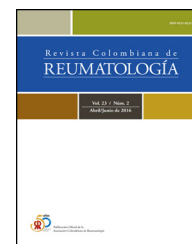




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Síndrome de Sjögren: epidemiología y manifestaciones clínicas

Carlos Andrés Reyes Jaraba^a, Nehomar Eduardo Pájaro Galvis^a,
Oscar Vicente Vergara Serpa^{a,*}, Johan Yessid Conquett Huertas^b,
Oscar Darío Echenique Torres^a, Alonso Cortina Gutiérrez^a,
Diego Antonio Serna Otero^c y Diana Carolina Zapata Cerpa^d

^a Posgrado de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, Cartagena, Colombia

^b Colsubsidio, Bogotá, Colombia

^c ESE Hospital La Merced, Ciudad Bolívar, Colombia

^d Promocosta-Ecopetrol, Sincelejo, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de agosto de 2020

Aceptado el 30 de diciembre de 2020

On-line el 2 de abril de 2021

Palabras clave:

Síndrome de Sjögren

Xerostomía

Epidemiología

Signos y síntomas

R E S U M E N

El síndrome de Sjögren es una entidad de origen reumático, con características autoinmune complejas, en la que se ven comprometidas principalmente las glándulas salivales y las lagrimales. Tiene 2 formas de presentación, una primaria y otra secundaria, y en ambas se observa una afección de las glándulas exocrinas. El espectro clínico del síndrome de Sjögren es muy heterogéneo y se clasifica en manifestaciones glandulares y extraglandulares, no excluyentes entre sí. Se recomienda que se haga un control médico más estricto a todo paciente que curse con una inflamación parotídea, púrpura, hipergammaglobulinemia y anticuerpos anti-SSa, anti-SSb, puesto que presenta mayor riesgo de cursar con una presentación sistémica grave. Los estudios poblacionales que han intentado describir la incidencia y la prevalencia del síndrome de Sjögren en diferentes países son hasta cierto punto discordantes entre un registro y otro. El síndrome de Sjögren es más frecuente en mujeres, pero en hombres predomina más la afectación ocular; puede presentarse en todas las edades, principalmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida; en niños es raro. Se considera además como una conectivopatía frecuente, en la cual los datos de la tasa de incidencia global y de prevalencia se encuentran subestimados.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: osvergara@hotmail.com (O.V. Vergara Serpa).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.12.007>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Sjögren's syndrome: Epidemiology and clinical manifestations

A B S T R A C T

Keywords:

Sjögren's syndrome
Xerostomia
Epidemiology
Signs and symptoms

Sjögren's syndrome is an entity of rheumatic origin, with complex autoimmune characteristics, in which the salivary and lacrimal glands are mainly compromised. It has 2 forms of presentation, one primary and the other secondary, and in both forms there is evidence of exocrine glands involvement. The clinical spectrum of Sjögren's syndrome is very heterogeneous and is classified into glandular and extra-glandular manifestations, but not mutually exclusive. It is recommended that all patients with parotid inflammation, purpura, hypergammaglobulinaemia, anti-SSa, and anti-SSb should be seen to have a greater risk of presenting with a severe systemic presentation, and it is recommended to carry out a more strict medical control. Population studies that have attempted to describe the incidence and prevalence of Sjögren's syndrome in various countries throughout the world are to some extent discordant between one registry and another. Although Sjögren's syndrome is more common in women, ocular involvement predominates in men, and it can occur in all ages, mainly between the third and fifth decades of life. In children it is rare. It is also considered as a common connective tissue disease, where the data on the global incidence rate and prevalence are underestimated.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad reumática de carácter autoinmune, compleja, que afecta principalmente a las glándulas salivales y lagrimales¹⁻⁵. Los pacientes suelen presentar sequedad ocular y oral e inflamación glandular, que son puestas en evidencia mediante biopsia^{6,7}. Además, con frecuencia se observa sequedad cutánea, nasal y vaginal^{8,9}. La tríada clásica de la enfermedad que exhibe la gran mayoría de los pacientes con SS está constituida por dolor musculoesquelético, fatiga y sequedad¹⁰. Hasta un 30 a un 50% de los pacientes con SS puede mostrar enfermedad sistémica. Además, existe un mayor riesgo de desarrollo de linfoma no Hodgkin, que ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes¹⁰.

El SS se presenta en una forma primaria, no asociada a otras enfermedades, y en una forma secundaria que complica otras condiciones reumáticas¹¹⁻¹³. Las enfermedades más comunes asociadas con el SS secundario son la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico¹¹.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el principal mecanismo descrito es la infiltración linfocítica intensa de las glándulas exocrinas, así como la hiperactividad de los linfocitos B, que ocasionan inflamación, daño del tejido glandular y deterioro en su función^{14,15}.

La incidencia global de SS se estima en aproximadamente 7 por 100.000 personas-año; sin embargo, las estimaciones sobre su incidencia y prevalencia varían ampliamente según los criterios de clasificación específicos, el diseño del estudio y la población examinada¹⁶. Las tasas de incidencia más altas de acuerdo con los estudios se informaron en Europa y Asia¹⁷. En un estudio realizado en Colombia por Fernández-Ávila et al.¹⁸, sobre la prevalencia y las características demográficas del SS, se identificaron 58.680 casos de esta enfermedad en el territorio nacional, según datos obtenidos de la base de datos del

Sistema Integral de Información de la Protección Social. Los investigadores calcularon una prevalencia en mayores de 18 años del 0,12%, de los cuales el 82% eran mujeres, con una relación mujer:hombre de 4,6:1. Los departamentos con mayor número de casos eran Bogotá D.C. (24.885), Antioquia (9.040) y Valle del Cauca (5.277); sin embargo, los departamentos con mayor prevalencia fueron Caldas (0,42%), Bogotá D.C. (0,32%) y Antioquia (0,14%). Aunque el SS puede presentarse en todas las edades, la mayoría de los pacientes se ubica entre la tercera y la quinta décadas de la vida, con una prevalencia mayor entre los 65 y los 69 años¹⁸.

Al igual que muchas enfermedades médicas crónicas, la depresión y la ansiedad pueden acompañar al SS, afectando a la calidad de vida de los pacientes^{19,20}. Esto se demostró por medio de la puntuación en la escala de intrusividad de la enfermedad, realizada por el Devin, en la cual el impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con SS es comparable con el de la esclerosis múltiple o la terapia de reemplazo renal²¹. Por lo anterior, es importante hacer un diagnóstico preciso del SS mediante una evaluación exhaustiva para acelerar la derivación a un médico especialista de forma oportuna²².

El objetivo de este escrito es hacer una descripción detallada de la epidemiología y las manifestaciones clínicas sistémicas asociadas al SS, mediante una revisión sistemática de la literatura científica, de tipo cualitativo, presentando la evidencia en forma descriptiva y sin análisis estadístico.

Metodología

Estrategia de búsqueda de información

La literatura para esta revisión sistemática se identificó mediante el planteamiento de las siguientes preguntas problema: ¿cuál es la epidemiología del SS?, ¿cuáles son las

principales manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de SS?

