidos (50 mg) o polvo para solución inyectable y perfusión (200 mg o 1000 mg).

4.2.1.5 METOTREXATO

El metotrexato es un fármaco inmunoregulador con propiedad antiinflamatoria. Es útil en el tratamiento del SS en aquellas personas que manifiestan molestias del tipo artritis inflamatoria (Gordon *et al.*, 2018). Una administración semanal de 0.3 mg/kg alivia la sintomatología de sequedad ocular y oral. Sin embargo, no es una primera opción en aquellos pacientes que sufren únicamente sintomatología relacionada con la sequedad. Las reacciones adversas más habituales son los trastornos gastrointestinales, cefalea, y leucopenia. En España se encuentra en tres formas farmacéuticas diferentes: solución inyectable, comprimidos y solución oral.

4.2.1.6 CICLOSPORINA

La ciclosporina actúa como un inhibidor de la calcineurina, ejerciendo efectos inmunomoduladores al bloquear la infiltración y activación de las células T y la subsiguiente liberación de citocinas inflamatorias. La ciclosporina también inhibe la activación de p38 y JNK, inhibiendo así la producción de IL-2 (Periman *et al.*, 2020). La ciclosporina no ha demostrado beneficios en la mejora de la xerostomía a nivel sistémico. Sin embargo, sí se utiliza a nivel ocular mediante el uso de gotas de ciclosporina A al 0.05%. Es conocido que protege el epitelio conjuntival a través de su acción antiapoptótica. Desde el año 2015 se comercializa en España en forma de colirio en emulsión bajo el nombre comercial de Ikervis®. Las reacciones adversas más frecuentes en el empleo en forma de colirio son el dolor en el lugar de la instilación, eritema palpebral, hiperemia ocular y aumento del lagrimeo. Otras formas farmacéuticas disponibles son: cápsulas blandas, solución oral y solución para perfusión.

4.2.2 NUEVOS AGENTES INMUNOSUPRESORES

4.2.2.1 LEFLUNOMIDA

Leflunomida actúa inhibiendo a la enzima dihidrooroato deshidrogenasa, que participa en la síntesis de novo de la pirimidina, e inhibe de forma reversible la proliferación de linfocitos autoinmunes y activados. Con el uso de leflunomida se observa una menor fatiga general y una disminución de los niveles de IgG, IgA, IgM y del FR. A su vez, se obtuvieron mejores resultados en la prueba de Schirmer. Los efectos secundarios más habituales que se han detectado son: trastornos gastrointestinales, alopecia o aumento de transaminasas (van der Heijden *et al.*, 2018). Desde el año 2000 se comercializa en España bajo el nombre comercial de Arava®, en

dosis de 10 y 20 mg en forma de comprimidos recubiertos. Actualmente existen diversos laboratorios que la comercializan.

4.2.2.2 INTERFERÓN- α

Algunos estudios recientes sugieren la importancia del IFN- α en la patogénesis de la enfermedad (Mavragani *et al.*, 2010). IFN- α , además de su conocida acción antiviral, tiene potentes efectos inmunomoduladores. Es capaz de mejorar el proceso de fagocitosis de los antígenos y regular la actividad inmune de macrófagos.

Es posible que el tratamiento con IFN- α a nivel oral pueda reestablecer la función de las glándulas salivales. 2 estudios controlados evaluaron la eficacia del IFN- α por vía oral. En uno se sugiere cierta mejoría en cuanto a la sequedad oral y ocular (Cummins *et al.*, 2003). Sin embargo, en el realizado en 497 pacientes no mostraron diferencias entre el grupo control y el placebo, además de una alta proporción de reacciones adversas (Shiozawa *et al.*, 1998). IFN- α se comercializa en España bajo el nombre comercial de Pegasys® en forma de solución inyectable en jeringa precargada (90, 135 y 180 mcg).

4.2.2.3 ÁCIDO MICOFENÓLICO

El ácido micofenólico inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMD), lo que conduce a la inhibición de la ruta de síntesis de *novo* de purinas. Tiene efecto antiproliferativo de linfocitos T activados y linfocitos B, puesto que estos dependen de la síntesis de *novo* de purina. En el tratamiento del SS, el ácido micofenólico ha sido utilizado en fase de mantenimiento junto a rituximab, en combinación con inmunoglobulina intravenosa en neuropatía en SS refractaria a glucocorticoides y azatriopina y en agranulocitosis en SS refractaria a corticoides y ciclosporina y en nefritis tubulointersticial (Chen *et al.*, 2020). Entre las reacciones adversas más habituales se encuentran los trastornos gastrointestinales, hipertensión, hipocalcemia, leucopenia e infecciones. El ácido micofenólico está disponible en España desde el año 2015 en forma de comprimidos en dosis de 180 y 360 mg.

4.2.2.4 MIZORIBINE

Mizoribine es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa. En diversos ensayos clínicos se ha demostrado mejoría en la secreción salival y en los síntomas relacionados con la sequedad ocular y oral. No se vieron diferencias en los parámetros inmunológicos (inmunoglobulinas totales y niveles de Ro) (Moutsopoulos *et al.*, 2008). Los efectos adversos afectan al 30% de los pacientes (síntomas gastrointestinales, alteración de valores hepáticos)

(Nakayamada *et al.*, 2007). Mizoribine es utilizado en Japón desde el año 1984. Actualmente no se encuentra comercializado en España.

4.2.2.5 REBAMIPIDE

Rebamipide es un citoprotector utilizado en el tratamiento de úlceras pépticas. Su mecanismo de acción podría ser la estimulación de la síntesis local de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico o el vascular endotelial. Gracias a sus efectos protectores de la mucosa y por su actividad antiinflamatoria, rebamipide ha sido estudiada para ser utilizada en el SS (Jin-Sil *et al.*, 2019). En otro estudio (Shrivastava *et al.*, 2018) los pacientes refirieron mejora de la sintomatología ocular, con mejoría en la funcionalidad. Rebamipide se mostró también efectivo en la recuperación de la superficie ocular. Rebamipide al 2% se muestra, por tanto, una alternativa a aquellos pacientes que, por motivos sociales o económicos, no puedan acceder a una terapia con suero autólogo. Un grupo de investigadores (Kinoshita *et al.*, 2013) determinó que la administración de rebamipide al 2% es comparable, en mejoría en cuanto a síntomas y signos, con el uso de ácido hialurónico al 0.1%. Este medicamento se encuentra comercializado en Corea del Sur.

4.2.2.6 DIQUAFOSOL

Diquafosol se trata de un dinucleótido agonista de los purinoreceptores P2Y(2). Actúa a nivel de los receptores de la superficie ocular estimulando la producción lagrimal y la secreción de mucina (Nakamura *et al.*, 2012). Parece ser que estos receptores también están presentes en las glándulas de Meibomio, pudiendo estimular también la producción lipídica. El diquafosol podría utilizarse conjuntamente a las *lágrimas artificiales* o como sustituto de estas cuando son insuficiente. Ha demostrado mejoría en parámetros objetivos como el tiempo de rotura (BUT) lagrimal y la prueba de tinción ocular OSS (Koh, 2015) (Yokoi *et al.*, 2016). Se comercializa en Japón bajo el nombre de Diquas® desde el año 2010.

