

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUMORES SÓLIDOS EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. IVÁN MAXIMILIANO TORRES URBIOLA

ASESORA DE TESIS:

DRA. FEDRA CONSUELO IRAZOQUE PALAZUELOS

CIUDAD DE MÉXICO

JULIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

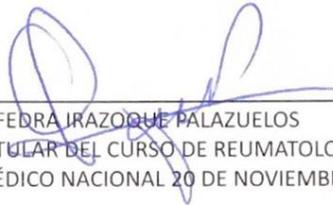
**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUMORES SÓLIDOS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE SJÖGREN PRIMARIO.
295.2023.**



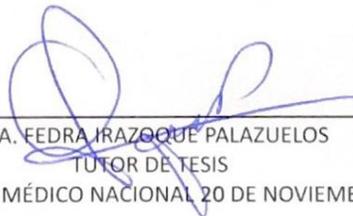
DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



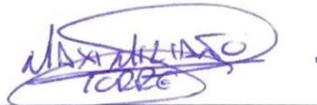
DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



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



DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
TUTOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



DR. IVÁN MAXIMILIANO TORRES URBIOLA
MÉDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGÍA
Y AUTOR DE TESIS



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



**NUEVO
ISSSTE**
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

Oficio: No. **96.230.1.3.2/718/2023**
Asunto: **Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 13 de junio de 2023

Dra. Fedra Consuelo Irazoque Palazuelos
Responsable del Proyecto
Servicio Reumatología
Presente.

Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TUMORES SOLIDOS EN PACIENTES CON SINDROME DE SJOGREN PRIMARIO**. El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **295.2023**.

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Reumatología** el residente: **Dr. Iván Maximiliano Torres Urbiola** a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

ATENTAMENTE

Vo. Bo.

Dr. Juan Antonio Pineda Juárez
Enc de la Coordinación de Investigación
En alcance al oficio 96.230.1.3.2/586/2023

Dr. José Luis Aceves Chimal
Enc. Subdirectora de Enseñanza e Investigación
En alcance al oficio 096.230.1.3/175/2023

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.
PMT/yfc*



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229,
Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX
Teléfono: 52005003 Extensión: 14613

www.issste.gob.mx



2023
AÑO DE
Francisco
VILLA
MEXICO, D.F.

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	7
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	15
Justificación	16
Hipótesis	17
Objetivos	18
Metodología	19
Procesamiento y análisis estadístico	24
Resultados	25
Discusión	32
Conclusión	35
Abreviaturas.....	36
Bibliografía	37

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Sjögren primario es una enfermedad autoinmune sistémica de causa desconocida caracterizada por infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos, siendo el síndrome sicca la manifestación clínica característica, sin embargo, aproximadamente el 50% de los pacientes presentan manifestaciones extraglandulares. Los pacientes con estas manifestaciones y marcadores de enfermedad grave se asocian a mayor riesgo que las otras enfermedades autoinmunes a desarrollar linfoma no Hodgkin, con una incidencia de 5 a 10%. En los últimos años se han reportado en pacientes con Síndrome de Sjögren primario una mayor incidencia de tumores sólidos, sin embargo, los factores de riesgo han variado entre cohortes. No encontramos en la revisión de la literatura en México un análisis de factores de riesgo de tumores sólidos en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a tumores sólidos en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

Material y método: Se realizó un estudio con diseño de cohorte histórica. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario que han recibido atención médica en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del 01 de enero del 2003 al 01 de enero del 2023. Se utilizó la estadística descriptiva, el análisis de correlación de variables y el análisis multivariado de las características de los pacientes para así determinar su asociación a presentar tumores sólidos.

Resultados: Se incluyeron a 82 pacientes con Síndrome de Sjögren primario. Encontramos que 25 pacientes (30.5%) han cursado con al menos un cáncer, de los cuales 21 pacientes (25.6%) cursaron con un cáncer sólido, 5 pacientes (6.1%) con cáncer hematológico y 4 pacientes (4.9%) con cáncer metacrónico. En este primer análisis realizado en pacientes mexicanos, se encontró una asociación para tumores sólidos con una edad mayor de 66 años, con tiempo de evolución mayor a 8 años,

manifestaciones clínicas: linfadenopatía, esplenomegalia, fenómeno de Raynaud, manifestaciones pulmonares, anemia y factor reumatoide mayor a 66 U/ml.

Conclusión: En nuestra población, los pacientes con Síndrome de Sjögren primario han presentado durante los últimos años una incidencia de entre cuatro y cinco veces más cáncer sólido que cáncer hematológico, al igual que lo que se ha reportado de manera reciente en diversos países de todo el mundo. Los marcadores de una enfermedad grave deben vigilarse, ya que se asocian a malignidad. Sin embargo, se han documentado casos de cáncer en ausencia de manifestaciones graves de la enfermedad, con tiempo de evolución de la enfermedad más corto y en edades más tempranas.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren primario, cáncer, cáncer sólido, cáncer hematológico, cáncer metacrónico, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Primary Sjögren's syndrome is a systemic autoimmune disease of unknown cause characterized by infiltration of the exocrine glands by lymphocytes, with sicca syndrome being the characteristic clinical manifestation; however, approximately 50% of patients present extraglandular manifestations. Patients with these manifestations and markers of severe disease are associated with a higher risk than other autoimmune diseases of developing non-Hodgkin lymphoma, with an incidence of 5–10%. In recent years, a higher incidence of solid tumors has been reported in patients with primary Sjögren's syndrome, however, the risk factors have varied between cohorts. In the review of the literature in Mexico, we did not find an analysis of risk factors for solid tumors in patients with primary Sjögren's syndrome.

Objective: To determine the risk factors associated with solid tumors in patients with primary Sjögren's Syndrome.

Material and method: A study with a historical cohort design was carried out. All patients diagnosed with primary Sjögren's Syndrome who received medical care at the Rheumatology service of the "20 de Noviembre" National Medical Center from January 1, 2003 to January 1, 2023 were included. Descriptive statistics, variable correlation analysis, and multivariate analysis of patient characteristics were used to determine their association with presenting solid tumors.

Results: 82 patients with primary Sjögren's Syndrome were included. We found that 25 patients (30.5%) had at least one cancer, of which 21 patients (25.6%) had solid cancer, 5 patients (6.1%) with hematological cancer, and 4 patients (4.9%) with metachronous cancer. In this first analysis carried out in Mexican patients, an association was found for solid tumors older than 66 years, with evolution time greater than 8 years, clinical manifestations: lymphadenopathy, splenomegaly, Raynaud's phenomenon, pulmonary manifestations, anemia, and rheumatoid factor greater than 66 U/ml.

Conclusion: In our population, patients with primary Sjögren's syndrome have presented an incidence of between four and five times more solid cancer than hematological cancer in recent years, as has been recently reported in various countries around the world. Markers of severe disease should be monitored as they are associated with malignancy. However, cases of cancer have been documented in the absence of severe manifestations of the disease, with shorter disease evolution time and at younger ages.

Keywords: Primary Sjögren's syndrome, cancer, solid cancer, hematological cancer, metachronous cancer, risk factors.

ANTECEDENTES

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por infiltración linfocítica de glándulas salivales, lagrimales y otras glándulas exocrinas, afecta principalmente a mujeres entre la cuarta y sexta décadas de la vida que presentan sintomatología seca causada por sequedad de las principales superficies mucosas. El espectro clínico del SS se extiende desde la sequedad hasta la afectación sistémica, asociada a anticuerpos circulantes. Se clasifica como primario si se presenta solo, o secundario cuando se presenta en conjunto con otra enfermedad autoinmune sistémica bien establecida, como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, entre otras. ⁽¹⁾

El SS primario tiene una distribución a nivel mundial sin diferencias regionales notables. La enfermedad tiene una proporción de mujeres a hombres que a menudo supera los 10:1 y generalmente se diagnostica entre los 40 y 60 años. La incidencia anual del SS primario oscila entre 3.1 y 11.8 por 100 000 habitantes. Las estimaciones actuales de prevalencia varían de 0.01 a 0.09%. ⁽¹⁾ Hasta el 25% de los pacientes con otras enfermedades reumáticas sistémicas tienen SS secundario, lo que aumenta de manera sustancial la prevalencia general de esta enfermedad.