Se llevó a cabo una revisión sistemática, a partir de consultas en las bases de datos PubMed, Clinical Key, Scopus, the Cochrane Library, Nature, Science Direct y Google Académico, en busca de artículos publicados hasta el 31 de julio del 2020. Se utilizaron los siguientes criterios de búsqueda, diseñados a partir de términos incluidos en el tesauro DeC (<http://www.decs.bvs.br>), o de sus equivalentes en inglés incluidos en el tesauro MeSH (<http://www.meshb.nlm.nih.gov>): [Sjögren AND Manifestaciones clínicas] OR, [Sjögren AND Epidemiología] OR, [Xerostomía AND Manifestaciones clínicas] OR, [Xerostomía AND Epidemiología] OR, [Síndrome Seco AND Manifestaciones clínicas] OR, [Síndrome Seco AND Epidemiología] OR, [Sequedad ocular AND Manifestaciones clínicas] OR, [Sequedad ocular AND Epidemiología]. Se hicieron búsquedas adicionales de información en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos en el estudio, para evitar la pérdida de información relevante.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los artículos encontrados correspondientes a revisiones sistemáticas, revisiones narrativas o reportes de casos, que incluyeran revisión de la literatura, metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados. Se excluyeron los artículos que duplicaban información contenida en estudios más extensos, cartas al editor y artículos que contenían información incompleta o aquellos a los cuales no fue posible el acceso al texto completo.

Extracción de datos y evaluación de la calidad de los artículos identificados

De acuerdo con las preguntas problema planteadas, los autores se dividieron en 2 grupos para llevar a cabo la identificación de la literatura, como resultado de lo cual se obtuvo un total de 836 registros en la búsqueda preliminar, para luego proceder de acuerdo con los elementos definidos en la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) a realizar la exploración, la elegibilidad y la inclusión de los registros obtenidos en la respectiva búsqueda bibliográfica (fig. 1). Después de la lectura crítica, fueron seleccionados 80 artículos y se ordenaron por temas aquellos considerados relevantes por los autores, debido a que incluían una revisión detallada de la epidemiología y las características clínicas glandulares y extraglandulares relacionados con SS. Se dio prioridad a aquellas publicaciones incluidas en revistas indexadas con un elevado factor de impacto de acuerdo con el Journal Citation Reports (JCR). Posteriormente se procedió al análisis y el desarrollo de la revisión.

Resultados y discusión

Epidemiología

El SS constituye una entidad de etiología autoinmune, de causa desconocida hasta el momento; es bien sabido no solo su marcado impacto en la calidad de vida de los pacientes que

la presentan, sino también la carga de enfermedad que significa para cuidadores y sistemas de salud a escala mundial²³. Las opciones terapéuticas efectivas son escasas y con ello se propicia el aumento de dicha carga²⁴. Son diversos los estudios poblacionales que han intentado describir la incidencia y la prevalencia de SS en diversos países; los datos son hasta cierto punto discordantes entre un registro y otro, y van a depender muchas veces de los criterios diagnósticos utilizados para clasificar a los pacientes²⁵.

Comparativamente, las tasas de incidencia de los estudios que utilizaron los criterios de la clasificación europea de 1993 eran muy inferiores, contrastadas con aquellas de los estudios realizados según los criterios del consenso Europeo/Americano de 2002¹⁷. Las tasas de incidencia global oscilan entre 3 y 11 casos por cada 100.000 pacientes, mientras que la prevalencia se sitúa alrededor del 0,01-0,72%^{26,27}. Muy probablemente estas cifras se encuentren infraestimadas, debido a que muchos pacientes asintomáticos nunca llegarán a ser diagnosticados²⁸. En cuanto a la afectación por sexos, es mucho más frecuente en las mujeres, con una relación cercana de 10:1 (mujer:hombre), que fue reportada en un estudio que incluyó a más de 14.000 pacientes²⁹. Sin embargo, hay otras diferencias en su comportamiento con respecto al sexo: en los hombres predomina la afectación ocular severa, mientras que las manifestaciones y el compromiso sistémico es mucho mayor en las mujeres^{30,31}.

Aunque puede presentarse en todas las edades, la mayoría de los pacientes se ubican entre la tercera y la quinta décadas de la vida. En niños es mucho más rara, conservando la predominancia en mujeres, aunque con una menor proporción, con una edad promedio de inicio de la enfermedad entre 9,4 y 10,7 años, siendo las niñas menores a la edad del diagnóstico. A diferencia de los adultos, se ve una menor incidencia de síntomas de sequedad, pero mayor incidencia de parotiditis, linfadenopatía y síntomas sistémicos^{32,33}. También se ha evaluado la posible injerencia de la raza o la etnicidad. En un estudio realizado en París (Francia) se documentó que la incidencia era 2 veces mayor en población sin ascendencia europea que en aquella con ascendencia europea³⁴. En poblaciones asiáticas se documentó una mayor prevalencia, en comparación con sujetos caucásicos²⁶. De igual forma, se encontraron variaciones entre los estudios de un país y otro: es el caso de una prevalencia de 0,21% en Turquía, donde se usaron los criterios del Consenso Europeo/Americano; 0,77% en población china, usando los criterios de Copenhague, mientras que las tasas más bajas fueron reportadas en Japón, entre el 0,03 y el 0,05%³⁵⁻³⁸.

En Colombia, Santos et al.³⁹ llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo principal era describir la prevalencia de enfermedades reumáticas y factores asociados en la población colombiana mayor de 18 años, para lo cual incluyeron datos de 6 ciudades principales y utilizaron el cuestionario Copcord (Programa orientado a la comunidad para el control de las enfermedades reumáticas) adaptado para Colombia. Posteriormente a este primer paso, los casos positivos eran evaluados en casa por un residente de primer año de Reumatología, en segunda instancia los evaluaba un residente de segundo año de Reumatología y, por último, con los resultados de imágenes y pruebas serológicas, fueron evaluados por un reumatólogo titulado. Los investigadores concluyeron que la