4.2.2.7 FINGOLIMOD

El fingolimod es un análogo estructural de la esfingosina. Actúa como modulador de los receptores S1P como fingolimod-fosfato. Es capaz de inhibir la salida de nódulos linfocíticos de células T activadas a nivel de las glándulas lagrimales y salivales (Chun *et al.*, 2010). En estudios realizados en modelos murinos se ha observado: una disminución del número de células B y células T circulantes, un aumento del flujo salival y una disminución del infiltrado glandular (Cohen *et al.*, 2020). Fingolimod se posiciona como una posibilidad de tratamiento para el SS en humanos. Se comercializa en España en forma de cápsulas duras en dosis de 0.25 y 0.5 mg.

4.2.3 TERAPIAS BIOLÓGICAS

El uso de terapias dirigidas como parte del tratamiento del SS debe ser considerado en pacientes con enfermedad sistémica severa refractaria a otros tratamientos previos (Ramos-Casals *et al.*, 2020).

4.2.3.1 TERAPIAS DIRIGIDAS A CÉLULAS B: RITUXIMAB, EPRATUZUMAB

4.2.3.1.1 RITUXIMAB

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-CD20, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a inhibidores del TNF. Según la SER, se recomienda el uso de rituximab en pacientes con manifestaciones extraglandulares o parotidomegalia que no hayan respondido a terapia con FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) o inmunosupresores químicos. Otros estudios muestran mejoría en pruebas objetivas relacionadas con la queratoconjuntivitis seca (Zapata *et al.*, 2007) y mejoría en cuanto a fatiga muscular y cansancio. Las reacciones adversas más habituales son aquellas relacionadas con la perfusión (fiebre y dolor muscular). Es conocido el aumento de los niveles de BAFF en sangre tras la administración de rituximab, lo que podría ser perjudicial por la estimulación de nuevas células B autoinmunes. Se recomienda su uso en pacientes con manifestaciones sistémicas refractarias al tratamiento con glucocorticoides y otros inmunosupresores. Las reacciones adversas más habituales son: infecciones, neutropenia y leucopenia, reacciones relacionadas con la perfusión y fiebre. En España está disponible en forma de concentrado para solución para perfusión, en dosis de 100, 500 y 1400 mg.

4.2.3.1.2 EPRATUZUMAB

Epratuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD22. Se trata de un medicamento que ayuda a regular la sobreexpresión de células CD22 en el SS. Se demostró (Steinfeld *et al.*, 2006) una mejoría en síntomas relacionados con la fatiga y la sequedad ocular y oral en tratamientos a lo largo de 6 meses. Disminuyeron los niveles de células B circulantes en hasta un 54%. Epratuzumab es, por tanto, una esperanza terapéutica en el tratamiento del SS. En otro estudio (Gottenberg *et al.*, 2018) realizado en 1584 pacientes con SS secundario a lupus eritematoso, se observó mejoría en los pacientes con una disminución del número de células B y de los niveles de IgM. Son necesarios más ensayos para demostrar la eficacia de este fármaco (Letaief *et al.*, 2018). Epratuzumab está aprobado por la FDA, sin embargo, no se comercializa en España.

4.2.3.2 TERAPIA DIRIGIDA BAFF: BELIMUMAB

BAFF está claramente implicado en la patogénesis del SS. Neutralizar a BAFF puede ser una estrategia interesante en el tratamiento de esta y otras enfermedades autoinmunes. Belimumab es un anticuerpo monoclonal anti-BAFF. Existen dos estudios de fase 2 en los que ha sido usado. En uno (Wise *et al.*, 2020), realizado en pacientes con artritis reumatoide, los resultados no son esclarecedores. En la artritis reumatoide la activación de las células B no está exclusivamente mediada por BAFF, lo que explicaría los resultados. En el otro, realizado en pacientes con lupus eritematoso, los resultados obtenidos fueron positivos (Wallace *et al.*, 2009). En otro estudio en fase 3, con más de 800 pacientes (R.A. *et al.*, 2010), mostraron beneficios importantes en pacientes con lupus eritematoso. Sin embargo, son necesarios más ensayos para determinar la duración y nivel terapéutico óptimo del tratamiento, así como los efectos adversos a largo plazo. Los trastornos hematológicos y linfáticos, junto con los trastornos en el lugar de inyección son las reacciones adversas más habituales. Belimumab se comercializa en España bajo el nombre comercial de Benlysta® en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión (120 o 400 mg) y en forma de solución inyectable en forma farmacéutica (200mg).

4.2.3.3 TERAPIAS DIRIGIDAS A CITOCINAS: INFLIXIMAB, ETANERCEPT

4.2.3.3.1 INFLIXIMAB

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que actúa como inhibidor del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Se trata de un fármaco con eficacia demostrada en ciertas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (Akahoshi *et al.*, 2002) o la enfermedad de Crohn. Con relación al SS, se observó mejoría en pacientes diagnosticados de SS primario tras un año de tratamiento y seguimiento (Steinfeld *et al.*, 2002). Sin embargo, un estudio más completo (Mariette *et al.*, 2004) señala que no existe evidencia en cuanto al uso de infliximab en el SS primario. Las infecciones, los trastornos hematológicos, los trastornos gastrointestinales y la conjuntivitis son las reacciones adversas más habituales. Está disponible en España en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión (100 mg) o en solución inyectable en jeringa precargada (120 mg).

4.2.3.3.2 ETANERCEPT

Etanercept actúa inhibiendo de forma competitiva la unión del TNF al receptor de TNF de superficie celular impidiendo la respuesta celular mediada por TNF, provocando que sea biológicamente inactivo. En dos estudios (Sankar *et al.*, 2004; Zandbelt *et al.*, 2004) realizados en los que se empleó este medicamento para tratar pacientes diagnosticados con SS no se

encontraron evidencias de mejoría de la enfermedad. Incluso es posible que la actividad INF-alfa y los niveles de BAFF se encuentren elevados en plasma en pacientes con SS tratados con etanercept, lo que explicaría la falta de eficacia como tratamiento. Las reacciones adversas a nivel hematológico son las más frecuentes junto a cefalea y trastornos gastrointestinales. Se comercializa en forma de solución inyectable en jeringa precargada en dosis de 25 o 50 mg, y en forma de polvo y disolvente para solución inyectable para uso pediátrico o adulto (10 o 25 mg).

4.2.3.4 TERAPIAS DIRIGIDAS A CÉLULAS T: EFALIZUMAB, ABATACEPT

4.3.3.4.1 EFALIZUMAB

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuya diana son los receptores CD11a del antígeno 1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1). LFA-1 juega un papel clave en el proceso por el cual los leucocitos abandonan el torrente sanguíneo para ingresar a los tejidos. Al bloquear esta interacción se produce una interferencia en la activación y reactivación de células T, inhibiendo la extravasación linfocítica. Este fármaco podría tener un papel importante en el SS al controlar la migración linfocítica de glándulas exocrinas (Bolstad *et al.*, 2003). Efalizumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis (Papp *et al.*, 2006), sin embargo, efectos adversos graves como leucoencefalopatías han provocado la retirada del fármaco como tratamiento (Gadzia *et al.*, 2010). España suspendió la comercialización de efalizumab (Raptiva®) en el año 2009 por riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes que utilizaban efalizumab.

4.3.3.4.2 ABATACEPT

Abatacept es una proteína de fusión, formada por la región Fc (fragmento cristalizante) de la inmunoglobulina IgG1 fusionada al dominio extracelular del receptor proteico CTLA-4. Abatacept se une a los ligandos CD80 y CD86, evitando que la célula T puede ser activada. En definitiva, impide que las células presentadoras de antígeno entreguen la señal de coestimulación, evitando que las células T puedan activarse completamente. Este fármaco ha sido aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a otros fármacos. Al ser un fármaco con la posibilidad de suprimir la función de las células T tiene potencial como posible tratamiento para la psoriasis u otras patologías autoinmunes como el SS. No debe utilizarse en combinación a otros tratamientos biológicos por las posibles reacciones adversas graves que pueden desencadenarse, como el aumento en la incidencia de neoplasmas.

