

Características clínicas y epidemiológicas en pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren en un hospital universitario de cuarto nivel.

María Alejandra Ruiz Farfán. Odontóloga, Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Residente de la especialidad en Patología y Cirugía Bucal, Pontificia Universidad Javeriana. ruizf-m@javeriana.edu.co

Gustavo Xavier Icaza Latorre. Odontólogo, Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Residente de la especialidad en Patología y Cirugía Bucal, Pontificia Universidad Javeriana. gustavoicazal@javeriana.edu.co

Yesid Junior Wilches Cortina. Odontólogo general, Universidad del Magdalena. Especialista en Patología y Cirugía Bucal, Pontificia Universidad Javeriana. wilchescyesid@javeriana.edu.co

Renán Benicio Quintero Correa. Odontólogo general, Universidad San Martín. Especialista en Patología y Cirugía Bucal, Pontificia Universidad Javeriana. renan_quintero@javeriana.edu.co

Silvia Barrientos Sánchez. Odontóloga, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Estomatología, Magister en Microbiología, Profesora Asociada, Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. barrien@javeriana.edu.co

Adriana Rodríguez Ciodaro. Bacterióloga, Magister en Microbiología, Profesora Asociada, Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana. aciodaro@gmail.com

Resumen

Antecedentes: El síndrome de Sjögren es la segunda enfermedad autoinmune crónica más prevalente, la interacción compleja de factores hereditarios y medioambientales, deriva en una “epitelitis autoinmune” que ataca al tejido glandular exocrino, salival y lacrimal principalmente, pero también a otros órganos; debido a esta heterogeneidad clínica, tanto el diagnóstico como el tratamiento constituyen un desafío. Estudios demuestran que afecta al 0,1-0,6% de la población adulta global, con predilección por el sexo femenino (9:1). En Colombia existen pocos estudios epidemiológicos descriptivos y de caracterización de la población afectada. **Objetivo:** Caracterizar los parámetros clínicos y epidemiológicos de pacientes diagnosticados con el síndrome de Sjögren. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal para el que se revisaron historias clínicas de 409 pacientes con síndrome de Sjögren que asistieron al Hospital Universitario San Ignacio entre el 2012 y el 2019. Los datos se analizaron usando estadística descriptiva. **Resultados:** La edad promedio de diagnóstico de síndrome de Sjögren fue de 59 años, con una relación mujer: hombre de 9:1. El 91,7% fueron mujeres y el 8,3% hombres. La prevalencia de la enfermedad fue levemente mayor en pacientes de 51 a 60 años (131) seguido por el grupo de 61-70 años (114). La manifestación clínica más común fue la xerostomía en un 90%; la biopsia de glándula salival menor fue el examen complementario más solicitado y valorado

(65%). El compromiso óseo y articular, fueron las enfermedades concomitantes más asociadas. **Conclusión:** El presente estudio evidencia que, si bien la etiología del síndrome de Sjögren es poco conocida, su caracterización, así como la identificación de los medios diagnósticos y terapéuticos empleados en nuestro medio es de gran ayuda en la comprensión de la clínica; dicha información permitirá el continuo desarrollo de tratamientos cada vez más efectivos y específicos. Se requieren más estudios, en diferentes localidades, los cuales pondrán en evidencia las diferencias existentes entre poblaciones.

Palabras claves: glándulas, queratoconjuntivitis, sicca, síndrome de Sjögren, xerostomía, xeroftalmia.

Clinical and epidemiological characteristics in patients diagnosed with Sjögren's syndrome at a four level Hospital: an observational cross-sectional descriptive study.

Abstract

Background: Sjögren syndrome is the second most common chronic autoimmune disease, the interaction of environmental and hereditary mechanisms causes an autoimmune epithelitis that affect the exocrine glandular tissue, the salivary and lacrimal glands mainly, but also other organs; because this broad spectrum of clinical characteristics, the diagnostic and treatment become a challenge. Studies has shown that 0.1-0.6% of the adult population in general is affected, with predominance of females over males (9:1). In Colombia there are few descriptive epidemiological studies and characterization of the affected population. **Objective:** clinical and epidemiological characterization of patients diagnosed with Sjögren syndrome. **Methods:** descriptive cross-sectional observational study of patients with Sjögren's syndrome at San Ignacio University Hospital. The data collected were subjected to a descriptive statistic. **Results:** data were collected from 409 patients from 2012 to 2019, of whom 91.7% were women and 8.3% were men, the highest frequency of the syndrome was found in the 51 to 60 years old group (131) followed by the 61 to 70 years old group (114). The most common clinical manifestation was xerostomia in 90%, minor salivary gland biopsy was the most frequent requested and evaluated test (65%). **Conclusion:** This study shows that, although the etiology of Sjögren syndrome is little known, its characterization, as well as the identification of the diagnostic and therapeutic means used, is of great help in understanding the disease; this information will allow the continuous development of increasingly effective and specific treatments. More studies are required, in different locations, which will highlight the differences between populations.

Keywords: glands, keratoconjunctivitis, sicca, Sjögren syndrome, xerostomy, xerophthalmia.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes son condiciones crónicas que derivan de la pérdida de tolerancia inmunológica a antígenos propios por una interacción compleja de factores hereditarios y medioambientales (1); su manifestación clínica significa una baja en la calidad de vida, aumento en los costos de salud y niveles elevados de depresión y ansiedad de moderados a severos. Reportes que datan de finales del siglo 19, hablan por primera vez del síndrome, pero es hasta 1933 donde, un oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren, describe esta condición que afecta a los pacientes provocando tres síntomas cardinales: ojos secos, boca seca y artritis (2).