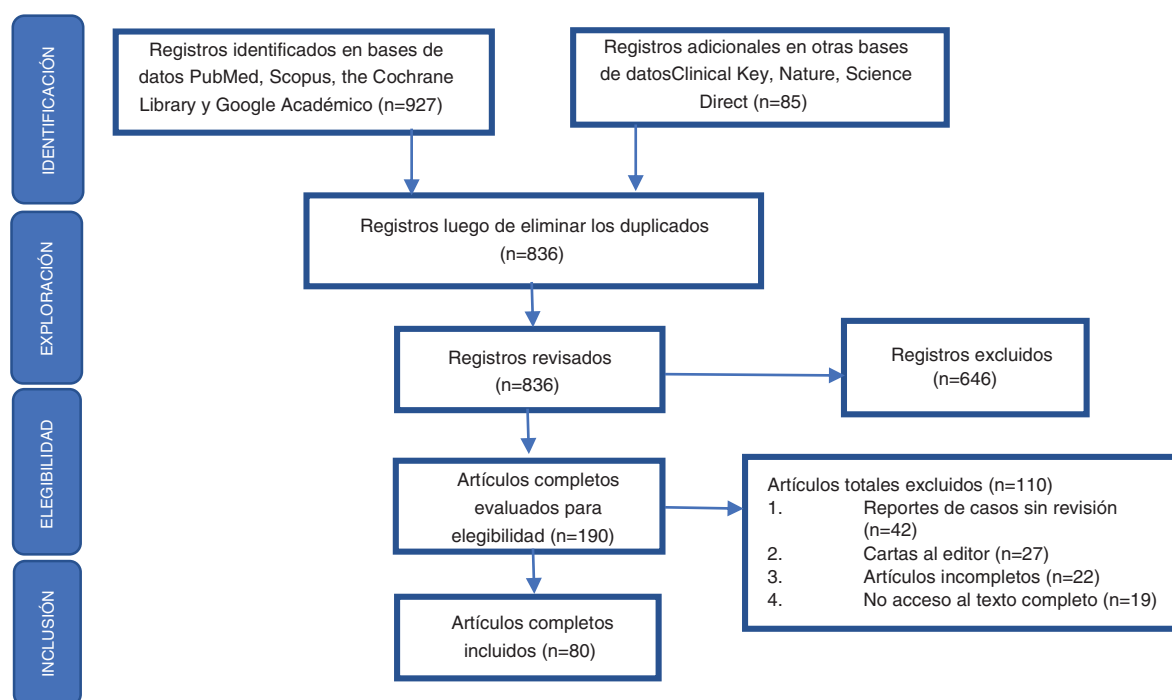


Figura 1 – Diagrama de flujo PRISMA de la revisión descriptiva

Fuente: elaboración propia.

prevalencia de SS era de 0,08%³⁹. Estos datos son comparables a los publicados por Fernández-Ávila et al.¹⁸, quienes hicieron el análisis de poco más de 58.000 casos de SS, provenientes de la base de datos del registro oficial del Ministerio de Salud de Colombia, la mayoría de los pacientes procedentes de Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca, y encontraron una prevalencia total del 0,12%, que varía ampliamente según el grupo etario evaluado, siendo inferior en los menores de 15 años y superior en la población entre 65 y 69 años (0,5%). La población femenina predominó, con una relación de 4,63:1 (mujer:hombre), lo que dio como resultado una prevalencia del 0,31% en mujeres y el 0,07% en hombres¹⁸.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico del SS es muy heterogéneo y se clasifica operatoriamente en manifestaciones glandulares y extraglandulares, las cuales no son excluyentes entre sí.

Manifestaciones glandulares exocrinas

La afectación de las glándulas exocrinas en pacientes con SS se manifiesta principalmente por hiposecreción, mediada por trastornos glandulares involucrados en la fisiopatología de la enfermedad. Estos síntomas son los más frecuentes y representan el punto clave para llegar al diagnóstico, aunque solo son referidos por los pacientes al momento de indagar por ellos⁴⁰.

Enfermedad ocular

La xeroftalmia o queratoconjuntivitis seca, que es la manifestación ocular más frecuente en SS⁴¹, se presenta como sequedad y disminución del lagrimeo, prurito, sensación de cuerpo extraño, hiperemia de la conjuntiva y fotofobia⁴², lo

cual genera alteraciones en la composición y el flujo lagrimal, rotura precoz de la capa lagrimal y lesiones en el epitelio ocular. Asimismo, aumenta la probabilidad de úlceras corneales, uveítis y escleritis⁴³; en los casos moderados a severos se puede presentar neuritis óptica y queratitis filamentosa, entidad en la cual fibras proteínicas y de material mucoso se adhieren a la superficie corneal, lo que agrava los síntomas del ojo seco⁴⁴.

La prevalencia de xeroftalmia alcanza al 15% de la población general, si bien de este porcentaje menos del 30% tiene SS, esta última entidad afecta a cerca del 90% de los pacientes diagnosticados con xeroftalmia⁴⁴.

Enfermedad bucal

A nivel bucal, la xerostomía es una manifestación prevalentemente descrita por los pacientes con SS⁴⁵. La saliva es una secreción compleja, que proviene de las glándulas salivales mayores (parótida, sublinguales y submandibulares) en un 93% de su volumen y el 7% restante de las glándulas menores o secundarias (glándulas labiales, palatinas, genianas y linguales), que están distribuidas por toda la cavidad bucal⁴⁶. Está compuesta de moléculas complejas como proteínas, glicoproteínas, lípidos, electrolitos, buffers, hormonas, inmunoglobulina A secretora, entre otras sustancias que desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la salud bucal⁴¹. Por lo tanto, en pacientes con SS suelen presentarse complicaciones relacionadas con el déficit en la producción salival como caries, pérdidas dentales tempranas e infecciones orales recurrentes por *Candida albicans*. Estas condiciones son 10 veces más frecuentes que en la población general y se manifiestan como lesiones en mucosa eritematosa, fisuras linguales, atrofia de las papilas filiformes y queilitis angular^{13,47,48}.

También se ha reportado que en un 30-50% de los pacientes con SS existe hipertrofia o aumento de tamaño de las glándulas salivares, que puede iniciar de forma episódica o hacerse crónico. Este caso debe tener especial cuidado y vigilancia hasta excluir infecciones, y de forma más importante descartar linfoma con pruebas imagenológicas o de estudio patológico, ya que se calcula un riesgo del 4-10% de desarrollar un linfoma no Hodgkin a lo largo de la vida de un paciente con SS primario⁴⁵.

Otras manifestaciones clínicas a nivel bucal informadas por pacientes con xerostomía (sicca oral) incluyen: halitosis, disgeusia, dificultad para hablar, dificultades para la adaptación de prótesis dentales y trastornos alimentarios secundarios⁴⁹.

Otras afectaciones glandulares exocrinas

Dentro del espectro clínico del SS primario, se ha descrito además sequedad nasal en un 30% de los pacientes diagnosticados²⁵, manifestada por costras nasales que provocan epistaxis recurrentes, así como alteraciones del olfato y de la mecánica respiratoria, lo que aumenta la xerostomía al respirar con la boca abierta al momento de dormir⁴⁰.

La xerosis o piel seca es otra condición frecuente, encontrada en el 66% de los pacientes con SS. Aunque los síntomas de esta entidad son inespecíficos, se asocian con signos específicos como piel inelástica, áspera y descamativa, asociados con la hiposecreción de las glándulas sudoríparas⁵⁰.

Por otro lado, no es extraño encontrar sequedad vaginal en la población femenina con SS, que se presenta con dispareunia y predisposición de infecciones vulvovaginales⁵¹. Las anteriores, si bien son situaciones multifactoriales, se deben tener en cuenta para el seguimiento de la enfermedad en estas pacientes.

Manifestaciones extraglandulares

Cualquier órgano o sistema puede verse afectado con intensidad variable por los fenómenos fisiopatológicos del SS⁵²; en este apartado se describen las implicaciones clínicas del sistema extraglandular y de las glándulas no exocrinas. Estas manifestaciones pueden presentarse en diversas etapas de la enfermedad, por lo cual afectan su pronóstico y gravedad⁵³.