Algunos estudios (Meiners *et al.*, 2014) señalan que el tratamiento con abatacept es efectivo, seguro y bien tolerado. Muestran mejoras en la actividad de la enfermedad, pruebas de

laboratorio y en síntomas relacionados con la fatiga. Otros ensayos, (van Nimwegen *et al.*, 2020) (Baer *et al.*, 2021) desaconsejan el uso de abatacept como tratamiento habitual de la enfermedad, señalando que son necesarios más ensayos en un futuro para evaluar la posible utilidad. Son frecuentes los trastornos gastrointestinales y los trastornos en el lugar de la inyección. Abatacept se comercializa en España bajo el nombre comercial de Orencia® en forma de solución inyectable en jeringa o pluma precargada (125 mg) y en polvo para concentrado para solución para perfusión (250mg).

4.2.4 NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

En el 2014, un estudio en fase II evaluó la posible utilidad de una formulación natural rica en catequinas del té para tratar la xerostomía. Los resultados mostraron una restauración parcial de la función salival con una mejora objetiva en la producción de saliva. Estos datos justifican que pueda realizarse ensayos clínicos a gran escala (de Rossi *et al.*, 2014).

Se evaluó en 2015 el uso de timosina β_4 , a modo de gotas oculares, para mejorar los signos y síntomas asociados al ojo seco. Se trata de un péptido obtenido originariamente del timo. En el estudio, se determinó que se trata de un fármaco seguro y bien tolerado, con mejoras significativas de las molestias oculares (Sosne *et al.*, 2015).

En 2017 se realizó un estudio para comprobar la eficacia de la terapia de luz láser de baja intensidad en pacientes con xerostomía. Los resultados no mostraron diferencias en cuanto a la mejora en el flujo salival entre el grupo tratado con la nueva terapia y el grupo tratado con placebo (Fidelix *et al.*, 2018).

En 2018 se evaluó en un estudio en fase II la eficacia clínica y seguridad de un fármaco llamado baminercept, una linfotoxina. Los resultados mostraron que no existía mejora significativa en las manifestaciones tanto glandulares como extraglandulares (St.Clair *et al.*, 2018). También en el año 2018 se evaluó la efectividad de las inyecciones en las glándulas lagrimales de plasma rico en plaquetas para el manejo del ojo seco severo. Se obtuvieron resultados positivos, con mejoría en pruebas objetivas de evaluación lagrimal. Se consideró un mejor tratamiento que el uso de ácido hialurónico de forma individual para el manejo del ojo seco (Avila *et al.*, 2019).

Se ha comprobado la eficacia y seguridad en el 2022 de 3 fármacos biológicos en un estudio en fase II: filgotinib, lanraplenib y tirabrutinib. Los 3 fármacos tienen mecanismos de acción

diferentes, sin embargo, no se obtuvieron resultados satisfactorios. Diversos hospitales de la geografía española participaron en este estudio (Price *et al.*, 2022).

4.2.5. RECOMENDACIONES PARA EL USO DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL SS

Se recomienda el uso de rituximab como fármaco biológico de primera elección en casos de manifestaciones extraglandulares severas en el SS, en casos refractarios al uso de otros tratamientos más convencionales. Belimumab o Abatacept podrían ser útiles en ciertos casos (Sánchez *et al.*, 2019). Los inhibidores TNF- α no deben ser utilizados en el tratamiento de los síntomas relacionados con la sequedad en el SS primario (Vivino *et al.*, 2016).

4.3 ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.3.1 MANIFESTACIONES GLANDULARES

4.3.1.1 QUERATOCONJUNTIVITIS SECA

Es importante que el paciente comprenda bien los factores que agravan los síntomas y el manejo adecuado de la sintomatología. Como parte del **tratamiento no farmacológico** se debe evitar el uso de medicamentos de acción sistémica que disminuyan las secreciones lagrimales, como algunos anticolinérgicos (psicotropos), antagonistas muscarínicos (tamsulosina), antihistamínicos, opioides y antihipertensivos (Graue Hernández *et al.*, 2020). Se recomienda no fumar, no consumir alcohol y evitar exposiciones largas y continuadas a pantallas. Puede resultar útil incorporar suplementos de ácidos grasos omega-3 en la dieta. En casos más graves el uso de lentes de contacto rígidas gas permeable es fundamental (Molina-Solana *et al.*, 2020).

A nivel **farmacológico**, la primera línea de tratamiento para la sequedad ocular consiste en el uso de *lágrimas artificiales*. Llevan un agente viscosizante que busca aumentar el tiempo de permanencia del preparado en la superficie ocular. Los agentes viscosizantes más habituales son: carboximetilcelulosa (CMC), hipromelosa, dextrano, propilenglicol (PG), polietilenglicol (PEG), glicerina y povidona (Kathuria *et al.*, 2021). Es también frecuente que contengan ácido hialurónico, altamente higroscópico e hidratante. Existen preparados en forma de ungüentos oftálmicos que se aplican por la noche. En casos donde coexistan hiposecreción acuosa y una inestabilidad evaporativa lagrimal deben utilizarse lágrimas artificiales con componentes lipídicos específicos, como el aceite de ricino (Foulks *et al.*, 2015). Otra opción son los *sprays* liposomales (Craig *et al.*, 2010).

En la queratoconjuntivitis seca existe respuesta inflamatoria a nivel corneal. Es habitual el uso de glucocorticoides tópicos como metilprednisolona. Deben usarse durante un período corto de tiempo para evitar los posibles efectos adversos: elevación de la presión intraocular (glaucoma) y cataratas. Otros antiinflamatorios tópicos utilizados son el diclofenaco y la indometacina, pero pueden reducir la sensibilidad corneal (Aragona *et al.*, 2000).

A nivel sistémico es frecuente el uso de pilocarpina o cevimelina, secretagogos que estimulan la secreción lagrimal y salival. Ambos medicamentos han demostrado una sólida eficacia terapéutica, sin embargo, se alcanzan mejores resultados en sintomatología de sequedad oral (Foulks *et al.*, 2015). Los efectos adversos más comunes son: palpitaciones, sudoración y enrojecimiento. La cevimelina, análogo sintético de la muscarina, es otra sustancia que actúa como agonista muscarínico. Presenta una menor tasa de fracaso con respecto a utilidad que la pilocarpina (32% frente a 61%) y una menor frecuencia de reacciones adversas (Noaiseh *et al.*, 2014).

En casos refractarios se recomienda el uso de suero autólogo. En el suero autólogo están presentes componentes relacionados con el desarrollo, migración y diferenciación de las células más superficiales del epitelio ocular (factor de crecimiento epitelial, el factor β Transformante del Crecimiento de los Fibroblastos, la vitamina A, la sustancia P) (López-García *et al.*, 2007). Se observó que los pacientes tratados con gotas de suero autólogo obtuvieron mejores resultados en la prueba de OSDI (Ocular Surface Disease Index) que los tratados con *lágrimas artificiales* (Semeraro *et al.*, 2016). Relacionaron el resultado con la mayor contribución al trofismo de la superficie ocular gracias a los factores de crecimiento presentes en el suero autólogo.

