

Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE
MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**USO DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
SJÖGREN PRIMARIO CON MANIFESTACIONES ARTICULARES EN
EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" DEL ISSSTE**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN ESPECIALIDAD DE

REUMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. MANUEL JESÚS OCAÑA SIBILLA

ASESOR DE TESIS:

DRA. SANDRA MUÑOZ LÓPEZ

NUMERO DE REGISTRO 347.2022 CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

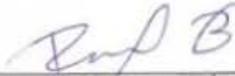
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**USO DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO CON
MANIFESTACIONES ARTICULARES EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE" DEL ISSSTE**

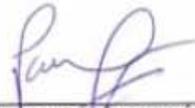
NUMERO DE REGISTRO 347.2022



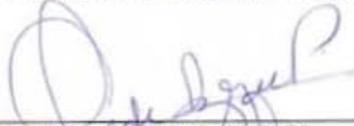
DRA. DENISSE ANORVE BAILÓN
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



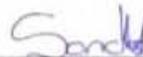
DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DRA. SANDRA MUÑOZ LÓPEZ
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. MANUEL JESÚS OCAÑA SIBILLA
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA Y AUTORA DE LA TESIS

RESUMEN

Antecedentes

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica de causa desconocida que se caracteriza por la presencia de síntomas de sica y manifestaciones extraglandulares en el 50-60% de los casos, siendo severas en 15-20%, incluyendo: síntomas constitucionales, articulares, vasculitis, pulmonares, renales, del sistema nervioso central o periférico y linfoma.

La terapia biológica con rituximab ha demostrado ser una opción eficaz y segura en los pacientes con manifestaciones articulares que no han respondido al tratamiento inmunorregulador convencional. En la literatura médica mundial existen múltiples estudios publicados que han reportado estos hallazgos en otros países, no obstante, en el nuestro, esto no ha sido estudiado.

Material y métodos

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. Se incluirán pacientes con edad ≥ 18 años, género femenino o masculino, con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, que cumplan los criterios de clasificación ACR/EULAR 2016, con manifestaciones articulares y que hayan sido tratados con rituximab.

Se registrarán las características demográficas, clínicas y serológicas al inicio del estudio, así como el tratamiento inmunorregulador con glucocorticoides o FARME sintético convencional. Se determinará la respuesta al tratamiento definida por la remisión de la sintomatología articular por medio del índice de actividad DAS-28.

El análisis estadístico se realizará con el software STATA 17 (Statistical software package developed by StataCorp, por sus siglas en inglés). Se determinará la media y desviación estándar para las variables cuantitativas, la frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y la asociación entre las variables mediante la prueba de χ^2 para grupos independientes.

Resultados

Pendientes.

Conclusiones

Pendientes.

INDICE

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	7
INTRODUCCION	8
ANTECEDENTES GENERALES	9
SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO	9
Epidemiología	9
Etiología.....	9
Patogénesis	10
Anatomía patológica	10
Manifestaciones clínicas glandulares	11
Manifestaciones clínicas extraglandulares.....	12
Manifestaciones articulares del síndrome de Sjögren	13
Alteraciones inmunológicas	13
Abordaje diagnóstico.....	14
Criterios de clasificación	15
Tratamiento del síndrome de Sjögren primario	16
Pronóstico.....	19
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	19
Tratamiento del síndrome de Sjögren primario con rituximab.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	24
RECURSOS	32
APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	40

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS41

ABREVIATURAS

SSj. Síndrome de Sjögren

CD20. Cluster of differentiation 20

HLA. Human Leucocyte Antigen

VEB. Virus de Epstein Barr

ANA. Anticuerpos antinucleares

FR. Factor Reumatoide

ACR. American College of Rheumatology

EULAR. European League Against Rheumatism

ESSDAI. Sjögren's Syndrome Disease Activity Index.

AZA. Azatioprina

MTX. Metotrexato

LEF. Leflunomida

MMF. Micofenolato mofetilo

ISSSTE. Instituto de Seguridad y Servicios de los Trabajadores del Estado

SIAH. Sistema Integral de Administración Hospitalaria

INTRODUCCION

El SSp es una enfermedad autoinmune sistémica. Se caracteriza por síntomas de sicca y en algunos pacientes por la presencia de manifestaciones extraglandulares que pueden ser síntomas constitucionales, articulares, vasculitis, pulmonares, renales, del sistema nervioso central o periférico y linfoma.

El tratamiento recomendado para las manifestaciones extraglandulares del SSp consiste en la administración de glucocorticoides, azatioprina, metotrexato, leflunomida o micofenolato mofetilo y en aquellos pacientes con enfermedad refractaria se utiliza la terapia biológica anti-CD20 rituximab. Se ha demostrado la eficacia de rituximab en el tratamiento de las manifestaciones articulares del síndrome de Sjögren y por esto ha sido incluido en las recomendaciones para el tratamiento del SSp.

ANTECEDENTES GENERALES

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Epidemiología

El SSp es una de las enfermedades reumáticas más frecuentes. Se estima que tiene una prevalencia que oscila entre 0,01 y el 0.072%. Se ha reportado que tiene una incidencia anual de 3 a 11 casos por 100,000 individuos (1). Sin embargo, esto depende de los criterios de clasificación utilizados en diferentes estudios.

La incidencia y prevalencia del síndrome de Sjögren primario son mayores en mujeres que en hombres (relación 10:1), con un máximo de incidencia en el grupo de edad de 30-50 años.

Etiología

La causa del SSp es desconocida. Se ha propuesto que algunos factores ambientales pueden desencadenar una respuesta inflamatoria crónica en un individuo susceptible con un sistema inmunitario innato y adaptativo genéticamente predispuesto (2).