El síndrome de Sjögren (SS) se define como un desorden autoinmune reumático de desarrollo silencioso (2, 3), debido a que el tejido diana de la patología es el epitelio, se usa el término “epitelitis autoinmune” (1, 4) y, se caracteriza por la infiltración linfocítica al tejido glandular exocrino, especialmente salival y lacrimonal, y de otros órganos; sumado a la producción de autoanticuerpos y mediadores inflamatorios en la sangre (2, 4, 5).

La etiología es desconocida (3,6), incluye desencadenantes ambientales en individuos predispuestos genéticamente; se clasifica en primario o secundario, este último al asociarse a otras enfermedades autoinmunes (3,7), especialmente artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica (8). El espectro clínico es amplio, heterogéneo y no específico, abarcando desde una exocrinopatía autoinmune a lo sistémico (1-3). Los síntomas característicos incluyen sequedad ocular y oral, fatiga, dolor músculoesquelético e inflamación de las glándulas salivales mayores. En el 25% con compromiso inflamatorio extraglandular, se ven afectados el sistema músculoesquelético, gastrointestinal, pulmonar y hematológico, principalmente (9); manifestando en la mayoría de los casos polisinovitis, neuropatías y enfermedad pulmonar inflamatoria. El desarrollo de linfomas B no-Hodgkin constituye la mayor complicación posible (2,3).

La epidemiología está poco definida, variando según la población en estudio y los métodos diagnósticos (5, 8); sin embargo, se considera la segunda enfermedad reumática más común (7, 8) con una prevalencia de 0,1-0,6% (6) e incidencia de 60,82 casos por 100000 de la población adulta global (5). Se ha encontrado también poliautoinmunidad hasta en el 52% de estos pacientes (1). A nivel nacional, Colombia reporta una prevalencia de 0,08-0,12% y hasta un 32% de poliautoinmunidad (1, 9). Similar a otras enfermedades autoinmunes predomina en la población femenina 9:1 (5, 6), el pico de incidencia va desde la cuarta a la sexta década de vida (4,6), con edad media de diagnóstico a los 50 años (6); el arquetipo de pacientes es, por ende, mujeres peri y posmenopáusicas caucásicas, aunque actualmente, la demografía se ha extendido a todas las razas y etnias, a otras edades e incluso a más hombres (2, 4). Los rangos de mortalidad de pacientes con SS son similares a la población en general, pero aquellos con manifestaciones extraglandulares específicas como vasculitis, crioglobulinemia, enfermedad pulmonar y linfoma podrían alcanzar niveles más altos por lo que merecen ser más estudiados (3,7).

Por lo descrito, la etiología, clasificación, diagnóstico y tratamiento del síndrome de Sjögren representa un reto sanitario, donde inclusive, a pesar de que la mayoría de las veces son síntomas leves generan un impacto significativo en los individuos, demandando el estudio exhaustivo de los componentes tanto locales como sistémicos. La presente investigación tiene como objetivo caracterizar, a nivel clínico y epidemiológico, pacientes diagnosticados con síndrome de Sjögren para que, mediante la obtención de datos fiables, se alcance una mejor comprensión de la patología.

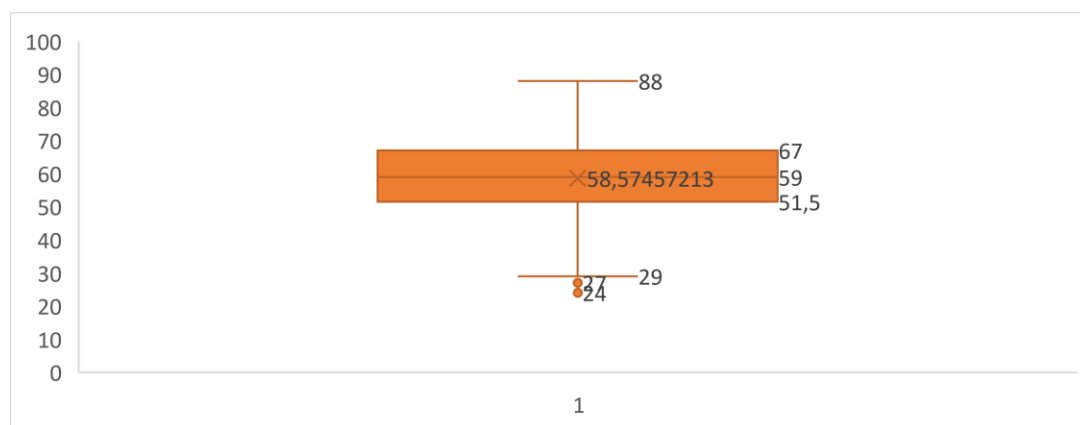
Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal, previamente avalado por los comités de Investigación y Ética de la FOPUJ y el Hospital Universitario San Ignacio. Los datos de las historias clínicas se tomaron del Sistema de Administración Hospitalaria Integrado (SAHI), asociadas con los códigos CIE10 M35.0. La información se registró en un formato de Excel, incluyendo variables como edad, sexo, xerostomía, hiposalivación, xeroftalmia, xerosis, enfermedades asociadas o concomitantes como miopatías, compromiso pulmonar, compromiso óseo o articular, hipotiroidismo u otras enfermedades; además de los exámenes complementarios solicitados como anti-Ro / SSA, anti-La / SSB, FR, ANA, biopsia de glándulas salivales, pruebas oculares, gammagrafía salival y sialografía; también el tratamiento utilizado, asociado a los medicamentos prescritos. Con los datos obtenidos, teniendo en cuenta el tipo de estudio y la naturaleza de las variables, se realizó una estadística descriptiva, que incluyó frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

Se incluyeron 409 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren, que asistieron a la consulta externa del Hospital Universitario San Ignacio en el periodo comprendido entre los años 2012 - 2019. De dicha muestra, 375 (91.7%) fueron mujeres, 34 (8.3%) hombres. La edad promedio en hombres y mujeres fue 59,9 (D.E. 11,56) y 58,45 años (D. E. 12,79), respectivamente; revelando un promedio general de 58,57 años (D. E. 12,68). (Fig. 1)

Fig. 1. Distribución etaria en 409 pacientes con SS mostrando el valor mínimo, máximo y promedio de edad entre los años 2012 y 2019.