Otra de las opciones de tratamiento existente consiste en realizar una oclusión puntual lagrimal (Ervin *et al.*, 2017). El fin es impedir o disminuir el drenaje de la lágrima a través de los puntos lagrimales. Las complicaciones más habituales son dolor, hinchazón y posibles infecciones en la zona ocluida. La eficacia es comparable a la del suero autólogo (Elsayed, 2022). En situaciones más graves puede ser recomendable la pulsación térmica (LipiFlow), que consiste en la aplicación localizada de calor y presión terapéutica en los cuatro párpados con el fin de mejorar el drenaje de las glándulas de meibomio. Esta técnica es útil tanto en fenómenos de hiposecreción glandular como de obstrucción glandular (Li *et al.*, 2020). En la **tabla 5** se muestra un cuadro de manejo de la queratoconjuntivitis seca en función de la severidad de la misma.

Tabla 5. Algoritmo del manejo de la queratoconjuntivitis seca. Adaptado de Vivino et al., 2016.

| DIAGNÓSTICO | TRATAMIENTO | | | |
|---|--|---|---|---|
| | SEVERIDAD 1 | SEVERIDAD 2 | SEVERIDAD 3 | SEVERIDAD 4 |
| OJO SECO ACUOSO DEFICIENTE SIN DISFUNCIÓN EN GLÁNDULAS DE MEIBOMIO | <ul style="list-style-type: none"> - Medidas higiénico-sanitarias. - Supresión de medicación sistémica ofensiva. - Lágrimas artificiales, geles, ungüentos. | <ul style="list-style-type: none"> - Suplementos de ácidos grasos omega-3. - Terapia antiinflamatoria local: ciclosporina A. - Terapia antiinflamatoria local transitoria: glucocorticoides. - Secretagogos. | <ul style="list-style-type: none"> - Suero autólogo. - Lentes de contacto rígidas. - Oclusión puntual permanente. | <ul style="list-style-type: none"> - Antiinflamatorio de acción sistémica. - Blefaroplastia |
| OJO SECO ACUOSO DEFICIENTE CON DISFUNCIÓN EN GLÁNDULAS DE MEIBOMIO | <ul style="list-style-type: none"> - Medidas higiénico-sanitarias. - Supresión de medicación sistémica ofensiva. - Lágrimas artificiales con componentes lipídicos. - Compresas calientes en párpado | <ul style="list-style-type: none"> - Suplementos de ácidos grasos omega-3. - Terapia antiinflamatoria local: ciclosporina A. - Terapia antiinflamatoria local transitoria: glucocorticoides. - Secretagogos. - Spray liposomal. - Tapones lagrimales. | <ul style="list-style-type: none"> - Suero autólogo. - Lentes de contacto rígidas. - Oclusión puntual permanente. - LipiFlow. | <ul style="list-style-type: none"> - Antiinflamatorio de acción sistémica. - Blefaroplastia |

4.3.1.2 MANIFESTACIONES ORALES

La mayoría de los pacientes sufre una disminución del flujo salival y aumento de la viscosidad a causa de una deficiencia del componente acuoso. A nivel **no farmacológico**, el uso de aparatos que humidifiquen el aire del ambiente puede ayudar a aliviar los síntomas en algunos pacientes. Por otro lado, es necesaria una higiene bucodental óptima y evitar el consumo de azúcares (Leonard *et al.*, 2006). Se recomienda el uso de pastas de dientes fluoradas, con una concentración en torno a 2800 – 5000 partes por millón (ppm). Pueden utilizarse colutorios con clorhexidina dos veces al día durante un tiempo máximo de 2 semanas cada 3 meses. El uso de clorhexidina evita la formación de placa y previene la aparición de gingivitis (Al-Hashimi, 2001).

Para el manejo de síntomas leves de sequedad se puede recomendar: beber agua, chupar hielos y masticar chicles sin azúcar. Para síntomas más graves pueden utilizarse *sustitutos de saliva*, generalmente en formato *spray*. Estos *sustitutos de saliva* deben tener un pH neutro y contener flúor y otros electrolitos, mimetizando la composición natural de la saliva (Ramos-Casals *et al.*, 2020). Los *sustitutos de saliva* son utilizados cuando con la estimulación tanto no farmacológica como farmacológica no proporcionan los resultados de alivio deseados. Estos productos pueden llevar en su composición: mucinas de origen animal o vegetal, extractos de algas (carragenanos), carboximetilcelulosa, sorbitol, hidroxietilcelulosa o goma xantana. Para la estimulación de la producción de saliva pueden utilizarse algunas sustancias a nivel tópico, evitando aquellos productos que contengan azúcares o sustancias ácidas, ya que aumentan el riesgo de caries. Se recomienda el consumo de yogures y limón como estimulantes salivales. Existen también algunas preparaciones comerciales en el mercado, como OralBalance® y Xerostom® (Jané Salas *et al.*, 2014). A **nivel sistémico** se utilizan sialogogos como la pilocarpina o la cevimelina.

En la **figura 3** se muestra un algoritmo de tratamiento de la sequedad ocular en función de los resultados en las pruebas sialométricas.

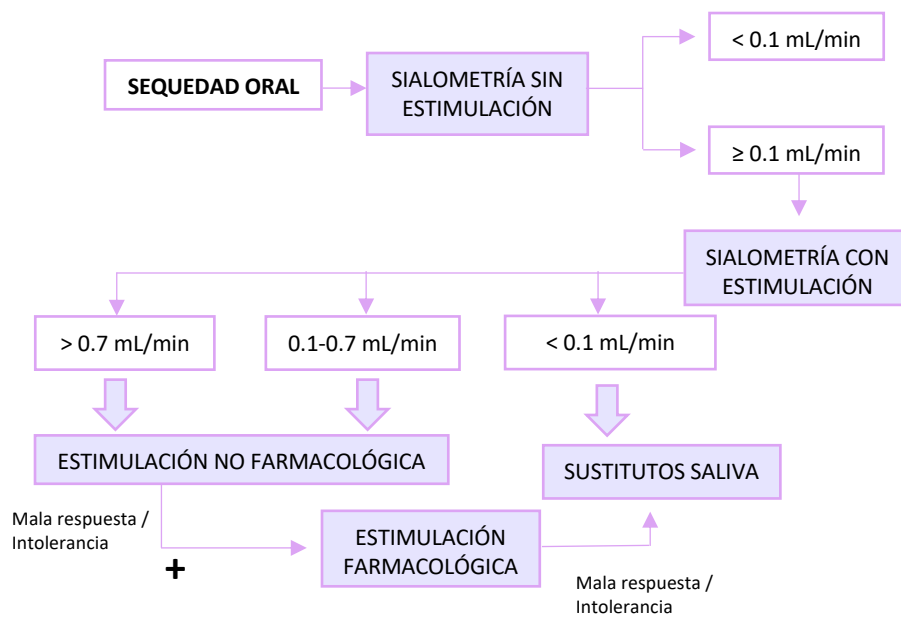
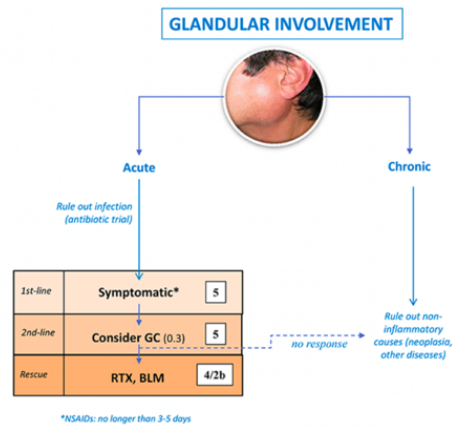


Figura 3. Algoritmo del manejo de las manifestaciones orales en el SS, tomado y adaptado de Ramos-Casals *et al.*, 2020.