El síndrome de Sjögren primario es considerado un trastorno genético complejo. Se han identificado múltiples genes contribuyen al riesgo de enfermedad. Entre las asociaciones confirmadas del HLA con el SSp están DRB1*0301, DRB1*1501, DQA1*0103, DQA1*0501, DQB1*0201 y DQB1*0601. Otros genes que confieren riesgo de enfermedad son los que codifican el factor regulador 5 (IRF5) del interferón (IFN), los transductores de señales y el activador de la transcripción 4 (STAT4), la interleucina (IL) 12A, la tirosina cinasa linfocítica B (BLK), el receptor de quimiocinas de tipo 5 C-X-C (CXCR5) y la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3. Entre los posibles desencadenantes virales, el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV) han sido propuestos debido a sus efectos supresores sobre la inmunidad de los linfocitos T y su capacidad para establecer una infección

persistente. Además, se ha sugerido la regulación anómala de estrógenos y andrógenos, sin embargo, esto no se ha demostrado.

Patogénesis

En el SSp existe una respuesta autoinmune en contra de autoantígenos expresados principalmente en las células epiteliales glandulares. Se han propuesto varios modelos para explicar la expresión alterada de autoantígenos, como la expresión diferencial de isoformas de proteínas, la modificación postraducciona y la presentación anómala de autoantígenos a través de vesículas apoptósicas, exosomas o preparación cruzada mediada por proteínas del shock térmico.

La principal evidencia de un fenómeno de autoinmunidad está dada por la presencia de autoanticuerpos. Sin embargo, no se ha demostrado el papel patógeno de los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, mientras que para los anticuerpos contra el receptor muscarínico (MR) se han propuesto algunos mecanismos que inducen la disfunción glandular.

Se han propuesto dos modelos para explicar la hipofunción glandular en el síndrome de Sjögren: destrucción inmunitaria perpetuada por la exposición persistente a autoanticuerpos u otros estimulantes ambientales y la inhibición glandular por mecanismos mediados inmunes (3).

Anatomía patológica

El SSp se caracteriza por la inflamación crónica de los tejidos epiteliales. Aproximadamente el 90% de las células infiltrantes son linfocitos T CD4+ y linfocitos B, siendo el resto células plasmáticas, linfocitos T CD8+, linfocitos T reguladores FoxP3+, linfocitos citolíticos naturales (NK) CD56+, macrófagos, células dendríticas (DC) mieloides y plasmocíticas.

El análisis de las citocinas de los linfocitos T en biopsias de glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren primario sugiere una respuesta impulsada predominantemente por Th1 y Th17, principalmente IL- 2, IFN- γ , TGF- β ,

IL-6 e IL-23. Por otra parte, los linfocitos B son fuente de autoanticuerpos, pero también activan a los linfocitos T mediante la presentación de péptidos antígenos, secretan citocinas y promueven la organización del tejido linfático. Sin embargo, los linfocitos B presentan un comportamiento anómalo que se refleja por la predisposición para el desarrollo de linfoma no Hodgkin.

Manifestaciones clínicas glandulares

La inflamación crónica de las glándulas lagrimales disminuye la secreción de lágrimas acuosas que puede destruir el epitelio conjuntival y bulbar. Esto produce síntomas o sensación de cuerpo extraño, ardor, fotofobia y fatiga ocular. La exploración habitual de los ojos generalmente revela una reducción del flujo lagrimal, medida por la prueba de Schirmer-I. Además, la prueba de tinción con verde de lisamina o fluoresceína permite evidenciar células desvitalizadas o defectos epiteliales.

Los síntomas de sequedad bucal pueden ser graves en el síndrome de Sjögren, provocando constantes dificultades en la masticación y deglución de los alimentos secos, alterar el sabor y dificultar la locución prolongada. Una complicación frecuente es la caries dental.

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan aumento de tamaño de las glándulas parótidas o submandibulares durante la evolución de su enfermedad. La tumefacción crónica suele ser indolora y puede ser unilateral o bilateral; a menudo es difusa y firme a la palpación. El agrandamiento asimétrico de las glándulas con nódulos palpables duros que aumentan de tamaño puede indicar la presencia de linfoma.

La hipofunción glandular puede afectar otros epitelios glandulares y producir manifestaciones asociadas, como los conductos nasales (obstrucción del meato por moco seco), laringe (ronquera), tráquea (tos), vagina (dispareunia) y piel (prurito).

Manifestaciones clínicas extraglandulares

Aproximadamente tres de cada cuatro pacientes con síndrome de Sjögren primario manifiestan signos o síntomas de enfermedad extraglandular. La afectación extraglandular se produce con mayor probabilidad en pacientes con anticuerpos séricos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B, así como con hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia e hipocomplementemia. Sin embargo, solo aproximadamente el 25% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario desarrollan manifestaciones extraglandulares severas.

La fatiga ocurre en aproximadamente el 70% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario.

El fenómeno de Raynaud se ha descrito en un 13 a un 33% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, pudiendo preceder por varios años al inicio de síntomas de síndrome seco.

La afectación de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar en el síndrome de Sjögren primario puede tomar varias formas, como xerotraqueítis y xerobronquitis; neumonía intersticial no específica (NINE); neumonía intersticial linfocítica (NIL), ahora considerada como un subgrupo de NINE; neumonía intersticial usual (NIU); bronquiolitis, y linfoma.

La nefropatía clínicamente significativa en el síndrome de Sjögren primario está presente en el 5% de los pacientes. Puede manifestarse por nefritis intersticial tubular, acidosis tubular renal (ATR) de tipo I, glomerulonefritis y diabetes insípida nefrógena.

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen una mayor incidencia de síntomas digestivos comparados con la población general. La disfagia y la pirosis son síntomas particularmente frecuentes que pueden provenir de una alteración del flujo salival o de la motilidad esofágica, o de ambas.