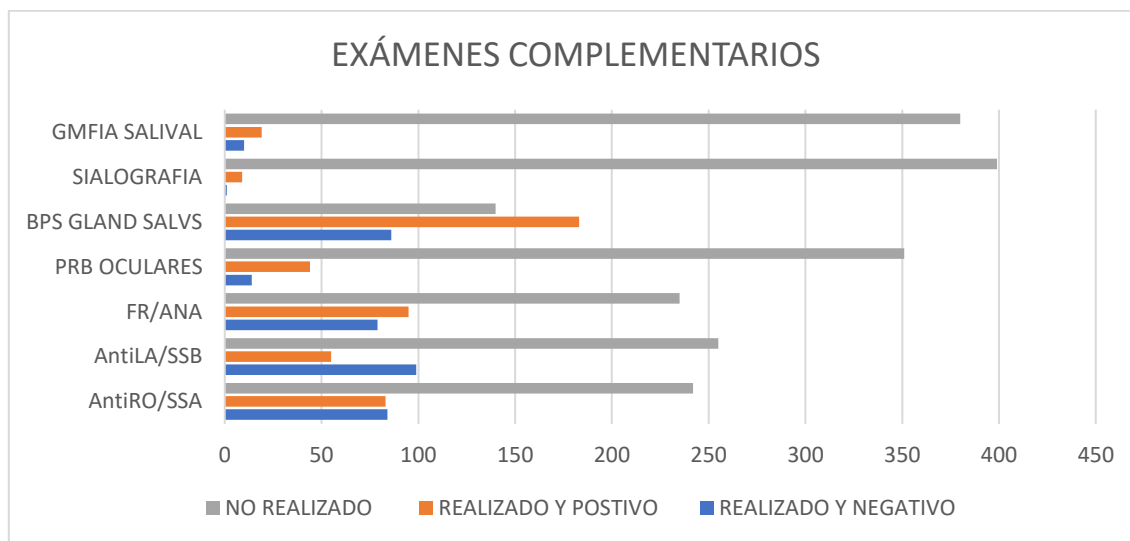
En cuanto a los signos y síntomas, se evidenció que la xerostomía es el síntoma más común, afectando al 90 % de pacientes, seguido de la xeroftalmia con un 78 % y la hiposalivación con 32,52 %.

Referente a la frecuencia de las enfermedades concomitantes, el compromiso óseo y/o articular fue el más frecuente con 53,79%; seguido de enfermedades como hipotiroidismo con 31,78% y en menor porcentaje se asociaron queratoconjuntivitis, compromiso pulmonar, miopatías y lupus.

Entre los exámenes complementarios empleados para el diagnóstico, sobresale la biopsia de glándula salival menor, realizada en 269 (65%) pacientes, arrojando resultado positivo en 183 (44%) y negativo en 86 (21%); de la misma manera, los ANAS/FR, realizados en 174 (42%) pacientes, siendo 95 positivos (23%) y 79 (19%) negativos; le siguen en menor frecuencia las pruebas Anti/ RO en 167 (41%) pacientes y Anti/LA en 154 (37%) pacientes. (Fig. 2)

Acercas del tratamiento, el 81 % de los pacientes se encontraron recibiendo algún tipo de tratamiento, mientras que el 19 % carecía del mismo. Los medicamentos prescritos con mayor frecuencia fueron la vitamina D (35,21 %) y las lágrimas artificiales (30,8%).

Fig. 2. Frecuencia de exámenes complementarios realizados y positivos, realizados y negativos, no realizados.



Gmfia: gammagrafía. Bps gland salvs: biopsia de glándulas salivales menores. Prb: pruebas

El análisis por sexo mostro que el género no implicó diferencias marcadas en la presentación de signos y síntomas. En cuanto a enfermedades asociadas, existió una mayor prevalencia de queratoconjuntivitis (35,2%) y compromiso pulmonar (20,59%), en hombres, con valores p de 0,012 y 0,038, respectivamente. Por otro lado, en el sexo femenino fueron más frecuentes el compromiso articular y el hipotiroidismo con 55,4% (p=0,024) y 34,13% (p=0,0007). Finalmente, llama la atención un porcentaje mayor de hombres afectados con lupus 8,82% frente a un 4% de mujeres, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Se evidenció mayor positividad en la biopsia de glándula salival, anticuerpos anti-RO/SSA, y anti-LA/SSB, en mujeres, siendo estadísticamente significativo para los dos primeros

($p=0,025$ y $p=0,029$); mientras los hombres presentaron mayor positividad en pruebas oculares con 20,59% ($p=0,05$).

En el apartado de tratamientos, los hombres alcanzaron un mayor empleo, estadísticamente significativo, de lágrimas artificiales y azatioprina, con 50% ($p=0,011$) y 26,47% ($p=0,0015$). La tabla 1 resume la información comparada entre los pacientes estudiados de acuerdo con el sexo.