Sistema musculoesquelético

La manifestación extraglandular más común en pacientes con SS es la artralgia y usualmente una poliartritis no erosiva que ocurre en aproximadamente el 50% de los casos, la cual puede aparecer antes de los síntomas secos en un 20%, simultáneamente en un 50% y después de estos en cerca de un 30% de los pacientes^{41,54}. Una elevación de la prueba del factor reumatoide es característica de la artritis reumatoide y está presente en torno al 75% de los casos; sin embargo, también es positiva en un 60-70% de los pacientes con SS, y por esta razón no es de utilidad para distinguir una enfermedad de la otra^{41,55}. Otras manifestaciones incluyen rigidez matutina, cuadros tipo fibromialgia, sin dejar de lado que un 70% de los pacientes presentan fatiga y afectación muscular en forma principalmente de mialgias. No obstante, se han descrito cuadros de debilidad muscular proximal de inicio insidioso o miopatía inflamatoria leve (polimiositis o miositis por cuerpos de inclusión)⁵⁶.

Entre un 13 y un 65% de los pacientes muestran fenómeno de Raynaud, que puede preceder a los síntomas de sequedad y constituir por tanto el primer signo de la presencia de un SS primario, lo cual además se ha relacionado con la presencia de artritis, vasculitis, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis, miositis y neuropatía periférica^{40,57}.

Sistema hematológico

Dentro de los trastornos hematológicos en pacientes con SS, es característica la anemia hasta en un 30-60% de los casos^{31,58}. Usualmente, esta anemia es secundaria a la enfermedad inflamatoria crónica, no obstante, también se han documentado casos de anemia hemolítica, anemia perniciosa y anemia aplásica^{40,41,59}. Otras alteraciones presentes incluyen la afectación de la serie blanca, que se manifiesta por leucocitopenia, linfopenia o eosinofilia⁵⁸. Es frecuente además la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal y crioglobulinas en suero, y en el caso de la crioglobulinemia mixta esencial debe descartarse la presencia de virus de la hepatitis C (VHC)^{40,60,61}.

Sistema respiratorio

El compromiso respiratorio encontrado en SS va desde la afectación del tracto respiratorio superior hasta las pequeñas vías aéreas. Es importante el papel de la saliva como buffer del reflujo gástrico; su deficiencia, encontrada en los pacientes con SS, puede ocasionar tos y ronquera⁶².

Existen publicaciones sobre SS y desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial, condición que afecta hasta el 25% de los pacientes⁶³. Asintomática en la mayoría de los casos, también puede ocasionar disnea de manera progresiva, tos seca, dolor pleurítico e inclusive hipertensión pulmonar^{63,64}. La enfermedad pulmonar intersticial en SS tiene varias formas de presentación, entre ellas, neumonitis intersticial específica, neumonitis intersticial linfocítica y neumonía criptogénica⁶⁵. En pacientes asintomáticos se recomienda un seguimiento semestral o anual, en el que se realicen pruebas de imagen y de función respiratoria⁶⁶.

Afectación cutánea

El compromiso cutáneo, que se observa al menos en la mitad de los pacientes con diagnóstico de SS, se presenta con manifestaciones vasculíticas como púrpura hipergammaglobulinémica (15%), vasculitis leucocitoclástica (11%), urticaria vasculítica (21%), depósitos intraepidérmicos de IgG (66%), eritema anular y linfoma cutáneo de células B, cuya incidencia exacta aún no ha sido reportada⁵⁰. La histología revela vasculitis leucocitoclástica en la dermis superficial, además de observarse ocasionalmente un infiltrado de células mononucleares que envuelve la pared vascular⁴⁰. Dentro de las manifestaciones cutáneas no vasculíticas del SS se encuentra la xerosis, mencionada anteriormente en esta revisión, siendo la más frecuente, así como amiloidosis nodular, alopecia, anetodermia, vitiligo, síndrome de Sweet y liquen plano⁶⁶⁻⁶⁸.

Sistema gastrointestinal

Se ha argumentado que síntomas gastrointestinales diversos que forman parte del SS y se ha propuesto que pueden obedecer a infiltración linfocítica de la mucosa gastrointestinal, o de las glándulas exocrinas, por neuropatías autonómicas o por el desarrollo de enfermedades autoinmunes asociadas⁴¹.

Tabla 1 – Resumen de los estudios relacionados con las manifestaciones clínicas glandulares y extraglandulares en el síndrome de Sjögren

Autor y año	Muestra	Método	Objetivo	Tipo de estudio	Resultado	Conclusión
Alani et al. ¹	Estudios seleccionados = 42 en total LUES + SS = 13 estudios Total de la muestra = 8.166 pacientes Total pacientes con SS = 1.247 (15,2%) AR + SS = 19 estudios Total de la muestra = 6.626 pacientes Total pacientes con SS = 855 (12,9%) ES + SS = 7 estudios Total de la muestra = 1.108 pacientes Total pacientes con SS = 167 (15%) Miositis + SS = 3 estudios ES + SS = 7 estudios Total de la muestra = 285 pacientes Total pacientes con SS = 25 (8,7%)	Búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed y Embase hasta marzo del 2016 para identificar todos los datos publicados sobre tasas de prevalencia, perfil demográfico, manifestaciones clínicas, características de laboratorio y causas de muerte asociadas con SS. Las tasas de prevalencia de SS se resumieron con IC del 95%	Evaluar las tasas de PR y las características clínicas y serológicas del SS	Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis	La PR combinada para el SS + AR fue del 19,5% (IC del 95%: 11,2-27,8), la PR para SS + LUES fue del 13,96% (IC del 95%: 8,88-19,04). La proporción mujer/hombre de SS en la población con AR fue 14,7 (IC del 95%: 7,09-256) y en la población con LUES fue de 16,82 (IC del 95%: 1,22-32,4)	Las tasas de prevalencia de SS varían ampliamente en diferentes poblaciones. Ambos metaanálisis realizados en las poblaciones con AR y LES se caracterizaron por un alto grado de heterogeneidad del estudio. Los resultados de este metaanálisis destacan la necesidad de estudios poblacionales de mejor calidad
Sacsquispe et al. ²⁴	Total, de la muestra = 367 biopsias Edad media = 53 años (rango: 13-86 años), con predominio de mujeres (90,2%)	Estudio retrospectivo, en el que se evaluaron los formularios de solicitud de examen anatomopatológico y los portaobjetos histopatológicos. Los datos registrados incluyeron edad, sexo, características clínicas y grado de gravedad	Determinar la epidemiología, las características clínicas y el grado de gravedad del SS en biopsias de un laboratorio de patología oral	Estudio de cohorte retrospectivo	Después de analizar los casos se encontró que la xerostomía se manifestó en el 94,67%, mientras que la xeroftalmia en el 81,52% de los casos; la afectación sistémica predominantemente observada fue la artritis reumatoide (34,17%), además de la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso. Los grados de gravedad más comunes entre los casos fueron el 2 (36,42%) y el 3 (33,9%). También se encontraron algunos folículos linfoides; es posible evaluar el progreso de la enfermedad y detectar precozmente el linfoma	El estudio muestra que el 43,98% de los casos se diagnosticaron más tarde en el curso de la enfermedad en los grados 3 y 4, lo que sugiere el diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad

Tabla 1 (continuación)

Autor y año	Muestra	Método	Objetivo	Tipo de estudio	Resultado	Conclusión
Virdee et al. ³²	Población masculina con SS: 7 estudios incluidos. Total de la muestra = 210 pacientes Poblaciones pediátricas con SS: 5 estudios incluidos. Total de la muestra = 132 pacientes	Búsqueda de artículos en PubMed utilizando los términos MeSH: «síndrome de Sjögren», «hombres», «niño», «pediatría»; se extrajeron los datos concernientes a características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio encontradas en las poblaciones masculina y pediátrica con SS primario, para analizarlos con herramientas de ayuda y posteriormente desglosarlos en tablas	Analizar las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes masculinos y pediátricos con SS primario	Estudio de corte transversal	El rango de la edad de inicio de la enfermedad fue de 9,4-10,7 años para los niños y de 39,4-56,9 años al diagnóstico para pacientes varones. Se identificó una prevalencia de manifestaciones extraglandulares entre el 52,6 y el 92,3% en la población masculina y del 50,0 al 84,6% en los niños, mientras que la sialometría anormal solo se reportó en la población pediátrica, con una prevalencia entre 71,4 y 81,8%. Variación significativa de marcadores serológicos positivos, con anticuerpos anti-Ro reportados entre el 15,7 y el 75,0%, y entre el 36,4% y el 84,6%, y anticuerpos anti-La entre el 5,6 y el 51,7%, y el 27,3 y el 65,4%, en la población masculina y pediátrica, respectivamente. Las características del SS en la población masculina y en la pediátrica variaron según los diferentes estudios. En comparación con datos disponibles de poblaciones adultas con SS, en niños diagnosticados con SS se informó menos sequedad y mayor prevalencia de parotiditis, linfadenopatía y síntomas sistémicos y masculinos; los pacientes eran más jóvenes en el momento del diagnóstico.	La revisión contribuye a una mejor comprensión de la epidemiología del SS en poblaciones raras Se necesitan estudios grandes de cohorte longitudinal que comparen pacientes masculinos con femeninos y adultos con pacientes pediátricos
Zaldívar Pupo et al. ⁴⁸	150 artículos a texto completo, arbitrados, escritos en inglés y español, principalmente desde el año 2011 hasta junio del 2017	Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva en las principales bases de datos de Infomed (SciELO Regional, Clinical Key, PubMed) del 12 enero al 25 de junio del 2017 No se pusieron restricciones a los tipos de artículos revisados, aunque se priorizaron los artículos originales y las revisiones bibliográficas	Actualizar los signos y los síntomas orales, así como el manejo estomatológico, en pacientes con SS	Revisión sistemática de la literatura	Los principales síntomas orales del SS son: ardor y dolor de origen mucoso, disgeusia, dificultad en la fonación, formación del bolo alimenticio, masticación y deglución. Entre los signos orales se encuentran: pérdida del brillo, palidez y adelgazamiento de las mucosas, inflamación y candidiasis oral. El tratamiento estomatológico se realiza en 3 fases: inicial, paliativa y preventiva, restauradora y rehabilitadora, y mantenimiento.	Es importante conocer y diagnosticar los signos y síntomas orales del paciente con SS, pues estos requieren un manejo estomatológico especial

Tabla 1 (continuación)

Autor y año	Muestra	Método	Objetivo	Tipo de estudio	Resultado	Conclusión
Yayla et al. ⁵²	Total de la muestra = 352 pacientes con SSsp	Estudio retrospectivo de los datos de los pacientes a los cuales subdividieron en 2 grupos: edad de inicio 35 años o menos (inicio temprano) y edad de inicio mayor de 35 años Se compararon las características clínicas, de laboratorio y serológicas de los 2 grupos, $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo	Investigar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con SS primario de inicio temprano	Estudio observacional retrospectivo	Se analizaron 40 pacientes del grupo con una edad de inicio de 35 o menos (11,4%) y 312 pacientes con una edad de inicio de más de 35 (88,6%). La frecuencia de afectación cutánea (22,5% vs. 1,9%, $p < 0,001$) y renal (10% vs. 2,2%, $p = 0,026$) fue significativamente mayor en el grupo de inicio temprano que en el grupo de inicio tardío. No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos en términos de xerostomía, sequedad ocular, artritis y otras afecciones sistémicas. La positividad anti-Ro52 ($p = 0,04$), los niveles elevados de IgG en suero ($p = 0,004$) y la presencia baja de C4 ($p = 0,002$) fueron más frecuentes en el grupo de inicio temprano.	Se observó que el fenotipo clínico de los pacientes con SSsp de inicio temprano puede ser diferente del de aquellos con inicio tardío. La observación más frecuente de factores de mal pronóstico en edades de inicio temprano, especialmente, muestra la necesidad de monitorear a estos pacientes con mayor regularidad
Payet et al. ⁵⁵	Total de la muestra = 294 pacientes 16 pacientes con ACPA positivos con SSsp 278 pacientes ACPA negativos	En este estudio se incluyeron pacientes con SSsp positivos y negativos para ACPA. Para los pacientes con ACPA positivo se realizó una reevaluación clínica y radiológica sistemáticamente después de al menos 5 años de seguimiento. El diagnóstico se revaluó al final del seguimiento para identificar a los pacientes que desarrollaron AR según los criterios de clasificación del American College of Rheumatology 1987.	Comparar a pacientes con ACPA positivos y negativos con SSsp y evaluar el riesgo de evolución a AR	Estudio de cohorte	Los pacientes con ACPA positivos tenían con mayor frecuencia artritis (43,7% vs. 12,2%; $p = 0,003$), pero no artralgiás. También tenían afectación pulmonar más frecuente (25% vs. 8,1%; $p = 0,05$). Después de una mediana de seguimiento de 8 (5-10) años, 7/16 (43,8%) pacientes desarrollaron AR, incluidos 5 (31,25%) con erosiones típicas de la AR. La elevación de los reactantes de fase aguda en la inclusión fue el único parámetro asociado con la progresión a AR erosiva	El seguimiento a término medio de los pacientes con SSsp con ACPA positivos mostró que casi la mitad de ellos desarrolló AR, particularmente en presencia de elevación de los reactantes de fase aguda. Estos resultados apoyan la utilidad de una estrecha monitorización radiológica de estos pacientes para la detección temprana de cambios erosivos y no retrasar el inicio de un tratamiento eficaz. De hecho, algunos de estos pacientes con SSsp positivo para ACPA pueden tener AR y SS asociados
Malladi et al. ⁵⁸	Total de la muestra = 1.927 participantes inscritos en el registro SICCA	Se seleccionó a 886 participantes que cumplieron con los criterios del AECG de 2002 para SSsp, 830 casos «intermedios» que tuvieron algunos hallazgos objetivos de SSsp pero no cumplieron con los criterios de AECG, y 211 individuos de control. Se estudió la prevalencia de anomalías inmunológicas y hematológicas de laboratorio; hallazgos específicos del examen reumatológico, y el médico confirmó enfermedad de tiroides, hígado, riñón y linfoma entre los participantes del SICCA.	Estudiar la prevalencia de manifestaciones extraglandulares en el SSsp entre los participantes inscritos en el SICCA	Estudio de corte transversal	Las anomalías de laboratorio, incluidas las hematológicas, la hipergammaglobulinemia y la hipocomplementemia, ocurrieron con frecuencia entre los casos de SSsp y fueron más frecuentes entre los casos intermedios que entre los participantes de control. La vasculitis cutánea y la linfadenopatía también fueron más frecuentes entre los casos de SSsp. En contraste, la frecuencia de diagnósticos confirmados por el médico de enfermedad tiroidea, hepática y renal, y linfoma fue baja, y solo la cirrosis biliar primaria se asoció con el estado de los casos de SSsp. Los síntomas reumatológicos y neurológicos fueron comunes entre todos los participantes del SICCA, con independencia del estado del caso	Los datos del registro internacional SICCA apoyan la naturaleza sistémica del SSsp, que se manifiesta principalmente en términos de anomalías inmunológicas y hematológicas específicas. La aparición de otros trastornos sistémicos en esta cohorte es relativamente poco común. Las asociaciones informadas previamente pueden ser más específicas para seleccionar subgrupos de pacientes, como los referidos para la evaluación de ciertas manifestaciones neurológicas, reumatológicas o sistémicas