Las anomalías neurológicas son variables en el síndrome de Sjögren primario. Los síntomas neuropsiquiátricos como la depresión y las alteraciones cognitivas menores ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes. La afectación del sistema nervioso periférico está entre las características extraglandulares más

frecuentes e incluye neuropatía periférica, neuropatías craneales, neuropatías autónomas y mononeuropatías múltiples.

La vasculitis sistémica parece ser una manifestación rara del síndrome de Sjögren primario y suele ser una vasculitis de vaso pequeño.

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una complicación del síndrome de Sjögren primario con importante trascendencia para el pronóstico. Su prevalencia es de 4,3%. El linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) es el tipo con mayor incidencia (1,4).

Manifestaciones articulares del síndrome de Sjögren

Las manifestaciones articulares son muy comunes en el SSp. Se presentan artralgiás en 50 al 75% de los casos, mientras que la artritis ocurre en el 10 al 30% de los pacientes (2). El patrón observado con mayor frecuencia es poliarticular y simétrico, aunque también se ha observado monoartritis. Los síntomas y signos pueden afectar las articulaciones del carpo, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, sin embargo, otras articulaciones son afectadas con frecuencia. El inicio de las manifestaciones articulares en el SSp es variable. Se ha reportado que los síntomas articulares anteceden a los síntomas de sica en aproximadamente 20%, ocurren simultáneamente en 50% y después de los síntomas de sica en 30%. En algunos casos, puede ser difícil diferenciar si la artritis es debida solo SSp o por la presencia de AR simultánea por la similitud del patrón de afectación. La artritis inflamatoria en el síndrome de Sjögren es en la mayoría de los casos no inflamatoria.

Alteraciones inmunológicas

La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan ANA séricos positivos (80%). Aproximadamente la mitad y un tercio de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presentan anti-Ro/SS-A (70%) y anti-La/SS-B (50%), mientras que aproximadamente el 50% de los pacientes tenían factor reumatoide positivo. También parece haber un pequeño subconjunto de pacientes (< 5%) con

síndrome de Sjögren primario que con anticuerpos séricos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B negativos, pero con anticuerpos anticentrómero séricos positivos. Aproximadamente entre el 5 y el 10% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario tienen concentraciones sanguíneas bajas de C3 y C4 (10-25%). Aproximadamente la misma proporción de pacientes con síndrome de Sjögren primario tiene una crioglobulinemia de tipo II o III (10%) o una gammapatía monoclonal (20%). Las anomalías hematológicas se observan aproximadamente en el 5 al 15% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario y, entre ellas, se encuentran la leucopenia y la trombocitopenia (1).

Abordaje diagnóstico

La sospecha del diagnóstico del síndrome de Sjögren se origina por los síntomas de sica, lo cual debe confirmarse mediante pruebas objetivas. Un método fácil para evaluar el flujo de lágrima acuosa es la prueba de Schirmer-I. La instilación de colorante verde de lisamina o de fluoresceína sobre la superficie del ojo muestra la integridad de la superficie de la conjuntiva y la córnea.

Se pueden utilizar varios métodos para la evaluación objetiva de la boca seca, o xerostomía. La sialometría es un método para medir el flujo salival de glándulas individuales. El flujo de saliva total no estimulado menor o igual a 1,5 ml/15 min cumple el criterio de xerostomía. La sialografía, otra técnica para evaluar la xerostomía, sin embargo, no se utiliza habitualmente en la práctica clínica porque es un procedimiento invasivo con complicaciones.

La ecografía y la resonancia magnética a menudo pueden detectar anomalías anatómicas en las glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren primario, principalmente la ausencia de homogeneidad del parénquima por ecografía en dos o más glándulas salivales importantes.

La biopsia de la glándula salival labial es el estándar de oro para diagnosticar el síndrome de Sjögren primario. Sin embargo, su uso se reserva para los pacientes cuyo diagnóstico sigue siendo incierto después de una evaluación clínica y analítica completa. Una biopsia se considera positiva si el análisis histopatológico muestra

una puntuación de focos mayor o igual a 1 foco por 4 mm² de tejido (un foco se define como un grupo de 50 o más linfocitos).

Criterios de clasificación

Los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2016 incluyen la presencia de anticuerpos anti-Ro, “focus score” ≥ 1 , puntuación de tinción ocular, test de Schirmer y sialometría. Una puntuación ≥ 4 permite clasificar a un paciente con SSp (5).

Clinimetría

El EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) y el EULAR Sjögren’s Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) son medidas desarrolladas y validadas para evaluar la actividad de la enfermedad y los resultados informados por el paciente en el síndrome de Sjögren primario. El ESSDAI es un instrumento que incluye las manifestaciones sistémica agrupadas en 12 dominios puntuadas con base a su severidad (6–8). Se considera enfermedad sistémica activa en pacientes con ESSDAI ≥ 1 , y esta se clasifica en baja (ESSDAI 1-4), moderada (ESSDAI 5-13) o alta (ESSDAI ≥ 14).

El dominio articular del ESSDAI se clasifica en los siguientes niveles de actividad:

- No=0, ausencia de afectación articular activa.
- Bajo=2, artralgias en las manos, carpos, tobillos y pies, acompañadas de rigidez matutina (>30 minutos).
- Moderado=4, 1 a 5 articulaciones con sinovitis (de un total de 28).
- Alto=6, ≥ 6 articulaciones con sinovitis (de un total de 28).
-

El recuento de articulaciones inflamadas está basado en el recuento de 28 articulaciones usado en la evaluación de DAS28 para artritis reumatoide.

DAS28 en SSp

El DAS28 ha sido desarrollado y validado para monitorizar la actividad de la enfermedad incluyendo el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas en pacientes con artritis reumatoide. A pesar de que ha sido validado solo para AR, también es utilizado en otras enfermedades reumáticas. Por esto, en la elaboración de ESSDAI se consideró para el dominio articular la presencia de artralgia, rigidez matutina y el recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas del DAS28. Moerman et al. evaluaron la utilidad de DAS28 para evaluar la actividad articular en pacientes con síndrome de Sjögren en pacientes tratados con rituximab y abatacept, concluyendo que el DAS28-VSG y DAS28-PCR son sensibles para evaluar el efecto del tratamiento a través del tiempo con los FARME biológicos en pacientes con síndrome de Sjögren (25).