La población estudiada se distribuyó en seis grupos de acuerdo con la edad; siendo el diagnóstico más prevalente en pacientes de 51 a 60 años (32%) seguido por el grupo de 61-70 años (27,9%). Es de especial atención una mayor presentación de xerosis en el grupo de 21-30 años con 23,1%, sin embargo, no alcanzó diferencia estadística; a su vez, el mayor porcentaje de ausencia de enfermedades asociadas se verificó en este mismo grupo con 38,5% ($p=0,03$). Otros hallazgos incluyen un 75% ($p=0,014$) de los pacientes de 31-40 años con compromiso articular y una mayor asociación entre pacientes mayores 70 años e hipotiroidismo (49,3%) con diferencias significativas en comparación con los demás grupos etarios (valores p en Tabla 2). En la realización de los exámenes diagnósticos, no se encontraron diferencias marcadas entre los grupos etarios. Finalmente, acerca de los tratamientos, se verificó, con diferencia estadística, un mayor empleo de vitamina D hacia los grupos de mayor edad (61-70 años y > 70 años). La tabla 2 describe los datos encontrados de acuerdo con los grupos etarios en la muestra estudiada.

Tabla 1. Pacientes con SS de acuerdo con el sexo, entre los años 2012 y 2019.

		MASCULINO (34)		FEMENINO (375)		TOTAL (409)	
		N	%	N	%	N	%
SIGNOS Y SÍNTOMAS	XEROFTALMIA	29	85,29	290	77,33	319	78,00
	XEROSTOMIA	30	88,24	339	90,40	369	90,22
	HIPOSALIVACIÓN	8	23,53	125	33,33	133	32,52
	XEROSIS	4	11,76	42	11,20	46	11,25
	OTRO	0	0,00	12	3,20	12	2,93
ENFERMEDADES ASOCIADAS O CONCOMITANTES	MIOPATÍA	3	8,82	34	9,07	37	9,05
	QUERATOCONJUNTIVITIS	12	35,29 ^a	66	17,60	78	19,07
	COMPROMISO PULMONAR	7	20,59 ^b	35	9,33	42	10,27
	COMPROMISO ARTICULAR	12	35,29	208	55,47 ^c	220	53,79
	LUPUS	3	8,82 ^d	15	4,00	18	4,40
	HIPOTIROIDISMO	2	5,88	128	34,13 ^e	130	31,78
	OTRO	16	47,06	80	21,33	96	23,47
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS	NINGUNO	6	17,65	75	20,00	81	19,80
	ANTIRO/SSA +	2	5,88	81	21,60 ^f	83	20,29
	ANTIRO/SSA -	11	32,35	73	19,47	84	20,54
	ANTIRO/SSA NR	21	61,76	221	58,93	242	59,17
	ANTILA/SSB +	1	2,94	54	14,40 ^g	55	13,45
	ANTILA/SSB -	12	35,29	87	23,20	99	24,21
	ANTILA/SSB NR	21	61,76	234	62,40	255	62,35

	FR/ANA +	8	23,53	87	23,20	95	23,23
	FR/ANA -	9	26,47	70	18,67	79	19,32
	FR/ANA NR	17	50,00	218	58,13	235	57,46
	PRB OCULARES +	7	20,59 ^b	37	9,87	44	10,76
	PRB OCULARES -	3	8,82	11	2,93	14	3,42
	PRB OCULARES NR	24	70,59	327	87,20	351	85,82
	BIOPSIA +	9	26,47	174	46,40 ⁱ	183	44,74
	BIOPSIA -	8	23,53	78	20,80	86	21,03
	BIOPSIA NR	17	50,00	123	32,80	140	34,23
	SIALOGRAFÍA +	1	2,94	8	2,13	9	2,20
	SIALOGRAFÍA -	1	2,94	0	0,00	1	0,24
	SIALOGRAFÍA NR	32	94,12	367	97,87	399	97,56
	GAMAGRAFÍA SALIVAL +	2	5,88	17	4,53	19	4,65
	GAMAGRAFÍA SALIVAL -	2	5,88	8	2,13	10	2,44
	GAMAGRAFÍA SALIVAL NR	30	88,24	350	93,33	380	92,91
	OTRO	0	0,00	2	0,53	2	0,49
	NINGUNO	5	14,71	37	9,87	42	10,27
TRATAMIENTO	FARMACOLÓGICO	29	85,29	301	80,27	330	80,68
	PILOCARPINA	7	20,59	60	16,00	67	16,38
	METOTREXATE	3	8,82	39	10,40	42	10,27
	LÁGRIMAS ART	17	50,00 ^j	109	29,07	126	30,81
	VIT D	7	20,59	137	36,53	144	35,21
	AZATRIOPINA	9	26,47 ^k	34	9,07	43	10,51
	COROQUINA	4	11,76	92	24,53	96	23,47
	OTRO	11	32,35	148	39,47	159	38,88
	NINGUNO	4	11,76	62	16,53	66	16,14

Valores p: a (0,012), b (0,038), c (0,024), d (0,19), e (0,0007), f(0,029), g(0,06), h(0,053), i (0,025), j(0,011), k(0,0015).

Tabla 2. Pacientes con SS por grupos etarios, entre los años 2012 y 2019.