La etiología del SS primario es desconocida. Esta mediada por interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales definidos de manera incompleta, que inducen desregulación inmunitaria, pérdida de auto tolerancia y desarrollo de enfermedad autoinmune manifiesta. ⁽²⁾ Se han identificado diversos genes que se asocian al riesgo de enfermedad. Entre los que están confirmados se encuentran algunos genes HLA como DRB1 *0301, DRB1 *1501, DQA1 *0103, DQA1 *0501, DQB1 *0201 y DQB1 *0601. Entre los genes no HLA se han descrito los que codifican el factor regulador 5 (IRF5) del interferón (IFN), los transductores de señales y el activador de la transcripción 4 (STAT4), la tirosina cinasa linfocítica B (BLK), así como el receptor de quimiocinas de tipo 5 C-X-C (CXCR5) y la proteína 1 que interactúa con TNFAIP3 (TNIP1). De los desencadenantes posibles se han señalado a el virus de Epstein-Barr (VEB) y el citomegalovirus (CMV)

debido a sus efectos supresores sobre la inmunidad de los linfocitos T. También se ha estudiado la regulación anómala hormonal sin haberse demostrado. ^(3, 4)

Como manifestaciones glandulares, el SS primario cursa con queratoconjuntivitis seca y xerostomía (85-95%) e inflamación bilateral no dolorosa de las glándulas salivales mayores (30%), así como afección de otras glándulas exocrinas. ⁽⁵⁾

Aproximadamente la mitad de los pacientes con SS primario manifiestan signos o síntomas de enfermedad extra glandular. Sin embargo, solo aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollan enfermedad extraglandular moderada o grave. ⁽⁶⁾ Se describen síntomas constitucionales como fatiga (70%), fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso; fenómeno de Raynaud (13-33%); linfadenopatías (8%) y esplenomegalia; afección cutánea que incluye xerosis y prurito que son frecuentes, además de otras menos comunes como purpura palpable, vasculitis (10%) y paniculitis; afección musculoesquelética que incluye una poliartritis inflamatoria simétrica no erosiva (30%) y miositis; afección pulmonar (10-20%, aunque las pruebas de función pulmonar, el lavado broncoalveolar y la tomografía de alta resolución (TACAR) detectan anomalías hasta en un 75%) incluyen formas neumonía intersticial inespecífica (la más común), usual, linfocítica (la más característica) y organizada, que se manifiestan como disnea y tos; afección renal (5%) incluyendo la nefritis tubulointersticial, acidosis tubular renal distal, glomerulonefritis membranoproliferativa y mesangioproliferativa, las cuales se presentan como proteinuria, eritrocituria, leucocituria y/o deterioro de la tasa de filtración glomerular (TFG); afección del sistema nervioso periférico (SNP) (10-20%) como neuropatía sensitiva y/o motora; afección del sistema nervioso central (SNC) (1-2%) caracterizada por pérdida de memoria, disfunción cognitiva, cefaleas, trastornos del estado de ánimo, vasculitis de SNC, convulsiones; afección hematológica que se presenta como anemia, leucopenia (neutropenia y/o linfopenia) y trombocitopenia (20%); además de hipergammaglobulinemia (20-40%), crioglobulinemia (10-15%) e hipocomplementemia (C4, C3 o CH50) (10-20%).^(7, 8)

La autoinmunidad sistémica se expresa por la detección de anticuerpos antinucleares (ANAs) que se encuentran hasta en el 90% de los casos, los más comunes están dirigidos contra complejos de ribonucleoproteína Ro/SSA (anti-Ro/SSA) y La/SSB (anti-La/SSB) en 60 a 80% de los casos. La presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se asocian con una mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares e infiltrados linfoides más extensos. El factor reumatoide (FR) se encuentra en 40 a 50% de los pacientes. ⁽⁹⁾

La biopsia de glándula salival labial es positiva en 80 al 90% de los casos y es esencial para la evaluación definitiva de pacientes con sospecha de SS primario que carecen de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB o tienen resultados de prueba débilmente positivos, además de proporcionar información pronóstica y establecer diagnósticos alternativos. La sialoadenitis linfocítica focal es característica del SS primario y se define por la presencia de agrupaciones o focos de linfocitos estrechamente agregados que contienen 50 o más células. Debido a que dichos focos linfocíticos también aparecen en glándulas que tienen daño sostenido por obstrucción ductal, deben considerarse característicos de sialoadenitis linfocítica focal solo si son adyacentes a acinos mucosos de apariencia normal. El número de focos linfocíticos normalizados a 4 mm² del área de la sección glandular, se denomina focus score y proporciona una evaluación semicuantitativa de la gravedad histológica. ⁽¹⁰⁾

Los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR) para el SS primario del 2016 incluyen 5 ítems: glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal y focus score de ≥ 1 focos / 4 mm² (3 puntos), anti-Ro/SSA positivo (3 puntos), puntuación de tinción ocular ≥ 5 (o puntuación de van Bijsterveld ≥ 4) al menos en un ojo (1 punto), prueba de Schirmer ≤ 5 mm/ 5 min al menos en un ojo (1 punto), caudal de saliva total no estimulada ≤ 0.1 ml/min (1 punto). Estos criterios son aplicables a cualquier paciente con al menos un síntoma de sequedad ocular u oral y se requiere una puntuación de ≥ 4 puntos para clasificar, con una sensibilidad del 96% y especificidad del 95%. ⁽¹¹⁾

La actividad de la enfermedad se evalúa por los síntomas del paciente y con medidas objetivas de afección de órganos específicos, utilizando parámetros que potencialmente cambian con la modulación del proceso inflamatorio y no se fijan debido a un daño irreversible en los órganos. El EULAR ha desarrollado el índice de actividad de la enfermedad del SS (ESSDAI), el cual ha demostrado ser valido, confiable y sensible al cambio, y por lo tanto, capaz de evaluar la eficacia del tratamiento en estudios clínicos. (12, 13)

El diagnostico diferencial de SS primario es amplio, y se incluyen antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, hepatitis C activa, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad injerto contra huésped, enfermedad asociada a IgG4, diabetes, uso de fármacos, entre otros. (11)

El tratamiento del SS primario para las manifestaciones glandulares incluyen medidas generales (evitar ambientes secos y ventosos, así como el tabaquismo y medicamentos con efectos secundarios anticolinérgicos), el uso de lágrimas y saliva artificial, lubricantes e hidratación para alivio sintomático. No se ha comprobado que medicamentos inmunosupresores mejoren la afección glandular. En cuanto a las manifestaciones extraglandulares como artritis, glomerulonefritis, neumonía intersticial, neuropatía periférica y vasculitis cutánea, se usa glucocorticoides, hidroxicloroquina, metotrexate, leflunomida, antagonistas de TNF, azatioprina, micofenolato de mofetilo, inmunoglobulina intravenosa, ciclofosfamida y/o rituximab. Hasta ahora, el tratamiento modificador de la enfermedad sigue siendo experimental. (14, 15)

Los pacientes con SS primario tienen un riesgo de 10 a 44 veces mayor de desarrollar Linfoma No Hodgkin (LNH). El riesgo supera el de cualquier otra enfermedad autoinmune. (16) La incidencia acumulada de LNH en cohortes de SS primario es del 5 al 10% y aumenta con la duración del seguimiento, con una mediana de tiempo de 7.5 años desde el diagnóstico de SS primario hasta el desarrollo de LNH. Los marcadores de enfermedad grave se asocian con un mayor riesgo e incluyen agrandamiento persistente de la glándula parótida, purpura palpable, linfadenopatía, esplenomegalia, neutropenia,

crioglobulinemia, proteínas monoclonales IgMk, hipocomplementemia C4, títulos altos de anticuerpos y presencia de folículos linfoides ectópicos. La neumonía intersticial linfocítica es una precursora de linfoma de tejido linfoide asociado a bronquios. ⁽¹⁷⁾

En los últimos años se han reportado en pacientes con SS primario un riesgo mayor que la población general a cáncer en general, no sólo de cáncer hematológico como LNH y mieloma múltiple. ⁽¹⁸⁾ Se han descrito ya mayor incidencia a tumores sólidos incluidos cáncer naso u orofaríngeo, de tiroides, de mama, de pulmón, renal, gástrico, pancreático, de colon y recto, ovario, cervicouterino y piel. ⁽¹⁹⁻²³⁾ Los factores de riesgo asociados a estos cánceres han variado entre cohortes, incluyendo características demográficas como etnia y sexo, así como hipocomplementemia, tiempo de evolución de la enfermedad, actividad de la enfermedad e incluso uso de tratamiento inmunosupresor. ^(24, 25)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no se han descrito los factores de riesgo asociados en pacientes con Síndrome de Sjögren primario para desarrollar tumores sólidos, a pesar de estar reportados en mayor proporción que en la población general.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a tumores sólidos en pacientes con Síndrome de Sjögren primario en nuestra población de pacientes?