Tratamiento del síndrome de Sjögren primario

El tratamiento del síndrome de Sjögren primario tiene como objetivo reducir los signos y síntomas de ojos y boca secos y el control de las manifestaciones sistémicas. Los síntomas de sequedad pueden disminuir, en general, mediante la retirada de los medicamentos con efectos secantes. Para el tratamiento de los ojos secos, se aconseja al paciente que evite la calefacción central y el aire acondicionado, los ambientes ventosos y los medicamentos que reducen la producción de lágrimas y saliva. Las lágrimas artificiales están disponibles sin receta en varias formulaciones de diferentes viscosidades. Las lágrimas con baja viscosidad se administran más a menudo que las formulaciones con alta viscosidad, las cuales son más útiles al acostarse para una lubricación prolongada durante las horas de sueño. Las lágrimas artificiales también están disponibles con y sin conservantes. Las lágrimas con conservantes pueden empeorar los ojos secos si se instilan más de cuatro veces al día debido a sus efectos tóxicos sobre la superficie ocular.

La boca seca puede tratarse mediante la sustitución de la saliva existente o estimulación del flujo salival residual. Existen varias preparaciones de saliva artificial

que no necesitan receta y que contienen hipromelosa o metilcelulosa. Sin embargo, proporcionan un alivio limitado en la mayoría de los casos debido a su corta duración de acción. Los pacientes pueden estimular el flujo salival chupando caramelos sin azúcar o mascando chicles sin azúcar. Existen fármacos secretagogos orales que estimulan la saliva y el flujo de lágrimas: pilocarpina y cevimelina. No obstante, los efectos secundarios son comunes y limitan su utilidad.

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario también padecen sequedad de labios, piel y fosas nasales. Este problema puede resolverse mediante la aplicación frecuente de cremas hidratantes, protectores labiales y aerosoles salinos nasales. La sequedad vaginal con dispareunia puede responder a cremas hidratantes y tratamiento con una crema tópica de estrógenos. Los lubricantes vaginales pueden ser necesarios para el tratamiento de la dispareunia.

La experiencia clínica sugiere que los síntomas del paciente de fatiga, mialgia y artralgia/artritis pueden responder favorablemente al tratamiento con hidroxicloroquina.

Los corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores se emplean a menudo para el tratamiento de la enfermedad extraglandular que pone en riesgo algunos órganos. La NINE y la NIL se tratan, generalmente, con dosis altas de corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores, como azatioprina, micofenolato de mofetilo o ciclofosfamida.

Las medidas conservadoras pueden ser el único tratamiento de la neuropatía periférica sensitiva, en la cual medicamentos como gabapentina y analgésicos pueden ayudar a controlar los síntomas neuropáticos molestos y dolorosos. Las dosis altas de corticoesteroides pueden producir una mejoría transitoria de los síntomas de una neuropatía periférica, pero no está claro si proporcionan beneficios a largo plazo y si los beneficios superan a los riesgos de este tratamiento. La pérdida motora clínicamente demostrable requiere un tratamiento más agresivo con corticoesteroides y otros fármacos inmunodepresores.

La púrpura recidivante de las extremidades inferiores se desarrolla en una minoría de pacientes con síndrome de Sjögren primario. Estas lesiones usualmente causan sensación de ardor y picazón y pueden estar asociadas con edema de las

extremidades inferiores, pero rara vez presentan úlceras. Aunque dosis moderadas a altas de corticoesteroides producen alivio sintomático en la mayoría de los casos, la disminución posterior a dosis bajas y la retirada, por lo general, conduce a la recidiva de la púrpura.

Se han investigado recientemente tratamientos biológicos por su eficacia clínica y su seguridad en el síndrome de Sjögren primario. El infliximab y el etanercept, que son inhibidores del TNF, han fracasado en ensayos clínicos controlados que no han demostrado beneficio terapéutico. El rituximab ha demostrado resultados favorables principalmente en manifestaciones como fatiga, síntomas de sequedad y actividad de la enfermedad. Otros fármacos biológicos, como el belimumab y el abatacept, se han probado en pequeñas muestras abiertas de pacientes para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario, y se espera que otros fármacos sean valorados en un futuro próximo.

En el año 2020 se publicaron las recomendaciones de EULAR para el manejo del síndrome de Sjögren con terapias tópicas y sistémicas (9). Se recomienda el tratamiento de la sicca ocular con la administración de lágrimas artificiales y/o geles/ungüentos, y en casos refractarios/severos la ciclosporina tópica. Para el tratamiento para la sicca oral se recomienda la sustitución salival y de acuerdo con la valoración de la función glandular, la estimulación no-farmacológica y farmacológica con pilocarpina, bromhexina o N-acetilcisteína. El tratamiento recomendado para el SSp con enfermedad sistémica activa consiste en la administración de inmunorreguladores/inmunosupresores como glucocorticoides, azatioprina (AZA), metotrexato (MTX), leflunomida (LEF) o micofenolato mofetilo (MMF). En pacientes con enfermedad sistémica severa y refractaria se puede considerar la administración de terapia biológica anti-CD20 (9). Por otra parte, las recomendaciones de la sociedad española de reumatología recomiendan el uso de rituximab en pacientes con síndrome de Sjögren primario y manifestaciones extraglandulares o parotidomegalia, clínicamente relevantes, que no hayan respondido a tratamiento con FARME o inmunosupresores (23).