		21-30 (13)		31-40 (21)		41-50 (57)		51-60 (131)		61-70 (114)		>70 (73)		TOTAL (409)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SIGNOS Y SÍNTOMAS	XEROFTALMIA	10	76,9	17	85	41	71,9	102	77,9	94	82,5	55	75,3	319	78,00
	XEROSTOMÍA	10	76,9	18	90	50	87,7	116	88,5	108	94,7	67	91,8	369	90,22
	HIPOSALIVACIÓN	4	30,8	5	25	21	36,8	37	28,2	39	34,2	27	37,0	133	32,52
	XEROSIS	3	23,1	1	5	6	10,5	18	13,7	7	6,1	11	15,1	46	11,25
	OTRO	1	7,7	0	0	1	1,8	2	1,5	8	7,0	0	0,0	12	2,93
ENFERMEDADES ASOCIADAS O CONCOMITANTES	MIOPATÍA	1	7,7	0	0	6	10,5	14	10,7	11	9,6	5	6,8	37	9,05
	QUERATOCONJUNTIVITIS	2	15,4	1	5	16	28,1	24	18,3	18	15,8	17	23,3	78	19,07
	COMPROMISO PULMONAR	2	15,4	1	5	1	1,8	9	6,9	20	17,5	9	12,3	42	10,27
	COMPROMISO ARTICULAR	7	53,8	15	75 ^a	23	40,4	74	56,5	64	56,1	37	50,7	220	53,79
	LUPUS	0	0,0	1	5	2	3,5	9	6,9	2	1,8	4	5,5	18	4,40
	HIPOTIROIDISMO	1	7,7 ^b	5	25 ^c	15	26,3 ^d	36	27,5 ^e	37	32,5 ^f	36	49,3	130	31,78
	OTRO	2	15,4	6	30	9	15,8	30	22,9	28	24,6	21	28,8	96	23,47
	NINGUNO	5	38,5 ^g	2	10	17	29,8	26	19,8	21	18,4	10	13,7	81	19,80
	ANTIRO/SSA +	4	30,8	2	10	17	29,8	16	12,2	25	21,9	19	26,0	83	20,29
	ANTIRO/SSA -	1	7,7	4	20	11	19,3	28	21,4	25	21,9	15	20,5	84	20,54
	ANTIRO/SSA NR	8	61,5	15	75	29	50,9	87	66,4	64	56,1	39	53,4	242	59,17
	ANTILA/SSB +	3	23,1	1	5	11	19,3	11	8,4	19	16,7	10	13,7	55	13,45
	ANTILA/SSB -	2	15,4	5	25	14	24,6	31	23,7	27	23,7	20	27,4	99	24,21
	ANTILA/SSB NR	8	61,5	15	75	32	56,1	89	67,9	68	59,6	43	58,9	255	62,35
	FR/ANA +	4	30,8	3	15	20	35,1	20	15,3	28	24,6	20	27,4	95	23,23
	FR/ANA -	1	7,7	5	25	9	15,8	30	22,9	20	17,5	14	19,2	79	19,32
	FR/ANA NR	8	61,5	13	65	28	49,1	81	61,8	66	57,9	39	53,4	235	57,46
	PRB OCULARES +	2	15,4	0	0	8	14,0	14	10,7	14	12,3	6	8,2	44	10,76
	PRB OCULARES -	1	7,7	0	0	0	0,0	9	6,9	0	0,0	2	2,7	12	2,93
	PRB OCULARES NR	10	76,9	21	105	47	82,5	108	82,4	100	87,7	65	89,0	351	85,82
	BIOPSIA +	4	30,8	12	60	30	52,6	55	42,0	54	47,4	28	38,4	183	44,74
	BIOPSIA -	2	15,4	4	20	8	14,0	33	25,2	24	21,1	15	20,5	86	21,03
	BIOPSIA NR	7	53,8	5	25	19	33,3	43	32,8	36	31,6	30	41,1	140	34,23
	SIALOGRAFÍA +	0	0,0	0	0	2	3,5	4	3,1	1	0,9	2	2,7	9	2,20
	SIALOGRAFÍA -	0	0,0	0	0	0	0,0	0	0,0	1	0,9	0	0,0	1	0,24
	SIALOGRAFÍA NR	13	100,0	21	105	55	96,5	127	96,9	112	98,2	71	97,3	399	97,56
	GAMAGRAFÍA SALIVAL +	0	0,0	0	0	2	3,5	7	5,3	4	3,5	6	8,2	19	4,65
	GAMAGRAFÍA SALIVAL -	1	7,7	0	0	0	0,0	4	3,1	3	2,6	2	2,7	10	2,44
	GAMAGRAFÍA SALIVAL NR	12	92,3	21	105	55	96,5	120	91,6	107	93,9	65	89,0	380	92,91
	OTRO	0	0,0	0	0	0	0,0	1	0,8	1	0,9	0	0,0	2	0,49

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

TTO	NINGUNO	1	7,7	4	20	5	8,8	15	11,5	7	6,1	10	13,7	42	10,27
	FARMACOLÓGICO	10	76,9	17	85	48	84,2	104	79,4	91	79,8	60	82,2	330	80,68
	PILOCARPINA	2	15,4	2	10	10	17,5	24	18,3	16	14,0	13	17,8	67	16,38
	METOTREXATE	2	15,4	3	15	7	12,3	13	9,9	9	7,9	8	11,0	42	10,27
	LÁGRIMAS ART	5	38,5	7	35	15	26,3	38	29,0	33	28,9	28	38,4	126	30,81
	VIT D	2	15,4 ^h	4	20 ⁱ	17	29,8 ^j	33	25,2 ^k	53	46,5	35	47,9	144	35,21
	AZATRIOPINA	0	0,0	3	15	4	7,0	19	14,5	13	11,4	4	5,5	43	10,51
	COROQUINA	3	23,1	9	45	15	26,3	27	20,6	22	19,3	20	27,4	96	23,47
	OTRO	5	38,5	8	40	24	42,1	52	39,7	40	35,1	30	41,1	159	38,88
	NINGUNO	3	23,1	4	20	6	10,5	25	19,1	18	15,8	10	13,7	66	16,14