Tabla 1 (continuación)

Autor y año	Muestra	Método	Objetivo	Tipo de estudio	Resultado	Conclusión
Abbara et al. ⁶⁴	Total de la muestra = 467 pacientes, de estos 21 con anti-RNP positivo y 446 con anti-RNP negativo	Se seleccionó a pacientes que cumplían los criterios del ACR/EULAR 2016 para SSp y tenían anticuerpos anti-RNP, sin otras enfermedades del tejido conectivo diagnosticadas y sin anticuerpos anti-dsDNA, recuperados de la base de datos del Centro Nacional de Referencia de Francia; se compararon con todos los demás pacientes con SSp con anticuerpos anti-Sm, anti-RNP y anti-dsDNA negativos	Describir y comparar las características clínicas y biológicas de sujetos con síndrome de SSp con y sin anticuerpos anti-RNP	Estudio de casos y controles	Los pacientes anti-RNP positivos tenían una mediana de edad más baja al inicio de los síntomas de SSp (41,0 vs. 50,0 años, $p=0,01$), una mediana de índice de actividad de la enfermedad del SS EULAR más alta en el momento de la inclusión (8,0 vs. 3,0, $p<0,01$), con mayor frecuencia síntomas constitucionales (14,3% vs. 0,01%, $p<0,01$), miositis (19,0% vs. 2,3%, $p<0,01$) y afectación pulmonar (19,0% vs. 5,7%, $p=0,04$). Además, los pacientes anti-RNP positivos tenían niveles medios más altos de gammaglobulina (22,5 frente a 13 g/l, $p<0,01$), con mayor frecuencia anticuerpos anti-SSA (90,5% vs. 67,1%, $p=0,03$), pero menos frecuente sialadenitis linfocítica con una puntuación de enfoque ≥ 1 (66,7% vs. 85,5%, $p=0,03$). Si el análisis se limita a pacientes positivos para anti-SSA, la positividad para anti-RNP se asocia con las mismas características clínico-biológicas, excepto la afectación pulmonar.	Los pacientes con SSp con anticuerpos anti-RNP mostraron una enfermedad sistémica más activa, con afectación muscular y pulmonar más frecuente, y aumento del nivel de gammaglobulina, en comparación con los pacientes anti-RNP negativos
Villon et al. ⁶⁸	Total de la muestra = 596 pacientes de 3 cohortes	Se utilizaron 2 cohortes francesas en la cuales se evaluó la prevalencia de trastornos cutáneos en 395 pacientes con SSp, y diapSS. Fueron examinados 91 pacientes consecutivos con SSp por un dermatólogo y datos basales del ensayo aleatorizado TEARS (110 pacientes con diagnóstico reciente o SSp activo, tratados con rituximab o placebo, y evaluado para la sequedad de la piel usando una escala analógica visual de 100)	Determinar la prevalencia y la importancia de los trastornos dermatológicos en el SSp	Estudio de corte transversal	Las manifestaciones cutáneas incluidas en el ESSDAI fueron raras en la cohorte ASSESS ($n=16/395$, 4,1%, principalmente púrpuras; solo 3 tenían actividad alta) pero asociadas con actividad en los otros dominios ESSDAI (neurológico periférico ($p<0,001$), muscular ($p=0,01$), hematológicos ($p=0,017$) y biológicos ($p=0,017$)), antecedentes de artritis ($p=0,008$), esplenomegalia ($p=0,024$) y mayor nivel de gammaglobulinas ($p=0,008$). En comparación con los pacientes con SSp que no recibieron una consulta dermatológica, los pacientes con SSp que tuvieron una consulta dermatológica tuvieron significativamente más compromiso dermatológico fuera de la puntuación ESSDAI (42% [29/69] vs. 19,6% [11/56]; $p=0,008$). El estudio TEARS mostró una alta prevalencia de sequedad cutánea (EVA >50 ; 48,2%) y que estos pacientes con piel seca tenían mayor EVA de dolor ($61,5 \pm 28,2$ vs. $46,8 \pm 27,0$; $p=0,003$) y sequía ($79,4 \pm 15,2$ frente a $62,5 \pm 21,7$; $p<0,0001$).	El trastorno cutáneo más común es la sequedad, que se asocia con un mayor nivel de dolor y sequedad subjetiva general. La actividad cutánea de ESSDAI es rara, asociada con hipergammaglobulinemia y actividad de ESSDAI. El examen dermatológico sistemático es informativo para las lesiones de SSp no específicas

Tabla 1 (continuación)