Pronóstico

La mortalidad global no aumenta en los pacientes con síndrome de Sjögren primario en comparación con la población general, aunque el subgrupo de pacientes con enfermedad extraglandular corre un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Tratamiento del síndrome de Sjögren primario con rituximab

El rituximab ha demostrado utilidad en el SSp principalmente en manifestaciones como la fatiga, síntomas de sequedad y actividad de la enfermedad. Se ha demostrado que el rituximab es eficaz para el tratamiento de pacientes con SSp y enfermedad sistémica activa (10-14) de acuerdo con lo publicado en múltiples ensayos clínicos (15-24). Por ejemplo, Carubbi et al. reportaron los resultados de un ensayo clínico que incluyó 41 pacientes con SSp y actividad sistémica que recibieron tratamiento con rituximab (Infusión intravenosa de 1,000 mg los días 1 y 15 cada 24 semanas) o FARMEsc (hidroxicloroquina, metotrexato o ciclosporina en monoterapia o terapia combinada) durante 120 semanas. En este estudio los pacientes que recibieron rituximab presentaron una disminución de ESSDAI más rápida y pronunciada en comparación con aquellos que recibieron FARMEsc. Además, no se identificaron eventos adversos (22). Sin embargo, esto no ha sido estudiado en nuestro país. Sin embargo, algunos estudios parecen contradecir estos hallazgos. Algunos ensayos con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos no pudieron demostrar que el rituximab proporcionara ningún beneficio clínico importante en comparación con el placebo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se brinda atención médica reumatológica a los pacientes con SSp que son referidos de unidades de segundo nivel del ISSSTE de toda la República Mexicana.

El tratamiento del SSp en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” está basado en las recomendaciones internacionales emitidas por la SER, EULAR y el ACR. Los pacientes con SSp y manifestación de sica son tratados con terapia sintomática, incluyendo la sustitución lagrimal y salival, lubricantes nasales y vaginales, así como emolientes y otros productos humectantes para la piel, haciéndose hincapié en las recomendaciones no farmacológicas que han demostrado mejoría en la sintomatología de la enfermedad. Por otra parte, aquellos pacientes con manifestaciones extraglandulares leves suelen ser tratados con FARME convencional, principalmente hidroxicloroquina, metotrexato, leflunomida y glucocorticoides en dosis bajas, mientras que los pacientes que presentan manifestaciones severas como neuropatía, vasculitis o enfermedad pulmonar intersticial suelen recibir tratamiento inmunorregulador con ciclofosfamida y/o rituximab.

En nuestro centro médico nacional se encuentran en seguimiento múltiples pacientes que han sido tratados con rituximab debido a manifestaciones articulares y que han presentado una respuesta clínica favorable, sin embargo, no se ha realizado un análisis específico en nuestra población con la finalidad de tener un registro objetivo de estas observaciones. Por otra parte, en nuestro país no existen publicaciones sobre el uso de rituximab en pacientes con SSp y manifestaciones articulares. Por esto, se propone la realización de este estudio de investigación.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la respuesta al tratamiento con rituximab mediante el índice de actividad DAS-28 en pacientes con SSp con manifestaciones articulares en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE?

JUSTIFICACIÓN

En nuestro Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se encuentran en seguimiento múltiples pacientes que han sido tratados con rituximab debido a manifestaciones articulares y que han presentado una respuesta clínica favorable, sin embargo, no se ha realizado un análisis específico en nuestra población con la finalidad de tener un registro objetivo de estas observaciones. Por otra parte, en nuestro país no existen publicaciones sobre el uso de rituximab en pacientes con SSp y manifestaciones articulares. Los resultados de nuestra investigación permitirán obtener evidencia clínica que pueda ser de utilidad para la elaboración de recomendaciones para el tratamiento de pacientes mexicanos con SSp y manifestaciones articulares.

HIPÓTESIS

No aplica.

OBJETIVO GENERAL

1. Describir las características clínicas y analíticas de los pacientes con síndrome de Sjögren primario con manifestaciones articulares tratados con rituximab en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del ISSSTE.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la respuesta al tratamiento con rituximab mediante el índice de actividad DAS28 en pacientes con síndrome de Sjögren primario con manifestaciones articulares en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del ISSSTE.

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño y tipo de estudio

Descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal.

Población de estudio

Adultos con edad ≥ 18 años, hombres y mujeres, con diagnóstico de SSp con manifestaciones articulares en seguimiento por el servicio de reumatología (consulta externa) del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE a partir del 1 de enero de 2009.

Universo de trabajo

Adultos con edad ≥ 18 años, hombres y mujeres, con diagnóstico de SSp en seguimiento por el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” y que hayan iniciado tratamiento con rituximab por manifestaciones articulares en a partir del 1 de enero de 2009.

Tiempo de ejecución

6 meses a partir de su aprobación.

Definición de grupo control

No aplica.

Definición de grupo a intervenir

No aplica.

Criterios de inclusión

1. Edad ≥ 18 años.
2. Género femenino o masculino
3. Diagnóstico de SSp.
4. Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 para SSp.

5. Administración de rituximab por manifestaciones articulares en el periodo comprendido del 1 de enero de 2009 al 31 de enero de 2022.
6. Seguimiento mayor a 1 año

Criterios de exclusión

1. Asociación con otra enfermedad reumatológica.
2. Otro compromiso extraglandular.

Criterios de eliminación

1. Expediente clínico incompleto.

Tipo de muestreo

Muestreo probabilístico

No aplica.