Valores P: a (0,014), b (0,005), c (0,037), d (0,0077), e (0,001), f (0,021), g (0,03), h (0,031), i (0,019), j (0,037), k (0,0005)

Discusión

Durante cerca de medio siglo después de su publicación, el síndrome de Sjögren se consideró un desorden raro, actualmente representa la segunda enfermedad reumática autoinmune más frecuente, después de la artritis reumatoidea (2,8). A pesar de que establecer las estadísticas de la enfermedad es complejo, por la variabilidad de criterios, los métodos diagnósticos empleados, e incluso la geografía, los estudios indican una incidencia en ascenso en el tiempo atribuible a una mayor atención y testeo de la enfermedad debido a su morbilidad (3,4). De la misma manera, investigaciones muestran que hay mayor prevalencia en europeos comparados con estudios de Asia (5); en Latinoamérica reportan prevalencias de 0,17% en Brasil y Argentina, 13,3% en México y 0,08% en Colombia (4).

La literatura en general informa de la predominancia desde la cuarta a sexta década de vida y en el sexo femenino, en este último, se ha encontrado un radio más marcado en Latinoamérica comparado con Europa y Norteamérica (5). En Colombia, de acuerdo con el estudio de Fernández et al, el 82% de casos corresponden a mujeres, con un radio 4,6:1 y con prevalencia mayor a los 65-69 años. La mayoría de los casos se observaron en Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca (4). Si bien el radio es predominantemente femenino, se estima una incidencia mayor en hombres, quienes presentan un patrón diferente de autoanticuerpos (8). En general, los factores desencadenantes pueden atribuirse al componente hormonal (mujeres pre/postmenopausicas), ambiental (virales como Epstein-Barr, citomegalovirus), genético por polimorfismos en genes HLA y no HLA; y a diferencias en la inmunidad (9). Nuestro estudio coincide con el mencionado y con lo reportado a nivel mundial, mostrando un porcentaje mayor en mujeres que en hombres 91.7% frente a 8.3% (9:1), igualmente, se observó una similitud en el rango de la edad, mostrando mayor prevalencia en las personas mayores de 50 años.

Si bien los espectros clínicos son heterogéneos, lo más común son las manifestaciones glandulares o síntomas secos en el 80% (2). Los datos alcanzados coinciden, revelando a la xerostomía como síntoma más común 90 %, seguido de la xeroftalmia con un 78 %. En cuanto a síntomas sistémicos o extraglandulares la mayoría presenta padecimientos músculo esqueléticos, hematológicos con citopenias aisladas; pulmonares (bronquiectasias, bronquiolitis, neumonía intersticial no específica); compromiso neurológico, cutáneo (xerodermia, Raynaud y vasculitis cutánea); gastrointestinal y renal. (10, 11). En este apartado, nuestros datos presentan un mayor porcentaje de hombres afectados por lupus en relación con las mujeres, contrario a lo publicado en la literatura en general, donde numerosos estudios, como el de Boodhoo et al, Ruacho et al y Baer et al (12-14) muestran una marcada predilección femenina. A pesar de que los valores del presente estudio no son estadísticamente significativos, se ha demostrado que las diferencias pueden estar relacionadas probablemente a los protocolos de investigación, a la población estudiada, diferencias de raza y edad; además, se ha comprobado que el lupus en hombres presenta mayor severidad por lo que merece especial atención (12,13). La susceptibilidad aumentada puede deberse a la genética y las hormonas sexuales. En cuanto a la genética, el número y variantes de cromosomas X explica las diferencias, por lo que dos cromosomas X generan mayor riesgo de lupus, siendo que en el caso de hombres con el síndrome de Klinefelter tendrían el mismo riesgo de padecer la enfermedad que las mujeres. En cuanto a lo hormonal se conoce que la testosterona es inmunosupresora mientras el estrógeno femenino estimula

la respuesta inmune. En los pacientes masculinos con padecimientos autoinmunes se han encontrado menores niveles de testosterona (12). De la misma manera, algunos factores asociados con lupus en hombres incluyen tabaquismo, alcoholismo, presencia de lupus anticoagulante y compromiso renal (15). Las diferencias entre los sexos pueden modificar la clínica, serología, tratamientos y pronóstico, por lo que deben ser más estudiados.

A nivel sistémico, la información recolectada en general, armoniza con el estudio de Demarchi et al (11), evidenciando las manifestaciones osteomusculares en mayor grado con un 35%. La menor prevalencia de enfermedades en los más jóvenes, así como la mayor presencia de hipotiroidismo en los mayores, se explica por el desarrollo clínico de los síntomas y patologías a lo largo del tiempo (1). Las diferencias estadísticamente significativas concuerdan con los datos de Boodhoo et al y Ramírez et al, que sostienen que los hombres son más propensos a serositis, pleuritis y compromiso renal; mientras las mujeres artritis, hipotiroidismo y manifestaciones cutáneas (12, 16).

Es importante resaltar que los pacientes con SS pueden presentar una condición linfoproliferativa (9); del 5-7% desarrollan linfomas de células B no-Hodgkin (2), se cree que aquellos pacientes seronegativos tienen menor riesgo, por lo que el diagnóstico de la biopsia glandular constituye un factor pronóstico (3). En general, en Latinoamérica se describe un riesgo aumentado en 13,76 veces (5), sobretodo en el sexo masculino. Dentro de la muestra, ningún paciente reportó esta condición, pero se debe tener en cuenta el corto tiempo de seguimiento como posible explicación.