JUSTIFICACIÓN

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se encuentran en seguimiento pacientes con SS primario, muchos de ellos han presentado un cáncer de tumor sólido, algunos de ellos en etapas avanzadas. No hay en México un análisis de factores de riesgo asociados a tumores sólidos en pacientes con SS primario. Los resultados de nuestra investigación permitirán obtener evidencia clínica que pueda ser de utilidad para la vigilancia de pacientes con características de riesgo y la detección oportuna de cáncer en este grupo de pacientes.

HIPÓTESIS

H1: Existen características en pacientes con Síndrome de Sjögren primario que se asocian con mayor riesgo de presentar tumores sólidos.

H0: Las características de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario no se asocian a mayor riesgo de presentar tumores sólidos.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar los factores de riesgo asociados a tumores sólidos en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

Objetivos Específicos:

1. Definir las características demográficas, clínicas y serológicas de los pacientes mexicanos con Síndrome de Sjögren primario que desarrollan tumores sólidos.
2. Definir las características histopatológicas de los pacientes mexicanos Síndrome de Sjögren primario que desarrollan tumores sólidos.
3. Especificar los esquemas de tratamiento inmunosupresor que han recibido los pacientes mexicanos con Síndrome de Sjögren primario que desarrollan tumores sólidos.
4. Identificar los tipos de tumores sólidos que desarrollan los pacientes de nuestro hospital con Síndrome de Sjögren primario.

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio.

Cohorte histórica.

Población de estudio.

Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario de acuerdo con los Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016, que han recibido atención médica en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del 01 de enero del 2003 al 01 de enero del 2023.

Universo de trabajo.

Todos los pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario.

Tiempo de ejecución.

3 meses.

Definición del grupo control.

Pacientes con Síndrome de Sjögren primario que no han presentado un tumor sólido durante la evolución de su enfermedad.

Definición del grupo a intervenir.

Por el tipo de estudio no se realizó ninguna intervención. Los pacientes que han presentado un tumor sólido fueron considerados como casos.

Criterios de inclusión.

- Diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario de acuerdo con los Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016.
- Edad mayor a 18 años.
- Mujeres y hombres.

- Pacientes que hayan recibido atención médica en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del 01 de enero del 2003 al 01 de enero del 2023.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que tengan un antecedente heredofamiliar o personal patológico (trastornos hereditarios, exposiciones a sustancias nocivas) que este reconocido como predisponente oncológico.
- Pacientes que hayan perdido seguimiento durante más de 36 meses en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” y que a la fecha de realizar este estudio se desconozca el estado actual de su enfermedad.

Criterios de eliminación.

- Información incompleta en el expediente clínico.

Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico.

Por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección.

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

Se incluyeron a todos los pacientes con Síndrome de Sjögren primario que han recibido atención médica en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del 01 de enero del 2003 al 01 de enero del 2023. Hasta la fecha establecida, se han atendido a 82 pacientes con Síndrome de Sjögren primario.

Descripción de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de medición	Escala de medición	Medida de resumen
Sexo.	Condición biológica y genética que distingue a los seres humanos entre hombres y mujeres.	Femenino o masculino.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Femenino. 2. Masculino.	Frecuencia y porcentaje.
Edad al momento del diagnóstico.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de SS primario.	Tiempo de vida en años al momento del diagnóstico de SS primario.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Años (0, 1, 2, 3... ∞).	Mediana, valor mínimo y máximo.
Manifestaciones oculares.	Presencia de manifestaciones oculares asociadas a SS primario.	Presencia de queratoconjuntivitis seca.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones orales.	Presencia de manifestaciones orales asociadas a SS primario.	Presencia de xerostomía.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones constitucionales.	Presencia de manifestaciones constitucionales asociadas a SS primario.	Presencia de fiebre, sudores nocturnos o pérdida de peso involuntaria del $\geq 5\%$ del peso corporal.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Linfadenopatía.	Presencia de linfadenopatía asociada a SS primario.	Presencia de linfadenopatía ≥ 1 cm en cualquier región nodular o ≥ 2 cm en región inguinal.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Esplenomegalia.	Presencia de esplenomegalia asociada a SS primario.	Presencia de esplenomegalia.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones glandulares.	Presencia de manifestaciones glandulares asociadas a SS primario.	Presencia de parótida agrandada, inflamación submandibular o lagrimal.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Fenómeno de Raynaud.	Presencia de Fenómeno de Raynaud asociado a SS primario.	Presencia de Fenómeno de Raynaud.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones articulares.	Presencia de manifestaciones articulares asociadas a SS primario.	Presencia de sinovitis en hombros, codos, carpos, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y/o rodillas, rigidez matutina > 30 minutos.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones cutáneas.	Presencia de manifestaciones cutáneas asociadas a SS primario.	Presencia de eritema multiforme, purpura palpable o vasculitis cutánea.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones pulmonares.	Presencia de manifestaciones pulmonares asociadas a SS primario.	Presencia enfermedad pulmonar intersticial difusa demostrada por TACAR, alteración de las pruebas de función pulmonar.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones renales.	Presencia de manifestaciones renales asociadas a SS primario.	Presencia de acidosis tubular renal, proteinuria > 0.5 g/día, evidencia histológica de glomerulonefritis o infiltrado linfocito intersticial.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones musculares.	Presencia de manifestaciones musculares asociadas a SS primario.	Presencia de debilidad muscular, CK elevada, miositis demostrada por EMG anormal o biopsia.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones en SNP.	Presencia de manifestaciones en SNP asociadas a SS primario.	Presencia de afección a SNP demostrado por estudio de electroconducción.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Manifestaciones en SNC.	Presencia de manifestaciones en SNC asociadas a SS primario.	Presencia de afección a SNC como vasculitis cerebral, convulsiones, mielitis transversa, meningitis linfocítica, síndrome tipo esclerosis múltiple.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Leucopenia.	Presencia de leucopenia asociada a SS primario.	Determinación de leucocitos $< 4000/\text{mm}^3$ de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Neutropenia.	Presencia de neutropenia asociada a SS primario.	determinación de Neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$ de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Linfopenia.	Presencia de linfopenia asociada a SS primario.	Linfocitos $< 1000/\text{mm}^3$ de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Anemia.	Presencia de anemia asociada a SS primario.	Hemoglobina < 12 g/dl de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Trombocitopenia.	Presencia de trombocitopenia asociada a SS primario.	Plaquetas $< 150000/\text{mm}^3$ de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Disminución de C3.	Disminución de C3 asociada a SS primario.	C3 < 90 mg/dl de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Disminución de C4.	Disminución de C4 asociada a SS primario.	C4 < 10 mg/dl de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Elevación de VSG.	Elevación de VSG asociada a SS primario.	VSG > 30 mm/hr de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Elevación de PCR.	Elevación de PCR asociada a SS primario.	PCR > 3 mg/L de manera persistente durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
ANA.	Anticuerpos dirigidos contra las proteínas normales del núcleo de una célula.	Determinación de ANA.	Independiente.	Cuantitativa discreta.	Dilución (1:40, 1:80, 1:160, 1:320... ∞).	Mediana, valor mínimo y máximo.