La parotiditis es uno de los síntomas más habituales en niños en el SS. En inflamación aguda de la parótida se comienza con tratamiento sintomático a base de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En caso de no mejoría, se utilizan glucocorticoides. Como terapia de rescate, se emplean

rituximab (RTX) o belimumab (BLM). A continuación, en la **figura 4** aparece un algoritmo terapéutico del tratamiento para la parotiditis.



GC: glucocorticoides; RTX: rituximab; BLM: belimumab

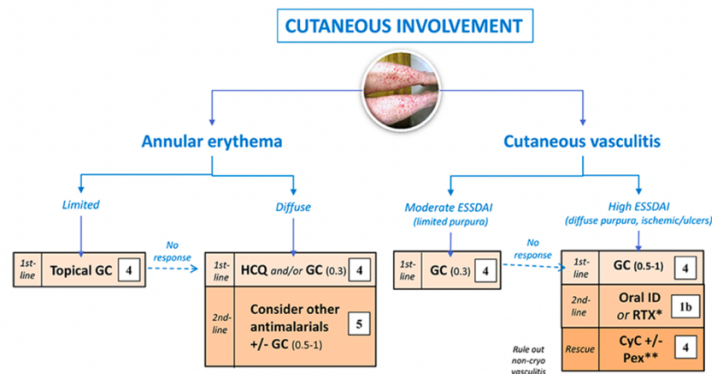
Figura 4. Esquema del manejo terapéutico de la parotiditis asociada al SS, tomado y adaptado de Ramos-Casals *et al.*, 2020.

4.3.1.3 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

El tratamiento de la piel seca en el SS es similar al manejo de la xerosis en otras condiciones. Es fundamental mejorar la **hidratación** de la piel, compensar la falta de lípidos en la barrera cutánea y mejorar la función barrera. Es necesario la aplicación de agentes hidratantes. Estos agentes pueden ser hidrofílicos, como la urea o el glicerol, o lipofílicos, como ceramidas o ciertos componentes de aceites naturales (Augustin *et al.*, 2019). A nivel vaginal es recomendable el uso de lubricantes, evitando componentes que causen irritación (petrolatos o aceites).

Casi la mitad de los pacientes con SS que manifiestan el **fenómeno de Raynaud**, requieren de tratamiento farmacológico. El tratamiento inicial consiste en el uso de fármacos bloqueadores de los canales de calcio o antagonistas del calcio. En pacientes con presión arterial baja o que sufran de hipotensión ortostática es importante comenzar a dosis bajas. Como tratamiento no farmacológico se recomienda el uso de guantes para proteger las manos del frío y de cremas de manos que eviten la deshidratación y sequedad de estas (Fox *et al.*, 2006). En ciertas ocasiones se hace uso de corticoides tópicos para tratar el **prurito**, evitando tratamientos de larga duración. También se recomienda el uso diario de protección solar. La luz solar que causa sensibilidad en pacientes con enfermedades autoinmunes no se encuentra en el espectro del ultravioleta B (UVB) (290-320nm). Por tanto, deben usarse protectores solares que cubran tanto

el espectro del UVB como del ultravioleta A (UVA) (320-400nm). Se muestra, en la **figura 5**, un esquema del manejo terapéutico del eritema anular y de la vasculitis cutánea, manifestaciones comunes en el SS.



CyC: ciclofosfamida; HCQ: hidroxicloroquina; ID: agentes inmunosupresores

Figura 5. Esquema del manejo terapéutico del eritema anular y la vasculitis cutánea en el SS, tomado y adaptado de Ramos-Casals *et al.*, 2020.

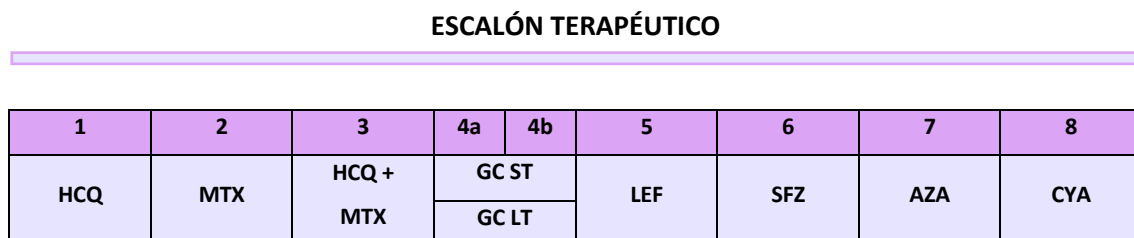
4.3.2. MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES

4.3.2.1 MANIFESTACIONES DE DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

En la primera línea de tratamiento del dolor musculoesquelético se encuentran los salicilatos o AINES. Entre los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), los antimaláricos (hidroxicloroquina) han demostrado ser útiles en la disminución de la sintomatología relacionado con artralgia, mialgia y linfadenopatía. El siguiente paso en el escalón terapéutico es el uso de metotrexato (MTX). Se administra una dosis oral semanal, comenzando con 7.5 mg a la semana junto a ácido fólico. En pacientes que requieran dosis superiores a 15 mg se recomienda que se autoadministren vía parenteral el medicamento para garantizar la absorción y disminuir la toxicidad gástrica. Se recomienda la combinación de ambos medicamentos cuando con uno solo es insuficiente.

En casos donde exista intolerancia al tratamiento con MTX, se recomienda el uso de leflunomida. Se inicia a dosis de 20 mg al día, vigilando posibles efectos adversos gastrointestinales. Se debe controlar la función hepática periódicamente. Es posible la combinación de leflunomida y metotrexato. Se han utilizado fármacos como azatioprina o sulfasalazina con resultados poco esclarecedores. El uso de glucocorticoides es muy efectivo en el tratamiento del dolor musculoesquelético, sin embargo, deben utilizarse durante un tiempo limitado por los efectos

adversos que pueden producir: osteoporosis, diabetes, cataratas, glaucoma. En la **figura 5** se muestra un escalón terapéutico de los fármacos empleados en el dolor musculoesquelético asociado al SS.



MTX: metotrexato; GC ST/LT: glucocorticoides a corto/largo plazo; LEF: leflunomida; SFZ: sulfasalazina; AZA: azatioprina; CYA: Ciclosporina A.

Figura 5. Escalón terapéutico en el tratamiento del dolor musculoesquelético. Adaptado de Vivino et al., 2016.

4.3.2.2 MANIFESTACIONES PULMONARES Y RENALES

La principal manifestación a nivel pulmonar es la tos seca, probablemente como consecuencia de la sequedad bronquial. Se recomienda el uso de humidificadores en las habitaciones y lavados nasales frecuentes para mejorar la sintomatología. Es posible la aparición de neumonitis intersticial inespecífica. La terapia con ciclofosfamida es muy eficaz en pacientes que sufren una evolución rápida de la neumonitis intersticial o en pacientes que recaen al retirar la terapia con glucocorticoides (Yamanaka *et al.*, 2000).

A nivel renal, una complicación habitual es la nefritis intersticial, que cursa con elevación de la creatinina en plasma y anormalidades en la función tubular. El tratamiento inicial será con corticoides, debiendo mostrar mejoría en la concentración de creatinina en plasma a las pocas semanas (Adam *et al.*, 2006). En caso de recaída en la retirada de la terapia con glucocorticoides, el siguiente escalón terapéutico sería la azatioprina o el ácido micofenólico (Goules *et al.*, 2000).