Autor y año	Muestra	Método	Objetivo	Tipo de estudio	Resultado	Conclusión
Guimarães et al. ⁷²	Se describe el caso de una paciente femenina de 48 años con infección crónica por VHC y diagnóstico de lupus discoide con características clínicas de SS	Descripción del caso clínico y revisión de la literatura relacionada con lo descrito	Ilustrar la manera en que la presencia de infección crónica por VHC dificulta el diagnóstico de SS	Reporte de caso	El paciente presentó cuadro seco con hipocomplementemia y positividad a FR, características comunes en el VHC + SS, mientras que la crioglobulinemia estuvo ausente. No obstante, cumplió con los criterios de clasificación SSp (anticuerpo anti-SSA positivo, puntuación de tinción ocular superior a 5 y PCR negativa para ARN-VHC). Si bien la presencia de artritis y lupus discoide apoya una enfermedad reumática primaria, los parámetros inflamatorios normales, ANA negativos y biopsia salival son menos frecuentes en el SSp.	En conclusión, los pacientes infectados por el VHC pueden presentar síntomas de sequedad, y diferenciar las 2 entidades, VHC + SS y SSp, puede resultar difícil. Se describe un escenario clínico en el que un paciente infectado por el VHC con características mixtas entre SSp y SS + VHC cumplió con los criterios de clasificación SSp ACR-EULAR 2016, y el ARN del VHC es imposible de rastrear mediante la técnica de PCR.
Luo et al. ⁷³	En un estudio transversal se incluyó a 434 pacientes con SSp del Departamento de Reumatología del Primer Hospital afiliado de la Universidad Médica de Wenzhou de 2013 a 2017	Se comparó a los pacientes con afectación renal con sus controles pareados por edad y sexo (SSp sin afectación renal). Se analizaron sistemáticamente las características demográficas, clínicas, histológicas, nefríticas e inmunológicas de la afectación renal en el SSp. Los posibles factores relacionados con la afectación renal se identificaron mediante análisis de regresión logística multivariante	Investigar las distintas características de la afectación renal en pacientes con SSp e identificar factores potenciales asociados con la afectación renal	Estudio transversal	192 pacientes con SSp (88,48%) con afectación renal eran mujeres con una edad media de casi 58 años y una duración media de la enfermedad superior a 4 años. Se presentaron las manifestaciones clínicas, serológicas e inmunológicas y la clase de biopsia renal de los pacientes con SSp con afectación renal. Mediante análisis multivariados, la xeroftalmia, la positividad histológica para la biopsia de glándulas salivales inferiores (LSBG), los niveles de complemento 3 (C3) reducido anti-SSA/Ro52, la hipoalbuminemia y la anemia mantuvieron una asociación significativa con la afectación renal en SSp (todos $p < 0,05$)	Además del patrón de LSGB, la positividad anti-SSA/Ro52, los niveles reducidos de C3, la hipoalbuminemia y la anemia también indican una asociación significativa con la afectación renal en el SSp. Por lo tanto, se requiere una vigilancia temprana para los pacientes con estas manifestaciones clínicas

Tabla 1 (continuación)

Autor y año	Muestra	Método	Objetivo	Tipo de estudio	Resultado	Conclusión
Delalande et al. ⁷⁷	Total, de la muestra = 82 pacientes (65 mujeres y 17 hombres) con manifestaciones neurológicas asociadas con SSp	Se estudió retrospectivamente a 82 pacientes consecutivos con SSp remitidos a los departamentos de Neurología o Medicina Interna del Hospital Universitario de Lille entre enero de 1993 y diciembre del 2001. Todos los pacientes cumplieron con criterios americano-europeos para SS y tenían manifestaciones neurológicas durante el seguimiento	Describir la diversidad de complicaciones neurológicas derivadas del SS	Estudio observacional retrospectivo	La edad media de inicio del deterioro neurológico fue de 53 años. Esta afectación neurológica con frecuencia precedió al diagnóstico de SS (81%); 56 pacientes tuvieron trastornos del SNC, que eran en su mayoría focales o multifocales; 29 de los pacientes tenían compromiso de la médula espinal (mielopatía aguda [n = 12], mielopatía crónica [n = 16] o enfermedad de la neurona motora [n = 1]); 30 pacientes tenían compromiso cerebral y 13 pacientes tenían neuropatía óptica. La enfermedad imitaba múltiples enfermedades remitentes recurrentes, como EM, en 10 pacientes, y EM primaria progresiva, en 13 pacientes. También se registraron síntomas difusos del SNC: algunos de los pacientes presentaron convulsiones (n = 7), disfunción cognitiva (n = 9) y encefalopatía (n = 2); 51 pacientes tenían afectación del SNP. Sensoriomotor axonal simétrico, polineuropatía con predominio de síntomas sensoriales o puros, la neuropatía sensorial ocurrió con mayor frecuencia (n = 28), seguida de compromiso del nervio craneal que afecta al trigémino, el facial o el coclear (n = 16). Mononeuropatía múltiple (n = 7), miositis (n = 2), y también se observó polirradiculoneuropatía (n = 1).	El estudio subraya la diversidad de afectación neurológica del SS. La frecuencia de manifestaciones neurológicas que revelan SS y el alto nivel de negatividad de los marcadores biológicos, especialmente en pacientes con afectación del SNC podrían explicar el elevado número de casos mal diagnosticados

ACPA: anticuerpos antiproteína citrulinada anticíclica; ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; AECG: Consenso americano-europeo; ANA: anticuerpos antinucleares; AR: artritis reumatoide; EM: esclerosis múltiple; ES: esclerosis sistémica; ESSDAI: EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index; FR: factor reumatoide; IC: intervalo de confianza; LUES: lupus eritematoso sistémico; PCR: reacción cadena de polimerasa; PR: prevalencia; SICCA: Registro de la Alianza Clínica Colaborativa Internacional de Sjögren; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico; SS síndrome de Sjögren; SSp: síndrome de Sjögren primario; VHC: virus de la hepatitis C; LSBG: biopsia de glándula salival inferior.

Dentro de este espectro podemos encontrar disfagia, náusea, dispepsia, gastritis atrófica con infiltrados mononucleares de lámina propia y células T CD4 positivas y aclorhidria⁶⁹. En los pacientes SS es obligatorio investigar la presencia de *Helicobacter pylori*, ya que este se ha asociado con linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT)^{40,70}.

A nivel hepático, el SS se relaciona con hepatomegalia y elevación de las enzimas hepáticas, hallazgo encontrado en un 10-40% de los pacientes⁷¹. Además, el diagnóstico de infección por VHC deberá excluirse del estudio del SS, ya que estos pacientes por lo general manifiestan sintomatología relacionada con el síndrome seco, aunque tienen una menor prevalencia de anticuerpos anti-Ro/La e hipertrofia parotídea y una mayor prevalencia de hipocomplementemia, crioglobulinemia y enfermedad hepática^{40,72}. Otras condiciones intestinales descritas implican diarrea, enfermedad celiaca y disfunción pancreática⁴¹.

Sistema urinario

La nefritis túbulo-intersticial y la acidosis tubular renal se han descrito como las formas más frecuentes de enfermedad renal en el SS, sin embargo, en la mayoría de los casos inician de forma sutil o de manera asintomática⁷³. Es frecuente observar también casos de glomerulonefritis, por lo cual ante su sospecha debe excluirse la posibilidad de LES subyacente o crioglobulinemia⁷⁴. Los síntomas a nivel vesical se pueden manifestar con disuria, polaquiuria, nicturia y urgencia; si no existe infección urinaria los síntomas pueden ser secundarios a cistitis intersticial; estos síntomas son 20 veces más frecuentes en las pacientes con SS que en la población general^{40,75}.