Anti-Ro/SSA.	Anticuerpos dirigidos contra ribonucleoproteínas Ro52 kD y Ro60 kD.	Determinación de anti-Ro/SSA.	Independiente.	Cuantitativa continua.	U/mL.	Mediana, valor mínimo y máximo.
Anti-La/SSB.	Anticuerpos dirigidos contra la proteína La45 kD.	Determinación de anti-La/SSB.	Independiente.	Cuantitativa continua.	U/mL.	Mediana, valor mínimo y máximo.
FR.	Anticuerpos dirigidos contra la porción Fc de la IgG.	Determinación de FR.	Independiente.	Cuantitativa continua.	U/mL.	Mediana, valor mínimo y máximo.
Inmunoglobulina G (IgG).	Uno de los cinco tipos de inmunoglobulina.	Determinación de IgG.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Mg/dl.	Mediana, valor mínimo y máximo.
Focus score.	Número de agrupaciones o focos de linfocitos estrechamente agregados que contienen 50 o más linfocitos, en un área de la sección glandular de 4 mm ² en una biopsia de glándula salival menor.	Determinación de focus score reportado en biopsia de glándula salival labial.	Independiente.	Cuantitativa continua.	Focos (0, 1, 2, 3... ∞).	Mediana, valor mínimo y máximo.
Tratamiento inmunosupresor.	Esquema de tratamiento que incluye algún FARMEsc, FARMEb o fármaco inmunosupresor.	Uso de un fármaco inmunosupresor de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tratamiento con esteroides.	Esquema de tratamiento que incluye algún esteroide en cualquier dosis.	Uso de esteroides de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tratamiento con antimaláricos.	Esquema de tratamiento que incluye cloroquina o hidroxicloroquina.	Uso de antimaláricos de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tratamiento con metotrexato.	Esquema de tratamiento que incluye metotrexato.	Uso de metotrexato de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tratamiento con leflunomida.	Esquema de tratamiento que incluye leflunomida.	Uso de leflunomida de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tratamiento con azatioprina.	Esquema de tratamiento que incluye azatioprina.	Uso de azatioprina de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tratamiento con micofenolato de mofetilo.	Esquema de tratamiento que incluye micofenolato de mofetilo.	Uso de micofenolato de mofetilo de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tratamiento con ciclofosfamida.	Esquema de tratamiento que incluye ciclofosfamida.	Uso de ciclofosfamida de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tratamiento con rituximab.	Esquema de tratamiento que incluye rituximab.	Uso de rituximab de manera continua durante al menos 6 meses.	Independiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Tumor sólido.	Tipo de cáncer que se desarrolla en cualquier órgano o tejido sólido del cuerpo.	Diagnóstico de un cáncer de tumor sólido posterior al diagnóstico de SS primario.	Dependiente.	Cualitativa nominal dicotómica.	1. Si. 2. No.	Frecuencia y porcentaje.
Edad al momento del diagnóstico de un tumor sólido.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el diagnóstico de un tumor sólido.	Tiempo de vida en años al momento del diagnóstico de un tumor sólido.	Dependiente.	Cuantitativa continua.	Años (0, 1, 2, 3... ∞).	Mediana, valor mínimo y máximo.
Tiempo de evolución hasta el diagnóstico de un tumor sólido.	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de SS primario hasta el diagnóstico de un cáncer de tumor sólido.	Tiempo de vida en años desde el momento del diagnóstico de SS primario hasta el momento del diagnóstico de un tumor sólido.	Dependiente.	Cuantitativa continua.	Años (0, 1, 2, 3... ∞).	Mediana, valor mínimo y máximo.

Material y método

1. Se incluyeron al estudio todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Sjögren primario que han recibido atención médica en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del 01 de enero del 2003 al 01 de enero del 2023.
2. Se aplicaron los criterios de selección previamente descritos (de inclusión, de exclusión y de eliminación).
3. Se revisó que los pacientes diagnosticados antes del año 2016 cumplieran con los Criterios de clasificación ACR/EULAR 2016 de Síndrome de Sjögren primario.

4. Se realizó la recolección de datos a través de la revisión de los expedientes clínicos, así como de sistemas electrónicos relacionados, tales como:
 - a. Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH), donde se contiene el expediente clínico electrónico de los pacientes;
 - b. Sistema de laboratorio (<http://192.168.91.94/HIS20/>), donde se consultan los reportes de estudios de laboratorio;
 - c. SYNAPSE (<http://10.190.0.181:8080/pureweb/server/login.jsp>), donde se visualizan los estudios de radiología.
5. Se recopilaron los datos correspondientes a las variables de estudio previamente descritas.
6. Los datos se recolectaron en el programa de Excel de Microsoft 365 para la realización de la base de datos y el programa IBM SPSS Statistics para el análisis estadístico.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics, utilizando la estadística descriptiva que incluyó distribución de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central, realizando tablas para mostrar los resultados obtenidos. Se realizaron además curvas ROC para establecer ROC Cut-Off de las variables bioquímicas. Se realizó la χ^2 y posteriormente el análisis multivariado de las características demográficas, clínicas, serológicas y de los tratamientos inmunosupresores utilizados para así determinar su asociación a presentar tumores sólidos.

RESULTADOS

Con base en los criterios de selección, se incluyeron a 82 pacientes con Síndrome de Sjögren primario. Se encontró que 25 pacientes (30.5%) han cursado con al menos un cáncer, de los cuales 21 pacientes (25.6%) cursaron con un cáncer sólido, 5 pacientes (6.1%) con un cáncer hematológico y 4 pacientes (4.9%) con un cáncer metacrónico. Siendo así la proporción de pacientes, se determinaron las características demográficas y serológicas de los pacientes, comparando la totalidad de la muestra con un grupo de pacientes sin cáncer y los pacientes con cualquier tipo de cáncer (Tabla 1). Los pacientes que presentaron un cáncer fueron principalmente aquellos con mayor edad, con mayor tiempo de evolución y con determinaciones más elevadas de anticuerpos, especialmente Anti-La/SSB y factor reumatoide.

Tabla 1. Características demográficas, bioquímicas y presentación de cáncer de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario			
Variable	Total: n = 82 (100%)	Sin cáncer: n = 57 (100%)	Todos los cánceres: n = 25 (100%)
Características demográficas:			
Edad (años)	66.24 (29.5 - 88.34)	62.32 (29.5 - 85.48)	68.98 (37.49 - 88.34)
Edad Dx (años)	55 (25 - 82.9)	56 (25 - 82.99)	52.51 (29 - 67)
T evolución (años)	8.62 (0.58 - 38.5)	6.71 (0.58 - 37.62)	15.71 (5.5 - 38.5)
Características bioquímicas:			
Leucocitos (c/mm ³)	5 165 (1 800 - 9 590)	5 360 (2 930 - 9 590)	4 930 (1 800 - 8 790)
Neutrófilos (c/mm ³)	3 155 (1 210 - 7 760)	3 300 (1 520 - 7 760)	2 839 (1 210 - 5 949)
Linfocitos (c/mm ³)	1 480 (290 - 3 730)	1 520 (390 - 3 070)	1 210 (290 - 3 730)
INL	2.22 (0.65 - 8.65)	2.23 (0.65 - 8.65)	2.21 (0.72 - 5.88)
Hb (g/dl)	13.7 (8.2 - 16.5)	13.7 (10.9 - 16.5)	13.6 (8.2 - 15.3)
Plaquetas (c/mm ³)	247 000 (52 000 - 420 000)	253 000 (52 000 - 412 000)	234 000 (83 000 - 420 000)
C3 (mg/dl)	112 (52.4 - 152) ^a	116 (71 - 152) ^g	106 (52.4 - 143) ^k
C4 (mg/dl)	18 (3.3 - 151) ^a	19.1 (4.8 - 37.8) ^g	15.45 (3.3 - 151) ^k
VSG (mm/hr)	33.5 (2 - 61) ^b	27.5 (2 - 54) ^h	37.5 (5 - 61) ^l
PCR (mg/L)	2.4 (0.13 - 156) ^c	2.16 (0.13 - 15.7) ^h	2.82 (0.2 - 156) ^m
Anti-Ro/SSA (U/mL)	110.37 (2.6 - 266.6)	104.5 (2.6 - 212)	122.3 (33.6 - 266.6)
Anti-La/SSB (U/mL)	27.4 (1.9 - 225.2)	20.21 (1.9 - 144.54)	58.7 (3.1 - 225.2)
FR (U/mL)	35.95 (2.75 - 2820)	28 (2.75 - 2820)	132 (8.41 - 1580)
IgG (mg/dl)	1715 (205 - 7650) ^a	1 645 (205 - 7 120) ^l	1 833 (634 - 7 650) ^k
Presentación de Cáncer:			
Edad Dx Cáncer (años)	58.56 (31 - 73.85) ^e	.	58.56 (31 - 73.85)
T evolución para Cáncer (años)	5.77 (1.56 - 27.24) ^e	.	5.77 (1.56 - 27.24)
T para 2do Cáncer (años)	.	.	.
Edad Defunción (años)	71.13 (37.49 - 88.34) ^f	72.92 (58.84 - 85.48) ^l	69.24 (37.49 - 88.34) ^e
<i>Medianas, valores mínimos y máximos. n = número de pacientes.</i>			
<i>Número de pacientes con valor reportado: a: 61; b: 74; c: 75; d: 52; e: 25; f: 26; g: 41; h: 52; i: 32; j: 14; k: 20; l: 22; m: 23; o: 12.</i>			
<i>Abreviaturas: INL: Dx: diagnóstico; T: tiempo; INL: Índice Neutrófilo / Linfocito; Hb: hemoglobina; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; FR: Factor Reumatoide; IgG: Inmunoglobulina G.</i>			