Muestreo no probabilístico

Se considero a todos los pacientes con SSp en seguimiento por el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre". Se revisaron los expedientes clínicos a partir del 1 de enero de 2009.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

No aplica

Descripción operacional de las variables

Variable	Tipo	Definición	Valores o escala de medición
Edad	Independiente Cuantitativa Discreta	Tiempo que ha vivido una persona	Número de años
Género	Independiente Cualitativa Categorica	Condición orgánica masculina o femenina	Hombre = 0 Mujer = 1
Duración de la enfermedad	Independiente Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de síndrome de Sjögren primario	Número de años
Anticuerpos anti-Ro/SSA	Independiente Cuantitativa Continua	Anticuerpos dirigidos contra el antígeno Ro	U/mL
Anticuerpos anti-La/SSB	Independiente Cuantitativa Continua	Anticuerpos dirigidos contra el antígeno La	U/mL
Focus score	Independiente Cuantitativa Continua	Número de focos (grupos de 50 linfocitos o más) por 4 mm ² de glándula salival menor	Focos por 4 mm ²
DAS28	Independiente Cualitativa Politómica	Nivel de actividad determinado con base al valor de DAS28	Remisión = 0 Actividad baja = 1

			Actividad moderada = 2 Actividad alta = 3
EVA	Independiente Cuantitativa Continua	Valoración global de la enfermedad por el paciente en cm (valor entre 0 – 10 cm)	cm
Número de articulaciones inflamadas	Independiente Cuantitativa Continua	Articulaciones con inflamación considerando 28 articulaciones: hombros, codos, carpos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodillas.	Número de articulaciones
Número de articulaciones dolorosas	Independiente Cuantitativa Continua	Articulaciones con dolor considerando 28 articulaciones: hombros, codos, carpos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodillas.	Número de articulaciones
VSG	Independiente Cuantitativa Continua	Velocidad de sedimentación globular por método de Wintrobe en mm/hr	mm/hr
PCR	Independiente Cuantitativa Continua	Valor de proteína C reactiva	mg/L
Rigidez matutina	Independiente Cuantitativa	Duración de rigidez matutina referida por el paciente	Tiempo en minutos

	Continua		
Fatiga	Independiente Cualitativa Dicotómica	Presencia de fatiga referida por el paciente	No = 0 Si = 1
Tratamiento inmunomodulador	Independiente Cualitativa Politómica	Fármacos no-biológicos administrados para el tratamiento de la actividad sistémica del síndrome de Sjögren	Ninguno = 0 Prednisona = 1 Deflazacort = 2 Hidroxicloroquina = 3 Metotrexato = 4 Leflunomida = 5 Azatioprina = 6 Micofenolato mofetilo = 7 Ciclosporina A = 8 Ciclofosfamida = 9
Dosis de glucocorticoide	Independiente Cuantitativa Continua	Dosis administrada de prednisona o deflazacort por día	mg/día
Dosis de metotrexato	Independiente Cuantitativa Continua	Dosis administrada de metotrexato por semana	mg/día

Dosis de azatioprina	Independiente Cuantitativa Continua	Dosis administrada de azatioprina por día	mg/día
Dosis de micofenolato mofetilo	Independiente Cuantitativa Continua	Dosis administrada de micofenolato mofetilo por día	mg/día
Dosis de ciclofosfamida	Independiente Cuantitativa Continua	Dosis administrada de ciclofosfamida por mes	mg/m ² sc/mes

Técnicas y procedimientos por emplear

Se analizaron los expedientes clínicos electrónicos de pacientes almacenados en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” que cumplieron con los criterios de inclusión, se recolectaron los datos de 3 mediciones (basal, al año y a los 2 años de tratamiento). La recolección de datos se realizó mediante una base electrónica elaborada en el programa Excel de Microsoft Office 365.

Procesamiento y análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el software STATA 17 (Statistical software package developed by StataCorp). Estadística descriptiva. Se determinó la media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y la frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas.

Prueba piloto

No aplica.

Consentimiento informado

No aplica.

Conflicto de intereses

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los investigadores principales ni del investigador asociado.

Consideraciones de bioseguridad

No aplica.

RECURSOS

Recursos humanos

Investigadores responsables:

Dra. Sandra Muñoz López

Dra. Fedra Irazoque Palazuelos

Investigador asociado:

Manuel Jesús Ocaña Sibilla

Recursos materiales

Se utilizará el equipo de cómputo de consulta externa del servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional "20 de noviembre".

Expedientes físicos y electrónicos.

Recursos financieros

No aplica.

APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO

El inicio de una línea de investigación sobre el uso de rituximab en pacientes con síndrome de Sjögren primario y manifestaciones articulares. Además, se logrará mejorar la calidad de la atención, un impacto favorable en la morbimortalidad y la disminución de los costos sanitarios.

RESULTADOS

De los 66 pacientes con SSp, quince (23%) mujeres presentaron manifestaciones articulares. La edad media en el momento del diagnóstico del SSp con MA fue de 48 (39-79) años. Las principales manifestaciones extra-glandulares observadas en los pacientes: Hematológicas en 10 (66.6%), biológicas en 7 (46.6%) y afectación del sistema nervioso periférico en 6 (40%), (**Tabla 1**). El FR estuvo presente en 9 (60%) pacientes. Se detectaron ANAs en todos los pacientes.

Tabla.1 Características demográficas, clínicas, serológicas de pacientes con SSp y MA.	
Datos epidemiológicos	
Género Femenino	15 (100%)
Edad al diagnóstico, años	48 (39-79)
Seguimiento medio, mes	73 (3-335)
Manifestaciones clínicas n, (%)	
Constitucional	3 (20)
Linfadenopatía	1 (7)
Glandular	3 (20)
Cutánea	2 (13)
Pulmonar	2 (13)
Renal	1 (7)
Muscular	0
Sistema nervioso periférico	6 (43)
Sistema nervioso central	0
Hematológico	10 (67)
Biológico	7 (47)
Neoplasias malignas n, (%)	4 (27)
Anticuerpos n, (%)	
ANA	15 (100)
anti-SSA	12 (86)
anti-SSB	6 (43)
FR	9 (60)

Los diferentes patrones de los síntomas articulares fueron: poliarticular en 11 pacientes (73.3%) y oligoarticular en 5 (33.3%).