Para el diagnóstico, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el reumatismo (EULAR) sugieren que: los síntomas secos, las pruebas serológicas de autoanticuerpos antinucleares (ANA), anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, factor reumatoide (FR) y la histopatología de tejido glandular constituyen los principales criterios (17). Dentro de los exámenes complementarios, se ha observado que el conjunto de exámenes de inmunohistoquímica de IL-17 e IL-23 son una medida de determinación importante en los casos de un diagnóstico incierto (18). Un estudio en nuestra región pone en evidencia las diferencias en presentación y subfenotipos, mostrando más alteraciones en test oculares y positividad en la biopsia de glándula salival en comparación con estudios norteamericanos y menor positividad para factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-Ro/La y menor consumo de C4 (4). En la presente investigación, se evidenció datos similares en el empleo de la biopsia de la glándula salival menor, como instrumento diagnóstico, en el 65% de los pacientes, arrojando positivo en el 44% y negativo en el 21%. En este apartado, se debe mencionar que la prevalencia de ciertos anticuerpos, en hombres o mujeres, es compleja y no se ha dilucidado aun; a su vez, por la variable sensibilidad y especificidad de la biopsia, algunos autores recomiendan usar métodos adicionales como técnicas de imagen, biomarcadores de sangre/saliva, para que combinados estos elementos se aumente la certeza en el diagnóstico (19).

Dentro de los tratamientos utilizados, unos se enfocan en el tratamiento sintomático del síndrome seco mientras otros abarcan el componente sistémico (20). Saraux et al, presentan tratamientos sintomáticos, para el caso de boca seca, hablan de la utilización de fluorida A en tópico; en xeroftalmia recomiendan ciclosporina B local, educación y modificación del ambiente y pilocarpina como alternativas de tratamiento; así mismo indican el empleo de lágrimas artificiales con contenido lipídico (21). Ya a nivel sistémico, Vivino et al, presentan recomendaciones como guías: en la primera recomendación esta la hidroxiclороquina como

tratamiento de primera línea en el dolor musculoesquelético. En la segunda vía, se encuentra el metotrexato en el caso que falle la hidroxicloroquina. La tercera vía, recomienda la utilización de una dosis doble de hidroxicloroquina con metotrexato; la cuarta recomendación sería la utilización de corticoesteroides a corto plazo, con dosis menores o igual a 15mg, ó corticoesteroides a largo plazo con reemplazos. En la quinta recomendación, los autores indican utilizar leflunomida, si la dosis doble de hidroxicloroquina – metotrexato y los corticoesteroides no funcionan. En la séptima recomendación, se utiliza azatioprina, si el resto de los medicamentos antes mencionados fallan en su acción y existe un órgano mayor involucrado; finalmente, la ciclosporina constituye la octava recomendación (22). Es de destacar que en Latinoamérica, se informa diferente respuesta a los tratamientos en comparación con otras poblaciones, estudios sostienen que los antimaláricos pueden ser factores protectores para el daño acumulado por la enfermedad (4). Los medicamentos prescritos con mayor frecuencia en este estudio fueron la vitamina D (35,21 %) lágrimas artificiales (30,8%), cloroquina (23,47%) y pilocarpina (16,38%). Similar a otras enfermedades autoinmunes, la deficiencia de vitamina D es progresiva, lo que explicaría su mayor necesidad e indicación en los grupos de mayor edad, su papel en la patogénesis del SS se asocia a la neuropatía periférica (23%) y linfoma (4,3%) (20). La existencia de un receptor de la vitamina D en células inmunes, explica sus propiedades inmunoregulatoras (innatas y adaptativas) por lo que su administración es beneficiosa en los tratamientos pues revierte las anormalidades inmunes y ayuda a la no perpetuación de la enfermedad regulando la inflamación y homeostasis (23).

Actualmente, los avances investigativos acerca de los agentes biológicos empleados en otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoidea y lupus, han demostrado que pueden ser prometedores en el tratamiento del síndrome de Sjögren; pero se requiere aun una mejor caracterización de los pacientes (24, 25). La publicación de Andreu et al exhorta al empleo de Rituximab en la primera línea para las manifestaciones extraglandulares, mientras el uso de agentes anti-TNFa (infliximab, etanercept) y tocilizumab no es recomendable. Por otro lado, Belimumab y Abatacept, requieren más estudio, pero se indican cuando Rituximab no ha sido efectivo o en casos específicos (26). Asimismo, el descubrimiento de nuevos autoanticuerpos como anti-SP-1, anti-CA6 y anti-PSP, identificables antes que los clásicos anti-Ro/La, permitirían diagnosticar pacientes con SS leve o que no han desarrollado la enfermedad; y los anticuerpos anti-cofilin-1, anti- alpha-enolase y anti-RGI2 serían potenciales marcadores para el desarrollo de linfomas. Los avances en estos estudios permitirán comprender mejor la patología e incluso permitir un abordaje específico para el fenotipo a tratar. (27)

Finalmente, es interesante puntualizar que, dentro de las patologías autoinmunes, suele sugerirse un origen común por la coexistencia de estas entidades denominado poliautoinmunidad (1). La prevalencia de poliautoinmunidad en Colombia indica coexistencia con artritis reumatoide (8,3%), lupus eritematoso sistémico (7,6%), síndrome antifosfolípido (2,6%), esclerosis sistémica (1,4%) y vasculitis (1,1%) (4). Dentro de las enfermedades concomitantes comparadas en la presente muestra, se confirma la elevada relación con el compromiso óseo/articular, pero en menor grado con lupus.