Se realizó además la comparación entre grupos según el tipo de cáncer que presentaron, ya sea cáncer sólido, cáncer hematológico o cáncer metacrónico (Tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas, bioquímicas y presentación de cáncer de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario según tipo de cáncer.			
Variable	Cáncer sólido: n = 21 (100%)	Cáncer hematológico: n = 5 (100%)	Cáncer metacrónico: n = 4 (100%)
Características demográficas:			
Edad (años)	69.5 (49.63 - 88.34)	66.5 (37.49 - 74.02)	76.26 (72.5 - 88.34)
Edad Dx (años)	55 (29 - 67)	42 (29.89 - 67)	56.16 (50.54 - 67)
T evolución (años)	16.71 (5.5 - 38.5)	10.5 (7.02 - 30.98)	21.73 (7.02 - 33.01)
Características bioquímicas:			
Leucocitos (c/mm ³)	4 930 (1 800 - 8 790)	4 080 (1 800 - 8 490)	4 050 (1 800 - 5 080)
Neutrófilos (c/mm ³)	2 839 (1 210 - 5 890)	2 310 (1 350 - 5 949)	2 115 (1 370 - 2 280)
Linfocitos (c/mm ³)	1 250 (400 - 3 730)	1 002 (290 - 1 550)	1 165 (400 - 1 380)
INL	2.06 (0.72 - 5.4)	3.84 (1.97 - 5.88)	1.85 (1.6 - 3.43)
Hb (g/dl)	13.8 (8.2 - 15.3)	11 (9 - 13.6)	14.05 (9 - 15.3)
Plaquetas (c/mm ³)	226 000 (83 000 - 418 000)	234 000 (104 000 - 420 000)	169 000 (104 000 - 250 000)
C3 (mg/dl)	104.5 (52.4 - 143) ^a	116 (54.5 - 132)	109 (78 - 143)
C4 (mg/dl)	18.8 (3.3 - 151) ^a	8.3 (3.5 - 16.4)	12.2 (7.3 - 29.5)
VSG (mm/hr)	37 (5 - 56) ^b	37 (36 - 61) ^c	35.5 (5 - 42)
PCR (mg/L)	3.3 (0.2 - 156) ^b	2 (0.9 - 12.3)	2.55 (0.2 - 12.3)
Anti-Ro/SSA (U/mL)	120.13 (33.6 - 266.6)	134.6 (99.28 - 163.2)	114.06 (63.42 - 169.4)
Anti-La/SSB (U/mL)	60.9 (3.1 - 219)	30.3 (3.26 - 225.2)	55.55 (5.93 - 194.6)
FR (U/mL)	132 (8.41 - 1510)	172 (32.3 - 1 510)	76.5 (9.7 - 1 510)
IgG (mg/dl)	1 900 (634 - 7 650) ^e	1 635 (876 - 2 530) ^e	1 945 (1 710 - 2 200)
Presentación de Cáncer:			
Edad Dx Cáncer (años)	60.05 (31 - 73.85)	53.2 (34.94 - 71.5)	66.15 (54.61 - 71.5)
T evolución para Cáncer (años)	5.77 (1.56 - 27.24)	5.08 (4.5 - 11.2)	4.87 (4.07 - 14.74)
T para 2do Cáncer (años)	-	-	5.4 (2.35 - 15.71)
Edad Defunción (años)	74.02 (49.63 - 88.34) ^d	61.96 (37.49 - 74.02) ^e	81.18 (74.02 - 88.34) ^f
<i>Medianas, valores mínimos y máximos. n = número de pacientes.</i>			
<i>Número de pacientes con valor reportado: a: 16; b: 19; c: 17; d: 9; e: 4; f: 2.</i>			
<i>Abreviaturas: INL: Dx: diagnóstico; T: tiempo; INL: Índice Neutrófilo / Linfocito; Hb: hemoglobina; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; FR: Factor Reumatoide; IgG: Inmunoglobulina G.</i>			

Se establecieron las frecuencias y proporciones de hombres y mujeres con Síndrome de Sjögren primario, así como de antecedentes de relevancia, como lo son los antecedentes heredofamiliares de cáncer y los antecedentes aquellos pacientes con hábito tabáquico, destacando que los pocos pacientes con hábito de fumar no presentaron un cáncer, y considerando además que el índice tabáquico fue bajo, no se consideró como un sesgo, por lo que dichos pacientes continuaron dentro del estudio.

También se describieron las manifestaciones de los pacientes agrupándolas conforme a los rubros descritos en el ESSDAI, que al ser comparadas entre los pacientes con y sin cáncer, se hacen notar diferencias significativas (Tabla 3). No se describen los títulos de ANAs debido a que en el laboratorio de nuestro centro no se reportan los mismos, únicamente se cuenta con la información del patrón. Tampoco se logró hacer una comparativa de la gravedad de los hallazgos histológicos, debido a que en nuestro centro no se realiza una descripción del focus score, sin embargo, ya que, si se suele realizar

en nuestro servicio la biopsia de glándula salival labial como parte del diagnóstico, fue útil dicha herramienta para los criterios de clasificación. Se describió además la proporción de pacientes que ha recibido un tratamiento inmunosupresor como parte del manejo de alguna de las manifestaciones de la enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3. Antecedentes, manifestaciones, tratamientos, presentación del cáncer y mortalidad en pacientes con Síndrome de Sjögren primario			
Variable	Total: n = 82 (100%)	Sin cáncer: n = 57 (100%)	Todos los cánceres: n = 25 (100%)
Antecedentes:			
Mujeres	79 (96.3%)	55 (96.5%)	24 (96%)
Hombres	3 (3.7%)	2 (3.5%)	1 (4%)
AHF Cáncer	47 (57.3%)	30 (52.6%)	17 (68%)
Tabaquismo	5 (6.1%)	5 (8.8%)	0 (0%)
Manifestaciones:			
M. Ocular	82 (100%)	57 (100%)	25 (100%)
M. Oral	79 (96.3%)	55 (96.5%)	24 (96%)
M. Constitucionales	13 (15.9%)	0 (0%)	13 (52%)
Linfadenopatía	15 (18.3%)	4 (7%)	11 (44%)
Esplenomegalia	4 (4.9%)	0 (100%)	4 (16%)
M. Glandular	28 (34.1%)	16 (28.1%)	12 (48%)
F. Raynaud	24 (29.3%)	13 (22.8%)	11 (44%)
M. articulares	18 (22%)	9 (15.8%)	9 (36%)
M. cutáneas	19 (23.2%)	13 (22.8%)	6 (24%)
M. pulmonares	20 (24.4%)	10 (17.5%)	10 (40%)
M. renales	9 (11%)	6 (10.5%)	3 (12%)
M. musculares	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
M. SNP	17 (29.7%)	9 (15.8%)	8 (32%)
M. SNC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Leucopenia	12 (14.6%)	6 (10.5%)	6 (24%)
Neutropenia	6 (7.3%)	2 (3.5%)	4 (16%)
Linfopenia	20 (24.4%)	12 (21.1%)	8 (32%)
Anemia	9 (11%)	2 (3.5%)	7 (28%)
Trombocitopenia	8 (9.8%)	5 (8.8%)	3 (12%)
Disminución de C3	10 (16.4%) ^a	5 (12.2%) ^e	5 (25%) ^g
Disminución de C4	12 (19.7%) ^a	5 (12.2%) ^e	7 (35%) ^g
Elevación de VSG	38 (51.4%) ^b	20 (38.5%) ^d	18 (81.8%) ^h
Elevación de PCR	25 (33.3%) ^c	14 (26.9%) ^d	11 (47.8%) ⁱ
Hiper gamma-globulinemia IgG	29 (55.8%) ^d	15 (46.9%) ^f	14 (70%) ^g
Anti-Ro/SSA +	74 (90.24%)	50 (87.72%)	24 (96%)
Anti-La/SSB +	33 (40.24%)	20 (35.09%)	13 (52%)
FR +	39 (47.56%)	22 (38.6%)	17 (68%)
M. E.	66 (80.5%)	43 (75.4%)	23 (92%)
M. E. leves	55 (67.1%)	33 (57.9%)	22 (88%)
M. E. graves	49 (59.8%)	29 (50.9%)	20 (80%)
Tratamientos:			
Tx inmunosupresor	47 (57.3%)	34 (59.6%)	13 (52%)
Esteroides	33 (40.2%)	25 (43.9%)	8 (32%)
Antimaláricos	20 (24.4%)	13 (22.8%)	7 (28%)
MTX	11 (13.4%)	7 (12.3%)	4 (16%)
LFN	2 (2.4%)	2 (3.5%)	0 (0%)
AZA	18 (22%)	12 (21.1%)	6 (24%)
MMF	10 (12.2%)	8 (14%)	2 (8%)
CYC	7 (8.5%)	4 (7%)	3 (12%)
RTX	19 (23.2%)	13 (22.8%)	6 (24%)
Presentación de Cáncer:			
Cáncer	25 (30.5%)	0 (0%)	25 (100%)
Cáncer sólido	21 (25.6%)	0 (0%)	21 (84%)
Cáncer hematológico	5 (6.1%)	0 (0%)	5 (20%)
Cáncer metacrónico	4 (4.9%)	0 (0%)	4 (16%)
Mortalidad:			
Vivos	56 (68.3%)	43 (75.4%)	13 (52%)
Defunciones	26 (31.7%)	14 (24.6%)	12 (48%)
n = número de pacientes. Número de pacientes con valor reportado: a: 61; b: 74; c: 75; d: 52; e: 41; f: 32; g: 20; h: 22; i: 23. Abreviaturas: AHF: antecedente heredo-familiar; M: manifestación; SNP: Sistema Nervioso Periférico; SNC: Sistema Nervioso Central; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; FR: Factor Reumatoide; M. E.: Manifestaciones Extraglandulares; Tx: tratamiento; MTX: metotrexate; LFN: leflunomida; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato de mofetilo; CYC: ciclofosfamida; RTX: rituximab.			