Se incluyeron a 15 mujeres con SSp y manifestaciones articulares con edad media de 64 ± 11 años, tiempo de evolución de 9 ± 9 años, dentro de sus características clínicas, 93.3% presentaban un parón poliarticular y 6.7% oligo y monoarticular (tabla 2).

TABLA. 2 Principales características de la artritis en pacientes con SS primaria	
Características	Pacientes, n (%)
Características clínicas de la artritis	
Simétrica	11 (73%)
Número de articulaciones involucradas	
< 5 articulaciones	4 (27)
≥ 5 articulaciones	11 (73)
Localización de las articulaciones involucradas	
IFP	12 (80)
Rodilla	9 (60)
Muñecas	8 (53)
MCF	4 (27)
Codos	4 (27)
Tobillo	3 (20)
Hombros	3 (20)
IFD	2 (13)
MTF	1 (7)

En 5 pacientes se inició rituximab ante falla a tratamiento convencional y/o manifestaciones extraglandulares asociados, el DAS 28 con VSG al inicio de terapia biológica fue de 4.36 ± 78 (actividad moderada), FR media de 6.44 ± 129.7 , Anti-Ro 108 ± 31.32 , Anti La 98.75 ± 48.1 . El 80% de las pacientes presentaron otras manifestaciones extraglandulares (40% linfopenia, 40% vasculitis cutánea, 20% pulmonares, 20% uveítis) y de estos en 1 paciente coexistido la indicación de

rituximab tanto por manifestación articular como uno por manifestación pulmonar. Los tratamientos al inicio de terapia biológica fueron: 80% metotrexato, 20% hidroxicloroquina, 20% con micofenolato y 40% de las pacientes tomaban en promedio de 10mg \pm 5 de prednisona.

Posterior al rituximab el DAS28-VSG a 4 meses de seguimiento disminuyo de 4.36 a 3.24 (actividad baja y remisión).

En seguimiento a 3 años con rituximab anual los pacientes persistieron con actividad baja de la enfermedad en el 80% y remisión en el 20%. 1 paciente tuvo reacción adversa leve a rituximab.

DISCUSIÓN

En el SSp las manifestaciones articulares son uno de los tipos más comunes de manifestaciones extraglandulares, con una frecuencia del 45%. Los síntomas van desde artralgias hasta artropatía inflamatoria grave (5%). Las terapias biológicas, entre ellas el rituximab, se ha utilizado en manifestaciones extraglandulares refractarias a tratamiento convencional, incluyendo manifestaciones articulares, con buena respuesta.

El presente estudio subraya las características clínicas y la respuesta al tratamiento con rituximab mediante el índice de actividad DAS28 en pacientes con síndrome de Sjögren primario con manifestaciones articulares de moderadas a severas.

En cuanto a las características clínicas se observó una frecuencia de MA del 23%; menor con respecto a las obtenidas en la mayoría de los estudios recientes [26]. Como se describió antes, las MA generalmente comienzan antes o concomitantemente con el síndrome sicca [27], situación que se reprodujo en nuestra cohorte. Por lo tanto, parece importante investigar sistemáticamente el SSp en pacientes con artritis de inicio reciente [28].

Las artropatías poliarticulares, simétricas, que afectan tanto a las articulaciones pequeñas como a las grandes, son los síntomas articulares más frecuentes observados en nuestro estudio, datos previamente observados en distintas cohortes de SSp [29, 30, 31, 32, 33]. Las articulaciones IFP, las rodillas y las muñecas fueron las articulaciones más comúnmente afectadas, pero las MCF, los tobillos, los hombros y los codos también pueden estar involucrados. Este patrón de MA se destacó previamente [34].

Las manifestaciones articulares parecen asociarse frecuentemente con otras manifestaciones sistémicas de SSp. De hecho, la mayoría de los brotes de MA ocurren durante los primeros años de evolución del SSp y son coincidentes con brotes sistémicos con parotidomegalia, vasculitis cutánea o afectación neurológica.

En nuestro estudio se confirmó que las MA se asociaron con afectación hematológica, neurológica, y biológica. Las MA también se asociaron con un perfil inmunológico activo (hipergammaglobulinemia, anticuerpos anti-SSA, RF) datos previamente ya señalados [35, 36, 37].

En cuanto a la herramienta utilizada para evaluar la afectación articular en nuestros pacientes con SSp, este es uno de los primeros estudios que utiliza el DAS28. Moerman RV, et al. demostraron que es una herramienta lo suficientemente sensible para evaluar el efecto de las terapias biológicas sobre la afectación articular en el SSp [38]. Contrario a lo que sucede con el ESSDAI que evalúa varias manifestaciones extraglandulares específicas y dominios individuales o grupos de dominios, para proporcionar terapias diana.

Con respecto al tratamiento del SSp con manifestaciones articulares, hasta el momento no existe un manejo consensuado, sólo unos pocos pacientes con compromiso articular han sido analizados en diferentes estudios [39, 40, 41, 42, 43]. Sin embargo, con resultados muy heterogéneos, ya que todos estos estudios no fueron diseñados para valorar específicamente el efecto del tratamiento sobre las manifestaciones articulares. Algunos estudios sugirieron que RTX podría ser eficiente en la afectación conjunta de SSp [44, 45] y recientemente, se informó de la eficacia del rituximab para la poliartritis relacionada con el SSp [46] y la sinovitis en cuatro pacientes mejoró con rituximab en este estudio abierto [46]. Resultados que se pudieron reproducir con nuestros pacientes.

Cabe mencionar que nuestro estudio tiene varios sesgos que podrían limitar las conclusiones definitivas. En primer lugar, es un estudio retrospectivo y puede haber algunos límites debido a la falta de datos. Sin embargo, las características generales de nuestros pacientes no difieren de lo que ya se ha descrito en la literatura para pacientes con SSp. La evaluación de la eficacia del tratamiento no fue aleatoria y cegada y se consideraron todos los cursos de tratamiento para analizar los diversos regímenes. Incluso se necesitan estudios bien diseñados para evaluar nuestros

hallazgos, sin embargo, este estudio proporciona datos de la eficacia de varios tratamientos en este subconjunto específico de pacientes.