4.4 SÍNDROME DE SJÖGREN EN SITUACIONES ESPECIALES

4.4.1. SÍNDROME DE SJÖGREN Y EMBARAZO

Las mujeres que padecen el SS tienen mayor probabilidad de sufrir complicaciones durante el embarazo en comparación a aquellas que no sufren ningún tipo de enfermedad autoinmune. La

enfermedad tiende a empeorar durante el embarazo y más aún en el período postparto. Diversos estudios han mostrado una alta tasa en el número de abortos espontáneos y pérdida fetal asociada al SS en comparación con mujeres que no sufren enfermedades autoinmunes (Gupta *et al.*, 2017).

Existe también una mayor incidencia de partos prematuros, siendo el peso medio significativamente menor en los hijos de mujeres con SS. Dos complicaciones conocidas en este tipo de embarazos son el lupus neonatal y el bloqueo cardíaco congénito (Gupta *et al.*, 2017). En los momentos previos a la gestación, la mujer debe estar plenamente informada de los posibles problemas. Además, debe mantener la enfermedad bien controlada al menos los tres meses previos. Es importante realizar un perfil completo de autoanticuerpos. Si la madre es positivo en anticuerpos anti-SS-A aumenta el riesgo del niño de padecer un bloqueo cardíaco congénito. El uso de hidroxicloroquina reduce la recurrencia de bloqueo cardíaco congénito en un 50%, por lo que sugiere su uso como parte de la prevención secundaria en mujeres embarazadas que son positivo en anticuerpos anti-SS-A (Izmirly *et al.*, 2020). En la **tabla 6** se muestra un cuadro-resumen de los distintos fármacos empleados en el SS y su compatibilidad con el embarazo y la lactancia.

Tabla 6. Compatibilidad de diversos fármacos usados en el SS con el embarazo y la lactancia. Tomado y adaptado de Juanola Roura *et al.*, 2010.

| FÁRMACO | CATEGORÍA FDA | COMPATIBILIDAD LACTANCIA |
|----------------------------|---------------|--------------------------|
| Glucocorticoides | B | Sí |
| AINEs | B | Sí |
| Inhibidores COX-2 | C | Datos insuficientes |
| Hidroxicloroquina | C | Sí |
| Metotrexato | X | No |
| Leflunomida | X | No |
| Sulfasalazina | B | Sí, con precaución |
| Azatioprina | D | No |
| Ciclofosfamida | D | No |
| Ciclosporina A | C | No |
| Ácido micofenólico | C | No |
| Fingolimod | C | Datos insuficientes |
| Agentes anti TNF- α | B | Datos insuficientes |
| Rituximab | C | Datos insuficientes |

4.4.2. SÍNDROME DE SJÖGREN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

El SS es una patología infradiagnosticada y desconocida en la infancia (Lieberman, 2013). En un estudio realizado en 300 niños (Basiaga *et al.*, 2021), se vio que el 77% de los niños diagnosticados con el SS no coincidían con los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2016, aunque es cierto que hasta en el 37% de ellos no se realizaron las pruebas suficientes como para poder alcanzar resultados compatibles con esos criterios. Los síntomas más comunes no relacionados con la sequedad fueron: artralgia (54%) y parotiditis (47%). Varios estudios coinciden en la parotiditis como una de las manifestaciones más frecuentes en la infancia, siendo el resto de la sintomatología muy similar entre adultos y niños (Cimaz *et al.*, 2003).

4.4.3. SÍNDROME DE SJÖGREN EN PACIENTES EN EDAD AVANZADA

La prevalencia de esta enfermedad es sustancialmente mayor en edades avanzadas. El diagnóstico y el tratamiento en pacientes en edad avanzada es complejo. Existe mucha sintomatología relacionada con otras patologías que puede encubrir un correcto diagnóstico de SS. La ACR/EULAR no ha facilitado ninguna guía de tratamiento específico en pacientes ancianos, sin embargo, no difiere mucho del que reciben personas adultas de menor edad. Es importante realizar una correcta monitorización de este tipo de pacientes para evitar posibles reacciones adversas. El test de Schirmer es menos útil en estos pacientes, ya que la sequedad glandular es relativamente común en pacientes de mayor edad. En estos pacientes es mejor realizar pruebas como OSS para evaluar la queratoconjuntivitis seca (Moerman *et al.*, 2013).

4.5 EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO Y DEL ÓPTICO-OPTOMETRISTA EN EL MANEJO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Como se ha mencionado anteriormente, la queratoconjuntivitis seca es la principal sintomatología relacionada con el SS. El ojo seco afecta a entre el 15 y el 30% de la población, por lo que no es exclusivo del SS; factores como el envejecimiento, la menopausia, el uso abusivo de lentes de contacto o el empleo excesivo de pantallas son un denominador común que pueden empeorar el síndrome del ojo seco. Las farmacias y las ópticas, como centros sanitarios, son un filtro muy importante para detectar esta sintomatología. Desde el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) se lanzó una campaña en el año 2020 denominada “Sequedad Ocular desde la Farmacia Asistencial”, que buscaba formar a los profesionales en las principales causas de la sequedad ocular.

Además de la labor de detección precoz que puede llevarse a cabo en farmacias, los profesionales especialistas en el ojo seco son los ópticos-optometristas y los oftalmólogos. Los centros ópticos y oftalmológicos se sitúan como un pilar fundamental a la hora de poder detectar pacientes que puedan sufrir el SS. Además, el papel del óptico puede ser importante en el manejo de la enfermedad en caso de que fuera necesario el uso de lentes de contacto especiales, útiles en el tratamiento del ojo seco (la Porta Weber *et al.*, 2016). En un estudio (Bilkhu *et al.*, 2014) realizado en el Reino Unido sobre el manejo del ojo seco en 50 farmacias, se concluyó que era necesario un mejor conocimiento del problema por parte de las farmacias y que se debían mejorar las relaciones y comunicaciones entre profesionales, con el fin de derivar al paciente a un centro más especializado para un mejor manejo de la sintomatología.

5. CONCLUSIONES

A partir de la información que se ha recopilado en esta revisión, se puede concluir que:

1. El SS es una enfermedad autoinmune multidisciplinar que genera manifestaciones clínicas tanto a nivel glandular como extraglandular, disminuyendo sustancialmente la calidad de vida de los pacientes; principalmente mujeres.
2. El objetivo principal del abordaje terapéutico en el manejo del SS es el tratamiento sintomático, especialmente a nivel de las manifestaciones glandulares. Se emplean: lubricantes, fármacos colinérgicos, ciertos antiinflamatorios y medidas no farmacológicas. Para manifestaciones extraglandulares sistémicas la terapia farmacológica es más compleja, incluyéndose en ella fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores y terapias biológicas, atendiendo a la escala de gravedad de cada paciente.
3. La terapia inmunomoduladora es complicada y engloba a fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores y terapias biológicas dirigidas.
4. En general, los fármacos inmunomoduladores empleados no refieren indicación en sus respectivas fichas técnicas para el manejo del SS, al haber un número muy escaso de ensayos clínicos con estos. Además, en las diferentes guías de tratamiento disponibles como la Sociedad Británica de Reumatología, la EULAR o la *Rheumatic Disease Clinics of North America*, las indicaciones de estos son poco claras en cuanto a utilización y posicionamiento terapéutico.
5. Rituximab se posiciona como el fármaco biológico de primera elección en casos de manifestaciones extraglandulares severas en el SS, particularmente en casos refractarios al uso de otros tratamientos más convencionales.