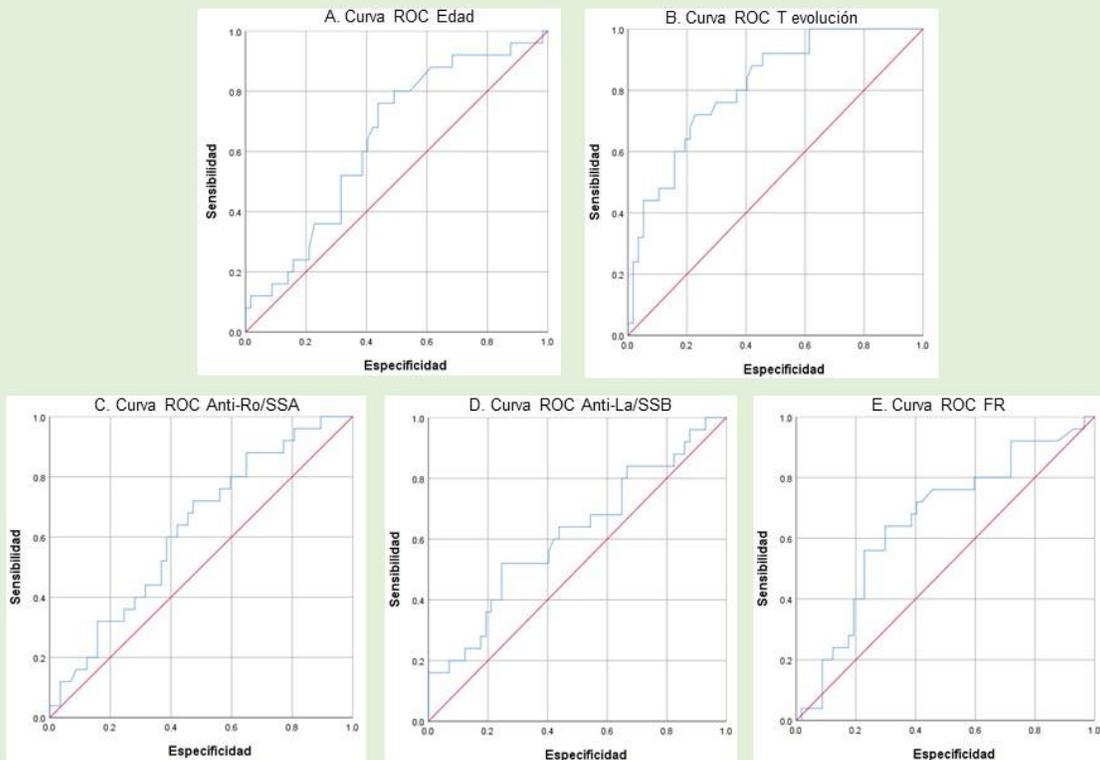
Posteriormente se realizó la comparación de los antecedentes, manifestaciones, esquemas de tratamiento y mortalidad entre los grupos según el tipo de cáncer que presentaron, ya sea cáncer sólido, cáncer hematológico o cáncer metacrónico (Tabla 4).

Tabla 4. Antecedentes, manifestaciones, tratamientos, presentación del cáncer y mortalidad en pacientes con Síndrome de Sjögren primario según tipo de cáncer.			
Variable	Cáncer sólido: n = 21 (100%)	Cáncer hematológico: n = 5 (100%)	Cáncer metacrónico: n = 4 (100%)
Antecedentes:			
Mujeres	20 (95.2%)	4 (80%)	3 (75%)
Hombres	1 (4.8%)	1 (20%)	1 (25%)
AHF Cáncer	14 (66.7%)	4 (80%)	3 (75%)
Tabaquismo	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Manifestaciones:			
M. Ocular	21 (100%)	5 (100%)	4 (100%)
M. Oral	21 (100%)	4 (80%)	4 (100%)
M. Constitucionales	11 (52.4%)	3 (60%)	3 (75%)
Linfadenopatía	9 (42.9%)	3 (60%)	2 (50%)
Esplenomegalia	4 (19%)	1 (20%)	1 (25%)
M. Glandular	9 (42.9%)	4 (80%)	2 (50%)
F. Raynaud	11 (52.4%)	1 (20%)	3 (75%)
M. articulares	7 (33.3%)	2 (40%)	0 (0%)
M. cutáneas	5 (23.8%)	1 (20%)	3 (75%)
M. pulmonares	9 (42.9%)	1 (20%)	2 (50%)
M. renales	1 (4.8%)	3 (60%)	1 (25%)
M. musculares	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
M. SNP	6 (28.6%)	3 (60%)	2 (50%)
M. SNC	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Leucopenia	5 (23.8%)	2 (40%)	2 (50%)
Neutropenia	3 (14.3%)	2 (40%)	1 (25%)
Linfopenia	7 (33.3%)	2 (40%)	1 (25%)
Anemia	5 (23.8%)	3 (60%)	1 (25%)
Trombocitopenia	3 (14.3%)	1 (20%)	1 (25%)
Disminución de C3	4 (25%) ^a	1 (20%)	1 (25%)
Disminución de C4	5 (31.3%) ^a	3 (60%)	2 (50%)
Elevación de VSG	15 (78.9%) ^b	4 (100%) ^d	3 (75%)
Elevación de PCR	10 (52.6%) ^b	2 (40%)	2 (50%)
Hiper gamma-globulinemia IgG	13 (76.5%) ^c	2 (50%) ^d	4 (100%)
Anti-Ro/SSA +	20 (95.24%)	5 (100%)	4 (100%)
Anti-La/SSB +	12 (57.14%)	1 (20%)	2 (50%)
FR +	15 (71.43%)	3 (60%)	2 (50%)
M. E.	19 (90.5%)	5 (100%)	4 (100%)
M. E. leves	19 (90.5%)	4 (80%)	4 (100%)
M. E. graves	16 (76.2%)	5 (100%)	4 (100%)
Tratamientos:			
Tx inmunosupresor	11 (52.4%)	3 (60%)	2 (50%)
Esteroide	7 (33.3%)	2 (40%)	2 (50%)
Antimaláricos	6 (28.6%)	2 (40%)	2 (50%)
MTX	3 (14.3%)	1 (20%)	0 (0%)
LFN	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AZA	6 (28.6%)	0 (0%)	1 (25%)
MMF	2 (9.5%)	1 (20%)	1 (25%)
CYC	3 (14.3%)	1 (20%)	1 (25%)
RTX	5 (23.8%)	2 (40%)	1 (25%)
Presentación de Cáncer:			
Cáncer	21 (100%)	5 (100%)	4 (100%)
Cáncer sólido	21 (100%)	1 (20%)	4 (100%)
Cáncer hematológico	1 (4.8%)	5 (100%)	1 (25%)
Cáncer metacrónico	4 (19%)	1 (20%)	4 (100%)
Mortalidad:			
Vivos	12 (57.1%)	1 (20%)	2 (50%)
Defunciones	9 (42.9%)	4 (80%)	2 (50%)
<i>n = número de pacientes.</i>			
<i>Número de pacientes con valor reportado: a: 16; b: 19; c: 17; d: 4.</i>			
<i>Abreviaturas: AHF: antecedente heredofamiliar; M: manifestación; SNP: Sistema Nervioso Periférico; SNC: Sistema Nervioso Central; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; FR: Factor Reumatoide; M. E.: Manifestaciones Extraglandulares; Tx: tratamiento; MTX: metotrexate; LFN: leflunomida; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato de mofetilo; CYC: ciclofosfamida; RTX: rituximab.</i>			

Dado que sería de utilidad clínica establecer un punto de corte de las variables cuantitativas a partir del cual sería pertinente la vigilancia de un paciente por su posible asociación con cáncer, se decidió realizar una curva ROC a las variables cuantitativas, estableciendo un ROC Cut-Off de asociación con cáncer únicamente en cinco variables en las que el área bajo la curva fué mayor de 0.6 (Figura 1), estableciendo así su sensibilidad y especificidad (Tabla 5). En cuanto al resto de las variables cuantitativas se continuó usando su punto de corte habitual descrito en la literatura.