CONCLUSIONES

El uso de rituximab para pacientes con SSp con manifestaciones articulares moderadas a severas, resultó ser una adecuada terapia logrando remisión y baja actividad con una respuesta sostenida a 3 años. Dado que la SSp tiene un gran impacto en la calidad de vida relacionada con la salud, el empleo y la discapacidad, vale la pena explorar más a fondo el papel del rituximab en un ensayo controlado aleatorizado de gran tamaño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2016; 2: 1–20.
2. Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*. 2019; 203: 81–121.
3. Mariette X, Criswell L. Primary Sjögren Syndrome. *N Eng J Med*. 2018; 378 (10): 931-939.
4. Lenopoli S, Carsons SE. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Oral Max Surg Clin N Am*. 2014; 26: 91-99.
5. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for primary Sjögren Syndrome. *Arthr Rheum*. 2017; 69(1): 35–45.
6. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015; 1: e000022.
7. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 859–866.
8. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, Ripoll M, Red G De. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53: 321–31.
9. Ramos-Casals MR, 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. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 3–18.

10. Verstappen GM, van Nimwegen JF, Vissink A, Kroese FGM, Bootsma H. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017; 182: 62-71.
11. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res.* 2017; 69(4): 517-527.
12. Retamozo S, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. An update of targeted therapeutic options for primary Sjögren syndrome: current status and future development. *Expert Opin Pharmacother.* 2021: 1-13.
13. van den Hoogen LL, van Laar JM. Targeted therapies in systemic sclerosis, myositis, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020; 34(1): 101485.
14. Berghen N, Vulsteke JB, Westhovens R, Lenaerts J, De Langhe E. Rituximab in systemic autoimmune rheumatic diseases: indications and practical use. *Acta Clin Belg.* 2019; 74(4): 272-279.
15. 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): 15-22.
16. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2019; 10: 1990.
17. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(7): 1440-1450.

18. Berardicurti O, Pavlich V, Di Cola I, Ruscitti P, Di Benedetto P, Navarini L, et al. Long-term safety of rituximab in primary Sjögren's syndrome: the experience of a single centre. *J Rheumatol*. 2021: jrheum.210441.
19. Chen YH, Wang XY, Jin X, Yang Z, Xu J. Rituximab Therapy for Primary Sjögren's Syndrome. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 731122.
20. Hermans AM, Vulsteke JB, Lenaerts J, De Langhe E. Can We Expect Any Effect of Rituximab on Fatigue in Primary Sjögren Syndrome?: A Systematic Review and Critical Appraisal. *J Clin Rheumatol*. 2019.
21. Humă AC, Kecseş EM, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuş C. Immunosuppressive treatment for peripheral neuropathies in Sjogren's syndrome - a systematic review. *Rom J Intern Med*. 2020;58(1): 5-12.
22. Carubi F, Caprini P, Marrelli A, Di Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective , multi-center, follow-up study. *Arthr Res Ther*. 2013; 15: R172.
23. Andréu Sánchez JL, Fernández Castro M, Del Campo Fontecha PD, Corominas H, Narváz García FJ, Gómez de Salazar JR, Rua-Figueroa Í, Abad Hernández MÁ, Álvarez Rivas MN, Montes JDP, Francisco Hernández FM, Gantes Pedraza MÁ, Greco Merino MG, Hernández MV, Navarro Compán MV, Solarte JAP, Romero Bueno FI, Park HS, Sivera Mascaró F. SER recommendations on the use of biological drugs in primary Sjögren's syndrome. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Nov-Dec;15(6):315-326.
24. Fasano S, Isenberg DA. Present and novel biologic drugs in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 May-Jun;37 Suppl 118(3):167-174. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31025931.
25. Moerman RV, Arends S, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Kroese FG, Brouwer E, Bootsma H. Detailed Analysis of the Articular Domain in Patients with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol*. 2017 Mar;44(3):292-296.

26. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1164-72.
27. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, et al. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1993 Jul;32(7):609-13.
28. Brennan MT, Pillemer SR, Goldbach-Mansky R, El-Gabalawy H, et al. Focal sialadenitis in patients with early synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:444–6.
29. Diaz-Lopez C, Geli C, Corominas H et al. Are there clinical or serological differences between male and female patients with primary Sjögren's syndrome?. *J Rheumatol* 2004; 31:1352–5.
30. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, et al. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32: 609–13.
31. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, et al. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:467–72.
32. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* 2008;87: 210–9.
33. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, et al. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29: 296–304.
34. Castro-Poltronieri A, Alarcon-Segovia D, et al. Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1983; 10:485–8.
35. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, et al. The arthropathy of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32: 609–13.
36. Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002; 81:270–80.

37. Ramos-Casals M, Cervera R, Yague J, et al. Cryoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 115 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:200–5.
38. Moerman RV, Arends S, Petra M Meiners PM, et al. Detailed Analysis of the Articular Domain in Patients with Primary Sjögren Syndrome. *J Rheumatol* . 2017 Mar;44(3):292-296.
39. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two-year double-blind crossover trial. *Ann Rheum Dis* .1993 May;52(5):360-4.
40. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, 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 Rheum*. 2004 Apr;50(4):1270-6.
41. Sankar V , Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004 Jul; 50(7):2240–5.
42. Gottenberg JE, Rvaud P, Puéchal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):249-58.
43. Zandbelt MM , de Wilde P, van Damme P, et al. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol*. 2004 Jan;31(1):96-101.
44. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1541-4.
45. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):1026-31.

46. Seror R, Sordet C, Guillevin L et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B-cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:351–7.