Conclusión

El presente estudio en pacientes diagnosticados con SS en el Hospital Universitario San Ignacio entre el año 2012 y 2019, evidencia que si bien los mecanismos autoinmunes que originan el síndrome están poco esclarecidos, existen características clínicas y epidemiológicas que ayudan a comprender el alcance local e incluso sistémico de la enfermedad, la identificación de dicha información, así como de los medios diagnósticos y terapéuticos empleados en nuestro medio es de vital importancia para una mayor comprensión de la enfermedad y el continuo desarrollo de tratamientos cada vez más efectivos y específicos para la población estudiada. Se necesitan más estudios, en diferentes localidades, los cuales pondrán en evidencia las diferencias existentes entre poblaciones.

Referencias bibliográficas

1. Sarmiento-Monroy J, Gómez-Puerta J. Poliautoinmunidad en síndrome de Sjögren. *Rev Colomb Reumatol.* 2020;27(S2):58–66
2. Vivino F. Sjögren 's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017 Sep;(182): 48-54
3. Maciel G, Crowson C, Matteson E, Cornec D. Incidence and Mortality of Physician-Diagnosed Primary Sjögren Syndrome: Time Trends Over a 40-Year Period in a Population-Based US Cohort. *Mayo Clin Proc.* May 2017;92(5):734-743. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.020>
4. Fernández-Ávila D, Rincón-Riaño D, Bernal-Macías S, Gutiérrez J, Rosselli D. Prevalencia y características demográficas del síndrome de Sjögren en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Reumatol Clin.* 2020;16(4):286–289. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.005>
5. Restrepo-Jiménez P, Molano-González N, Anaya J. Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America. *Joint Bone Spine.* 2019; 86: 620–626. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.02.004>
6. Dumusc A, Rao V, Bowman S. Sjögren's síndrome. *Medicine.* 2018; 46(2): 126-130
7. Baer A, Walitt B. Update on Sjogren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Rheum Dis Clin N Am.* 2018; 44: 419–436. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.002>
8. Vivino F, Vatinee Y. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical Immunology.* 2019 Jun (203): 81-121.
9. Cajamarca J, Guavita D, Buitrago J, Gallegos L, Cubidesa H, Arredondo A, et al. Síndrome de Sjögren y evaluación de la calidad de vida. *Rev Colomb Reumatol.* 2020;27(S2):140–151. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.06.011>
10. Moisoiu V, Badarinza M, Stefancu A, Iancu S, Serban O, Leopold N, Fodor D. Combining surface-enhanced Raman scattering (SERS) of saliva and two-dimensional shear wave elastography (2D-SWE) of the parotid glands in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Spectrochimica Acta A.* 2020; 235: 1-8.
11. Demarchi J, Papisidero S, Medina M, Klajn D, Chaparro del Moral R, Rillo O, Raiti L. Primary Sjögren's syndrome: Extraglandular manifestations and hydroxychloroquine therapy. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(11): 2455–2460.

12. Boodhoo K, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016; 95 (29): 1-16
13. Ruacho G, Kvarnström M, Zickert A, Oke V, Rönnelid J, Eketjäll S et al. Sjögren Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: A Subset Characterized by a Systemic Inflammatory State. *J Rheumatol*. 2020: 1-12
14. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, Magder LS, Petri M. Secondary Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol* 2010;37:1143-9.
15. Nusbaum J, Mirza I, Shum J, Freilich R, Cohen R, Pillinger M. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(2):384-394
16. Ramírez J, Bolin K, Mofors J, Leonard D, Svenungsson E, Jönsen A et al. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biology of Sex Differences* (2019) 10:60: 1-7
17. Wang B. "Early diagnosis and treatment for Sjögren's syndrome: current challenges, redefined disease stages and future prospects". *J. Autoimmun*. 2021; 117: 1-7
18. Fusconi M, Musy I, Valente D, Maggi E, Priori R, Pecorella I et al. Immunohistochemical detection of IL-17 and IL-23 improves the identification of patients with a possible diagnosis of Sjogren's syndrome. *Pathol. Res. Pract.*. 2020; 216(11): 1-6.
19. Bautista-Vargas A, Tobón G. Minor salivary gland biopsy: Its role in the classification and prognosis of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020; 19: 1-7
20. Psianou K, Panagoulas J, Papanastasiou A, de Lastic A, Rodi M, Spantidea P et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018; 17: 1-12
21. Saraux A, Pers J, Devauchelle-Pensec V.. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2016; 12(8): 456–471.
22. Vivino F, Carsons S, Foulks G, Daniels T, Parke A, Brennan M et al. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum. Dis. Clin*. 2016; 42(3): 531–551.
23. Sangüesa C, Flores B, Andréu J. Salud ósea, vitamina D y lupus. *Reumatol Clin*. 2015;11(4):232–236
24. Kiripolsky J et al. McCabe L, Kramer J. Innate immunity in Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017; 182: 4–13
25. Mavragania C, Moutsopoulos H. Sjogren's syndrome: Old and new therapeutic targets. *J. Autoimmun*. 2020; 110: 1-12
26. Andréu J, Fernández M, Díaz del Campo P, Corominas H, Narváez F, Gómez de Salazar J et al. SER recommendations on the use of biological drugs in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin*. 2019;15(6):315–326.
27. Martín-Nares E, Hernández-Molina G. Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome: A comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2019; 18: 192–198