Tabla 5. ROC Cut-Off asociado a cáncer en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.			
Variable	ROC Cut-Off	Sensibilidad	Especificidad
Edad	> 66 años	68%	44%
T evolución	> 8 años	80%	40%
Anti-Ro/SSA	> 110 U/mL	64%	44%
Anti-La/SSB	> 30 U/mL	60%	44%
FR	> 66 U/mL	64%	32%

Figura 1. Curvas ROC. Variables en asociación con cáncer en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.



Se estableció el valor de Chi² para las características demográficas, clínicas o bioquímicas (según los rubros de ESSDAI o los ROC Cut-Off). Se muestran únicamente aquellos que fueron estadísticamente significativos con un valor de p = < 0.05 (Tabla 6). Nótese que algunas de ellas difieren si se trata de cáncer en general, cáncer sólido o cáncer hematológico.

Tabla 6. Chi ² . Características demográficas, clínicas o bioquímicas de pacientes con Síndrome de Sjögren primario.				
Variable	Cáncer		Cáncer hematológico	
	p		p	
Edad > 66 años	0.031		0.023	0.644
T evolución > 8 años	0.001		0.002	0.685
M. Constitucionales	< 0.001		< 0.001	0.005
Linfadenopatía	< 0.001		< 0.001	0.013
Esplenomegalia	0.002		< 0.001	0.105
M. Glandular	0.08		0.329	0.026
F. Raynaud	0.052		0.007	0.638
M. articulares	0.042		0.144	0.314
M. pulmonares	0.029		0.022	0.814
M. renales	0.844		0.291	< 0.001
M. SNP	0.096		0.304	0.025
Neutropenia	0.046		0.155	0.004
Anemia	0.001		0.029	< 0.001
Disminución de C4	0.035		0.175	0.018
FR > 66 U/mL	0.006		0.007	0.385

Tras definir las variables predictoras que fueron estadísticamente significativas, se realizó el análisis multivariado mediante la regresión logística binaria, estableciendo así su asociación con cáncer sólido y cáncer hematológico (Tabla 7). No se alcanzó el valor de p = < 0.05 en ninguno de los casos, sin embargo, si reflejan las características que son más notables en esta muestra de pacientes, y que se les puede aceptar una clara asociación con cáncer, independientemente del valor de p en esta última técnica estadística.

Tabla 7. Regresión logística binaria.						
Variable	Cáncer sólido n = 21			Cáncer hematológico n = 5		
	p	Asociación	IC 95%	p	Asociación	IC 95%
Edad > 66 años	0.185	2.797	0.612 - 12.783	.	.	.
T evolución > 8 años	0.292	2.509	0.453 - 13.905	.	.	.
M. Constitucionales	0.072	7.141	0.84 - 60.706	0.401	4.484	0.136 - 148.293
Linfadenopatía	0.183	4.151	0.512 - 33.663	0.998	30684784.12	0
Esplenomegalia	0.999	968225056	0	.	.	.
M. Glandular	.	.	.	0.228	24.401	0.135 - 4416.582
F. Raynaud	0.066	4.21	0.907 - 19.531	.	.	.
M. pulmonares	0.823	0.823	0.149 - 4.55	.	.	.
M. renales	.	.	.	0.42	5.232	0.094 - 292.782
M. SNP	.	.	.	0.997	131149550.7	0
Neutropenia	.	.	.	0.681	0.324	0.002 - 69.418
Anemia	0.677	0.579	0.045 - 7.537	0.356	5.924	0.135 - 259.01
Disminución de C4	.	.	.	0.622	3.228	0.031 - 339.304
FR > 66	0.222	2.476	0.577 - 10.615	.	.	.

Por último, se describe la frecuencia de los tipos de cáncer que presentaron los pacientes de estudio (Tabla 8). Se advierte que en esta última tabla se busca destacar el número de eventos (diagnósticos de cáncer) que se presentaron, recordando que hubo pacientes en los que se documentó más de un tipo de cáncer.

Tabla 8. Tipos de cáncer en pacientes con Síndrome de Sjögren primario.					
Cáncer sólido		Cáncer hematológico		Cáncer metacrónico	
Tipo	Frecuencia	Tipo	Frecuencia	Combinación	Frecuencia
Mama	7	Linfoma no Hodgkin	3	Tiroides + Piel	2
Piel	4	Linfoma Hodgkin	1	Linfoma Hodgkin + Estomago	1
Ovario	2	Mieloma múltiple	1	Mama + Mama	1
Tiroides	2				
Timo	2				
Vía biliar	2				
Colon y recto	1				
Estomago	1				
Nasofaríngeo	1				
Pulmón	1				
Renal	1				
Total	24	Total	5	Total	4

DISCUSIÓN

En el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se han atendido a 82 pacientes que cumplen con los criterios de clasificación de SS primario del ACR/EULAR 2016. El 96.3% corresponde a mujeres, mientras que el 3.7% corresponde a hombres, es decir, al igual que en otras regiones del mundo supera la proporción de 10:1. ⁽¹⁾ Sin embargo, en nuestro medio el diagnóstico se ha realizado a edades mayores, lo cual, posiblemente obedece a factores tanto genéticos como socioeconómicos, así como referencia tardía.

Las manifestaciones tanto glandulares como extraglandulares, así como el perfil de anticuerpos no difieren en gran medida en nuestra población a lo descrito previamente en la literatura. Sin embargo, en lo que sí se diferencia nuestra población a lo clásicamente descrito es en la presentación de malignidad. Clásicamente se ha descrito que los pacientes con SS primario tienen un riesgo de hasta 44 veces más que el resto de la población para desarrollar LNH, con una incidencia de entre el 5-10% con una mediana de tiempo de 7.5 años desde el diagnóstico de SS primario hasta el desarrollo del LNH. ⁽¹⁶⁾ En nuestra población se encontró a un 6.1% con un cáncer hematológico, mientras que el 25.6% presentó un cáncer sólido, tras medianas de tiempo de evolución de 5.08 y 5.77 años, respectivamente, es decir, hasta dos años antes de lo que se describe en la literatura.

En un estudio en Turquía ⁽²⁴⁾ con 430 pacientes reportaron una incidencia general de cáncer de 7.9% con incidencia de cáncer sólido de 6.0% y cáncer hematológico 1.8%, considerándola como una tasa 2.45 veces mayor a la población general. Es destacable que dicha incidencia es muy baja a comparación de nuestra población, y en la cual no difería mucho de las manifestaciones del Síndrome de Sjögren, sin embargo, si había una menor proporción de positividad de anticuerpos. El Corea ⁽²²⁾ en una corte de 6359 pacientes, reportaron casi siete veces mayor la incidencia de un cáncer sólido contra un cáncer hematológico.

En el caso del LNH se ha descrito que los marcadores de enfermedad grave se asocian con un mayor riesgo, incluyendo el agrandamiento persistente de la glándula parótida, purpura palpable, linfadenopatía, esplenomegalia, neutropenia, hipocomplementemia C4, títulos altos de anticuerpos y presencia de folículos linfoides ectópicos, principalmente. Dado que ya se ha reportado también un mayor riesgo en estos pacientes de presentar un cáncer sólido, se ha buscado hacer correlaciones con las manifestaciones de los pacientes. En nuestro estudio se compararon por grupos a los pacientes que no han presentado un cáncer, con los que, si lo han presentado, ya sea un cáncer sólido o hematológico, siendo destacable la presencia de determinaciones de anticuerpos más elevadas en quienes presentaron un cáncer, especialmente de Anti-La/SSB y factor reumatoide. De igual manera destaca la presencia de una mayor proporción de manifestaciones extraglandulares tanto leves como graves en los pacientes que desarrollan un cáncer. De todas las variables demográficas, clínicas y bioquímicas, se encontró en nuestra población una asociación para tumores sólidos con una edad mayor de 66 años, un tiempo de evolución mayor a 8 años, manifestaciones constitucionales, linfadenopatía, esplenomegalia, fenómeno de Raynaud, manifestaciones pulmonares, anemia y factor reumatoide mayor a 66 U/ml. No se encontró la asociación positiva o negativa con ninguno de los tratamientos que se han otorgado para alguna de las manifestaciones. En el estudio de Turquía ⁽²⁴⁾ relacionaron principalmente a factores como edad, leucopenia y trombocitopenia. Otras cohortes han señalado factores de riesgo semejantes, sin embargo, no han encontrado significancia estadística. Un estudio en Taiwán ⁽²⁵⁾ señaló la influencia de dosis acumuladas más altas de corticoesteroides e hidroxiclороquina como asociación al aumento de cáncer de piel no melanocítico.