6. En situaciones especiales, el manejo de la enfermedad se complica. En el embarazo y lactancia hay que tener especial precaución con los fármacos empleados, pues muchos de ellos no pueden ser utilizados. Igualmente, se debe mantener un control especial en el embarazo, vigilando las posibles complicaciones. En pacientes de edad avanzada es esencial una correcta monitorización de la terapéutica empleada.
7. El avance en el conocimiento de la etiopatogenia del SS abrirá paso a nuevas dianas terapéuticas lo que permitirá sin duda el desarrollo de novedosas terapias dirigidas cada vez más específicas, eficaces y seguras. Poder actuar con eficacia a distintos niveles de la patogénesis de la enfermedad podría llegar a frenar o revertir el avance de esta.
8. Los profesionales sanitarios deben mantener una actitud colaborativa y comunicativa para poder ayudar a detectar de manera precoz, la prevención y la atención y cuidado de los pacientes. El farmacéutico comunitario-óptico-optometrista ocupa un papel asistencial y social clave por su proximidad y cercanía con el paciente, siendo esencial la formación especializada de estos profesionales para poder contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con SS y evitando ciertas complicaciones.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Adam FU, Torun D, Bolat F, Zumrutdal A, Sezer S, Ozdemir FN. Acute renal failure due to mesangial proliferative glomerulonephritis in a pregnant woman with primary Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology*. 2006;25(1).
- Akahoshi T, Watabe H. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nippon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 2002;60.
- Al-Hashimi I. The management of Sjögren's syndrome in dental practice. *Journal of the American Dental Association*. 2001;132(10).
- 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. *Reumatología Clínica*. 2019;15(6).
- Aragona P, Tripodi G, Spinella R, Laganà E, Ferreri G. The effects of the topical administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs on corneal epithelium and corneal sensitivity in normal subjects. *Eye*. 2000;14(2).
- Augustin M, Wilsmann-Theis D, Körber A, Kersch M, Itschert G, Dippel M, et al. Diagnosis and treatment of xerosis cutis – a position paper. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2019 Nov 1;17(S7):3–33.

- Avila MY, Iguá AM, Mora AM. Randomised, prospective clinical trial of platelet-rich plasma injection in the management of severe dry eye. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(5).
- Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW, Sumida T, Takeuchi T, Seror R, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: Results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(3).
- Basiaga ML, Stern SM, Mehta JJ, Edens C, Randell RL, Pomorska A, et al. Childhood Sjögren syndrome: Features of an international cohort and application of the 2016 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021;60(7).
- Bilkhu PS, Wolffsohn JS, Tang GW, Naroo SA. Management of dry eye in UK pharmacies. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2014;37(5).
- Bolstad AI, Eiken HG, Rosenlund B, Alarcón-Riquelme ME, Jonsson R. Increased salivary gland tissue expression of Fas, Fas ligand, cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, and programmed cell death 1 in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(1).
- Chen W, Lin J. Mycophenolate for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2020;8(3).
- Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*. 2010;33.
- Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: A multicentre survey. *European Journal of Pediatrics*. 2003;162.
- Cohen PL, McCulloch A. Fingolimod reduces salivary infiltrates and increases salivary secretion in a murine Sjögren's model. *Journal of Autoimmunity*. 2020;115.
- Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JSW. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2010 Apr;33(2):83–7.
- Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: Combined phase III results. *Arthritis Care and Research*. 2003 Aug 15;49(4):585–93.
- Díez Morrondo C, Lema Gontad JM, Álvarez Rivas N, Atanes Sandoval A, de Toro Santos FJ, Pinto Tasende JA, Fausto Galdo. Current aspects of Sjögren's syndrome: etiopathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2010;11(2).
- Doare E, Cornec E, Jousse-Joulin S, Pers J.O, Devauchelle-Pensec V, Saraux A. Síndrome de Sjögren primario. *EMC – Aparato locomotor*. 2020;53(3):1-20

- Elsayed AN. Comparison between Autologous Serum Eye Drops and Punctal Occlusion for Treatment of Dry Eye Syndrome. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2022 Dec 1;86(1):350–7.
- Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, Le ND, Silverman S. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1994;77(6).
- Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
- Fernández-Martínez G, Zamora-Legoff V, Hernández Molina G. Calidad de vida oral en pacientes con síndrome de Sjögren primario. *Reumatología Clínica*. 2020;16(2):92-6.
- Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Neto PH, Trevisani V. Low-level laser therapy for xerostomia in primary Sjögren’s syndrome: a randomized trial. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(3).
- Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren’s syndrome. *European Respiratory Review*. 2016;25(140):110-23.
- Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocular Surface*. 2015;13.
- Fox RI, Fox CM. *Sjögren’s Syndrome*. 2012.
- Fox RI, Liu AY. Sjögren’s syndrome in dermatology. *Clinics in Dermatology*. 2006;24(5).
- Gadzia J, Turner J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in two psoriasis patients treated with efalizumab. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2010;9(8).
- Gester mann N, Mekinian A, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Gottenberg JE, Mariette X, Miceli C. STAT 4 is a confirmed genetic risk factor for Sjögren’s syndrome and could be involved in type 1 interferon pathway signaling. *Genes and Immunity*. 2010;11(5).
- Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D’Cruz D, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1)
- Gottenberg JE, Dörner T, Bootsma H, Devauchelle-Pensec V, Bowman SJ, Mariette X, et al. Efficacy of Epratuzumab, an Anti-CD22 Monoclonal IgG Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Associated Sjögren’s Syndrome: Post Hoc Analyses From the EMBODY Trials. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(5).

- Goules A, Masouridi S, Tzioufas AG, Ioannidis JPA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjogren syndrome. *Medicine*. 2000;79(4).
- Graue Hernández EO, Guerrero Becerril J. Síndrome de ojo seco asociado a fármacos sistémicos. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*. 2020;65(4).
- Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *The Permanente journal*. 2017;21
- Haugen AJ, Peen B, Hultén B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK, Haga HJ. Estimation of the prevalence of primary Sjögren's syndrome in two age-different community-based populations using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2008;37(1):30-4.
- van der Heijden EHM, Kruize AA, Radstake TRDJ, van Roon JAG. Optimizing conventional DMARD therapy for Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17.
- Izmirly P, Kim M, Friedman DM, Costedoat-Chalumeau N, Clancy R, Copel JA, et al. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(3).
- Jané Salas E, Estrugo Devesa A, Ayuso Montero R, López López J. Tratamiento de la boca seca. *Nuevas tendencias. Avances en Odontoestomatología*. 2014;30(3).
- Jin-Sil P, Sun-Hee H, SeungCheon Y, JeongWon C, Kyung-Ah J, Mi-La C, et al. Immune modulation by rebamipide in a mouse model of Sjogren's syndrome via T and B cell regulation. *Immunology Letters*. 2019;214.
- Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunology Letters*; 2011;141(1):1-9.
- Juanola Roura X, Ríos Rodríguez V, Fuente de Dios D de la. Fármacos durante el embarazo y métodos contraceptivos en enfermedades reumáticas. *Nuevas aportaciones. Reumatología Clínica*. 2010;6.
- Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, Egrilmez S, Akalin T. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006; 35(5).
- Kathuria A, Shamloo K, Jhanji V, Sharma A. Categorization of marketed artificial tear formulations based on their ingredients: A rational approach for their use. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Mar 2;10(6):1–11.

- Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, Suzuki H, Nakamichi N, Yokoi N. A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology*. 2013 Jun;120(6):1158–65.
- Koh S. Clinical utility of 3% diquafosol ophthalmic solution in the treatment of dry eyes. *Clinical Ophthalmology*. 2015;9.
- Lane SS, Dubiner HB, Epstein RJ, Ernest PH, Greiner J v., Hardten DR, et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea*. 2012;31(4).
- Leonard G, Flint S. Oral and dental aspects of Sjögren’s syndrome. *J Ir Dent Assoc*. 2006;52(3).
- Letaief H, Lukas C, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjögren’s syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(1).
- Li B, Fu H, Liu T, Xu M. Comparison of the therapeutic effect of Meibomian Thermal Pulsation LipiFlow® on obstructive and hyposecretory meibomian gland dysfunction patients. *International Ophthalmology*. 2020;40(12).
- Lieberman SM. Childhood Sjögren syndrome: Insights from adults and animal models. *Current Opinion in Rheumatology*. 2013;25.
- López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. [Use of autologous serum in ophthalmic practice]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2007;82(1).
- McCoy S, Bartels C, Saldanha I, Bunya V, Akpek E, Makara M, Baer A. National Sjögren’s Foundation Survey: Burden of Oral and Systemic Involvement on Quality of Life. *Journal of Rheumatology*. 2021;48(7):1029-36.
- Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of Infliximab in Primary Sjögren’s Syndrome: Results of the Randomized, Controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren’s Syndrome (TRIPSS). *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(4).
- Mavragani CP, Crow MK. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren’s syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2010;35(3).
- Meiners PM, Vissink A, Kroese FGM, Spijkervet FKL, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren’s syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7).
- Moerman R v., Bootsma H, Kroese FGM, Vissink A. Sjögren’s syndrome in older patients: Aetiology, diagnosis and management. *Drugs and Aging*. 2013;30.

- Molina-Solana P, Domínguez-Serrano F de B, Garrido-Hermosilla AM, Montero-Iruzubieta J, Fernández-Palacín A, Rodríguez-De-la-rúa-franch E, et al. Improved tear film stability in patients with dry eye after hyaluronic acid and galactoxyloglucan use. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:1153–9.
- Moutsopoulos HM, Fragoulis GE. Is mizoribine a new therapeutic agent for Sjögren’s syndrome? *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008 Jul 27;4(7):350–1.
- Nakamura M, Imanaka T, Sakamoto A. Diquafosol ophthalmic solution for dry eye treatment. *Advances in Therapy*. 2012;29.
- Nakayamada S, Saito K, Umehara H, Ogawa N, Sumida T, Ito S, et al. Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren’s syndrome: a multicenter open-label clinical trial. *Modern Rheumatology*. 2007 Dec 20;17(6):464–9.
- Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *British Journal of Rheumatology*. 2015;168(3):317-27.
- van Nimwegen JF, Mossel E, van Zuiden GS, Wijnsma RF, Delli K, Stel AJ, et al. Abatacept treatment for patients with early active primary Sjögren’s syndrome: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (ASAP-III study). *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(3).
- Noaiseh G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in Primary Sjögren’s syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014;32(4).
- de Paiva CS, Jones DB, Stern M, Bian F, Moore Q, Corbiere S, Streckfus C, Hutchinson D, Ajami N, Petrosino J, Pflugfelder. Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjögren Syndrome. *Scientific Reports*. 2016;6.
- Papp, K.A. and Henninger, E. (2006) “Evaluation of efalizumab using safe psoriasis control,” *BMC Dermatology*, 6. doi:10.1186/1471-5945-6-8.
- Periman LM, Mah FS, Karpecki PM. A review of the mechanism of action of cyclosporine a: The role of cyclosporine a in dry eye disease and recent formulation developments. Vol. 14, *Clinical Ophthalmology*. Dove Medical Press Ltd; 2020. p. 4187–200.
- la Porta Weber S, Becco De Souza R, Gomes JÁP, Hofling-Lima AL. The Use of the Esclera Scleral Contact Lens in the Treatment of Moderate to Severe Dry Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;163.
- Price E, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren’s syndrome. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(5):896-9.

- Price E, Rauz S, Tappuni A, Sutcliffe N, Hackett K, Barone F, Granata G, Wan-Fai Ng, Benjamin A, Bombardieri M, Astorri W, Empson B, Genevieve L, Crampton B, Bowman S. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology*. 2017;56(10):24-48.
- Price E, Bombardieri M, Kivitz A, Matzkies F, Gurtovaya O, Pechonkina A, et al. Safety and efficacy of filgotinib, lanraplenib and tirabrutinib in Sjögren's syndrome: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology*. 2022.
- R.A. F, D.D. G, D. D, O. Z, D. W, R.F. VV, et al. Belimumab, A BLYS-specific inhibitor, reduced disease activity and severe flares in patients with seropositive SLE: BLISS-76 study. *Lupus*. 2010;19(SUPPL. 1).
- Ramos-Casals M, Stone JH, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. *Diagnosis and Therapeutics*. 2012.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, de Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1).
- de Rossi SS, Thoppay J, Dickinson DP, Looney S, Stuart M, Ogbureke KUE, et al. A phase II clinical trial of a natural formulation containing tea catechins for xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2014;118(4).
- Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: A twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(7).
- Semeraro F, Forbice E, Nascimbeni G, Taglietti M, Romano V, Guerra G, et al. Effect of autologous serum eye drops in patients with Sjögren syndrome-related dry eye: Clinical and In Vivo confocal microscopy evaluation of the ocular surface. *In Vivo*. 2016 Nov 1;30(6):931–8.
- Shrivastava S, Patkar P, Ramakrishnan R, Kanhere M, Riaz Z. Efficacy of rebamipide 2% ophthalmic solution in the treatment of dry eyes. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2018;11(3).
- Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 1998;18(4):255-62.
- Sosne G, Dunn SP, Kim C. Thymosin β 4 significantly improves signs and symptoms of severe dry eye in a phase 2 randomized trial. *Cornea*. 2015;34(5).
- St.Clair EW, Baer AN, Wei C, Noaiseh G, Parke A, Coca A, et al. Clinical Efficacy and Safety of Baminercept, a Lymphotoxin β Receptor Fusion Protein, in Primary Sjögren's

- Syndrome: Results From a Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology*. 2018;70(9).
- Stefanski AL, Tomiak, C, Pleyer U, Dietrich T, Rüdiger burmester G, Dörner T. The Diagnosis and treatment of Sjögren's Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(20).
 - Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NKW, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: An open-label phase I/II study. *Arthritis Research and Therapy*. 2006;8(4).
 - Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome: One-year followup. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(12).
 - Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT, et al. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. Vol. 42, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(9).
 - Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence and mortality of treated primary Sjögren syndrome in Taiwan: a population-based study. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38(4):706-8.
 - Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Frontiers in Medicine*. 2020;7.
 - Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sendo W, Nakajima H, Taniguchi A, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2000;43(4).
 - Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. The increase of aqueous tear volume by diquafosol sodium in dry-eye patients with Sjögren's syndrome: A pilot study. *Eye (Basingstoke)*. 2016;30(6).
 - Zandbelt MM, de Wilde PCM, van Damme PA, Hoyng CB, van de Putte LBA, van den Hoogen FHJ. Etanercept in the Treatment of Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Pilot Study. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(1).
 - Zapata LF, Agudelo LM, Paulo JD, Pineda R. Sjögren keratoconjunctivitis sicca treated with rituximab. *Cornea*. 2007;26(7).