Entre los cánceres sólidos que ya se han señalado con mayor incidencia en pacientes con Síndrome de Sjögren primario, se incluyen cáncer naso u orofaríngeo, de tiroides, de mama, de pulmón, renal, gástrico, pancreático, de colon y recto, ovario, cervicouterino y piel. En términos generales, en nuestra población encontramos todos los tipos de cáncer comentados, con una frecuencia mayor en los tipos que son los más frecuentes en la población general., sin embargo, en algunos casos, con diagnósticos a edades muy

tempranas, con pobre supervivencia y con desenlaces fatales en grupos etarios más jóvenes. El Turquía ⁽²⁴⁾ también reportan los mismos tipos de cáncer, aunque predominantemente de ovario. En Argentina ⁽²³⁾ con 157 pacientes, reportaron también una mayor incidencia de cáncer en general, incluyendo hematológicos y sólidos, siendo mayor en el caso de cáncer de lengua, útero, pulmón y mama. En Corea (22) destacan cáncer de pulmón en hombres y de tiroides en mujeres. Un estudio en Francia ⁽¹⁹⁾ con 25661 pacientes Francia destaca mayor incidencia en cáncer de tiroides, vejiga y mama. En China ⁽¹⁶⁾ también han reportado ya mayores incidencias de cáncer de pulmón y mama.

CONCLUSIÓN

Se encontró que los pacientes con Síndrome de Sjögren primario han presentado durante los últimos años una incidencia de entre cuatro y cinco veces más cáncer sólido que cáncer hematológico, al igual que lo que se ha reportado de manera reciente en diversos países de todo el mundo. Los marcadores de una enfermedad grave deben vigilarse, ya que se asocian a malignidad. En este primer análisis realizado en pacientes mexicanos, se encontró una asociación para tumores sólidos con una edad mayor de 66 años, un tiempo de evolución mayor a 8 años, manifestaciones constitucionales, linfadenopatía, esplenomegalia, fenómeno de Raynaud, manifestaciones pulmonares, anemia y factor reumatoide mayor a 66 U/ml. Sin embargo, se han documentado casos de cáncer en ausencia de manifestaciones graves de la enfermedad, además de que se han reportado con un tiempo de evolución de la enfermedad más corto y en edades más tempranas a comparación de años anteriores. Por tal motivo, se deben sumar esfuerzos para que la vigilancia de los pacientes con Síndrome de Sjögren primario, según sus características de riesgo, permita la detección oportuna de cáncer.

ABREVIATURAS

ACR: American College of Rheumatology.

ANA: anticuerpos antinucleares.

Anti-La/SSB: anticuerpos anti La/SSB.

Anti-Ro/SSA: anticuerpos anti Ro/SSA.

ESSDAI: índice de actividad de la enfermedad del Síndrome de Sjögren de la EULAR.

EULAR: European League Against Rheumatism.

FARMEsc: Fármaco Modificador de la Enfermedad sintético convencional.

FARMEb: Fármaco Modificador de la Enfermedad biológico.

FR: factor reumatoide.

LNH: linfoma no Hodgkin.

PCR: proteína C Reactiva.

SNC: sistema nervioso central.

SNP: sistema nervioso periférico.

SS: Síndrome de Sjögren.

TACAR: tomografía de alta resolución.

TFG: tasa de filtración glomerular.

VSG: velocidad de Sedimentación Globular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Retamozo S, Brito-Zeron P, Zeher M, et al. Epidemiologic subsets drive a differentiated clinical and immunological presentation of primary Sjögren Syndrome: analysis of 9302 patients from the big data international Sjögren cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (S10). URN: urn:nbn:se:uu:diva-346799.
2. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun; 76 (6): 1042-50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209952.
3. Taylor KE, Wong Q, Levine DM, et al. Genome-wide association analysis reveals genetic Heterogeneity of Sjögren's syndrome according to ancestry. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jun; 69 (6): 1294-305. DOI: 10.1002/art.40040.
4. Brito-Zeron P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May; 36 (112):102–12. PMID: 30156539.
5. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jul 7; 2: 1–20. DOI: 10.1038/nrdp.2016.47.
6. Ter Borg EJ, Kelder JC. Development of new extra-glandular manifestations or associated auto-immune diseases after establishing the diagnosis of primary Sjögren's syndrome: a long-term study of the Antonius Nieuwegein Sjogren (ANS) cohort. *Rheumatol Int*. 2017 Jul; 37 (7): 1153–8. DOI: 10.1007/s00296-017-3715-4.
7. Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, et al. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*. 2019 Jun; 203: 81–121. DOI: 10.1016/j.clim.2019.04.009.
8. Mariette X, Criswell L. Primary Sjögren Syndrome. *N Eng J Med*. 2018 Mar 8; 378 (10): 931-9. DOI: 10.1056/NEJMcp1702514.

9. Karakus S, Baer AN, Agrawal D, et al. Utility of novel autoantibodies in the diagnosis of Sjögren's syndrome among patients with dry eye. *Cornea*. 2018 Apr; 37 (4): 405-11. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001471.
10. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul (7); 76: 1161-8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210448.
11. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan; 76 (1): 9-16. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210571.
12. Seror R, Theander E, Brun JG, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2015 May; 74 (5): 859-66. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204615.
13. Brito-Zeron P, Kostov B, Solans R, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb; 75 (2): 348–55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206418.
14. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan; 79 (1): 3–18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216114.
15. Retamozo S, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, et al. An update of targeted therapeutic options for primary Sjögren syndrome: current status and future development. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Dec; 22 (17): 2359-71. DOI: 10.1080/14656566.2021.1951224.
16. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 Oct; 16 (10): 1049-57. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.022.
17. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus*. 2019 Jul; 28 (8): 923-36. DOI: 10.1177/0961203319857132.

18. Igoe A, Merjanah S, Scofield RH. Sjögren Syndrome and Cancer. *Rheum Dis Clin North Am.* 2020 Aug; 46 (3): 513-32. DOI: 10.1016/j.rdc.2020.05.004.
19. Goulabchand R, Malafaye N, Jacot W, et al. Cancer incidence in primary Sjögren's syndrome: Data from the French hospitalization database. *Autoimmun Rev.* 2021 Dec; 20 (12): 102987. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102987.
20. Ahn JK, Hwang J, Seo GH. Risk of non-Hodgkin's lymphoma and thyroid cancer in primary Sjögren's syndrome measured using the Korean Health Insurance Claims Database. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jul; 38 (126): 40-6. PMID: 31969226.
21. Deng J, Liu M, Xiao R, et al. Incidence, and Mortality of Breast Cancer in Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 Jul 1; 13: 904682. DOI: 10.3389/fimmu.2022.904682.
22. Kang J, Kim H, Kim J, et al. Risk of malignancy in Korean patients with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2020 Aug; 23 (9): 1240-7. DOI: 10.1111/1756-185X.13927.
23. Brom M, Moyano S, Gandino IJ, et al. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren syndrome in Argentina. *Rheumatol Int.* 2019 Oct; 39 (10): 1697-702. DOI: 10.1007/s00296-019-04433-2.
24. Aslan B, Ögüt TS, Erbasan F, et al. The risk of cancer in patients with primary Sjögren syndrome: a single-center study from Turkey. *Turk J Med Sci.* 2022 Jun; 52 (3): 587-95. DOI: 10.55730/1300-0144.5350.
25. Fang YF, Chen YF, Chung TT, et al. Hydroxychloroquine and risk of cancer in patients with primary Sjögren syndrome: propensity score matched landmark analysis. *Oncotarget.* 2017 Jul 6; 8 (46): 80461-71. DOI: 10.18632/oncotarget.19057.