Sistema nervioso central y periférico

La prevalencia de la afectación neurológica en el SS es de aproximadamente el 20%, implicado con mayor frecuencia el sistema nervioso periférico (SNP) que el sistema nervioso central (SNC)⁴¹. Los síntomas neurológicos incluyen cefalea y disfunción cognitiva y afectiva, reportada esta última hasta en un 70% de los casos^{41,76}. Habitualmente, la neuropatía precede al diagnóstico de SS hasta en un 81% de los pacientes⁷⁷ y puede presentarse clínicamente como polineuropatía simétrica axonal sensitivo-motora. Esta, que es la afectación más frecuente del SNP, inicia con predominio de síntomas sensitivos o con neuropatía sensitiva pura o con neuropatía periférica «en guante y calcetín» en más del 10% de los pacientes^{40,54,78}.

La polineuropatía simétrica axonal sensitivo-motora genera parestesias leves e indolentes de las extremidades inferiores distales y puede involucrar además las extremidades superiores en aproximadamente el 20% de los casos. En esta condición no se documenta denervación en los estudios electrofisiológicos⁷⁹, con excepción de los casos de neuropatía dolorosa de fibras pequeñas, en los cuales la electromiografía puede mostrar afectación concomitante de fibras largas y una disminución de la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas, o bien morfología anormal en biopsias cutáneas^{40,80}. También se ha encontrado aparición de neuropatía atáxica sensitiva aguda, mononeuritis múltiple y neuropatía craneal múltiple⁷⁶.

En el caso del SNC, se han comunicado manifestaciones como hemiparesia transitoria, neuritis óptica, convulsiones, ataxia, parkinsonismo, meningoencefalitis aséptica, diversas

formas de mielopatía aguda y crónica, vasculitis, linfomas, alteraciones afectivas y demencia^{40,41}.

Afectación de la glándula tiroides

Además de las implicaciones de las glándulas exocrinas documentadas en el SS, es también notable la clínica que produce a nivel de la función endocrina de la tiroides, siendo bien documentados los casos de tiroiditis autoinmune con anticuerpos contra la tiroglobulina, la antiperoxidasa y frente a las hormonas tiroideas, lo que ocurre en el 15% de los pacientes. Se han descrito también hipotiroidismo e hipertiroidismo no autoinmunes, así como hiperplasia tiroidea^{44,45}.

La **tabla 1** muestra un resumen de los estudios realizados en humanos relacionados con las manifestaciones clínicas glandulares y extraglandulares en SS.

Conclusión

El SS se considera una conectivopatía frecuente en la cual los datos de la tasa de incidencia global y de prevalencia se encuentran subestimados, y claramente es mucho más frecuente en mujeres. Se evidencia afección especial de las glándulas salivales y lagrimales, pero como se observó aquí existen afectaciones extraglandulares y su sintomatología puede variar de leve a severa. Además, se considera un modelo de enfermedad autoinmunitaria, en la cual se puede presentar un riesgo elevado de linfomas. Tiene una forma de presentación de inicio precoz, antes de los 35 años. Se recomienda que todo paciente que curse con una inflamación parotídea, púrpura hipergammaglobulinemia y anticuerpos anti-SSa y anti-SSb, que presenta mayor riesgo de cursar con una presentación sistémica grave, se haga un control médico más estricto. Por ello, es de mucha importancia el papel del clínico para detectar de manera exhaustiva los síntomas, los hallazgos clínicos y los resultados de laboratorios, evitando de este modo un sinnúmero de complicaciones en los pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Alani H, Henty J, Thompson N, Jury E, Ciurtin C. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018;47:141-54, <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2017.1324909>.
- Alegria GC, Guellec D, Mariette X, Gottenberg J-E, Dernis E, Dubost J-J, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: Data from the French ASSESS Cohort. *RMD Open*. 2016;2, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000179>.

3. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Dávila JMG, Rosselli DJRC. Prevalencia y características demográficas del síndrome de Sjögren en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Reumatol Clin.* 2020;16:286-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.005>.
4. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16047, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>.
5. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng W-F, Horváth IF, Rasmussen A, Seror R, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:2350-9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez578>.
6. Wicheta S, van der Groen T, Faquin WC, August M, Surgery M. Minor salivary gland biopsy —an important contributor to the diagnosis of Sjögren syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:2573-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.021>.
7. Mossel E, Delli K, van Nimwegen JF, Stel AJ, Kroese FG, Spijkervet FK, et al. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1883-9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211250>.
8. Olewicz-Gawlik A, Polańska A, Trzybulska D, Nowak-Gabryel M, Błochowiak K, Kociński J, et al. Skin barrier function in primary and secondary Sjögren's syndrome patients. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26:153-6.
9. Baer AN, Walitt BJRDC. Update on Sjögren syndrome and other causes of sicca in older adults. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44:419-36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.002>.
10. Romão VC, Talarico R, Scirè CA, Vieira A, Alexander T, Baldini C, et al. Sjögren's syndrome: State of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018;4 Suppl 1:e000789, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000789>.
11. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Primary versus secondary Sjögren syndrome: Is it time to reconsider these terms? *J Rheumatol.* 2019;46:665-6, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.180392>.
12. Sullivan DA, Dana R, Sullivan RM, Krenzer KL, Sahin A, Arica B, et al. Meibomian gland dysfunction in primary and secondary Sjögren syndrome. *Ophthalmic Res.* 2018;59:193-205, <http://dx.doi.org/10.1159/000487487>.
13. Błochowiak K, Olewicz-Gawlik A, Polańska A, Nowak-Gabryel M, Kociński J, Witmanowski H, et al. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016;33:23-7, <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2016.57764>.
14. Ambrus JL, Suresh L, Peck A. Multiple roles for B-lymphocytes in Sjögren's syndrome. *J Clin Med.* 2016;5:87, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm5100087>.
15. Navarro-Mendoza EP, Aguirre-Valencia D, Posso-Osorio I, Correa-Forero SV, Torres-Cutiva D-F, Loaiza D, et al. Cytokine markers of B lymphocytes in minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2018;17:709-14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.02.003>.
16. Retamozo S, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, et al. OP0120 Influence of epidemiology and ethnicity on systemic expression of primary Sjögren syndrome in 9974 patients. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:110, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.6073>.
17. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1983-9, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375>.
18. Fernández-Ávila DG, Rincón-Riaño DN, Bernal-Macías S, Dávila JMG, Rosselli D. Prevalence and demographic characteristics of Sjögren's syndrome in Colombia, based on information from the Official Ministry of Health Registry. *Reumatol Clin.* 2020;16:286-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.005>.
19. Cui Y, Xia L, Zhao Q, Chen S, Gu ZJBP. Anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2018;18:131, <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-018-1715-x>.
20. Cui Y, Li L, Yin R, Zhao Q, Chen S, Zhang Q, et al. Depression in primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Health Med.* 2018;23:198-209, <http://dx.doi.org/10.1080/13548506.2017.1339895>.
21. Devins GM. Illness intrusiveness and the psychosocial impact of lifestyle disruptions in chronic life-threatening disease. *Advances in renal replacement therapy. Adv Ren Replace Ther.* 1994;1:251-63, [http://dx.doi.org/10.1016/s1073-4449\(12\)80007-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1073-4449(12)80007-0).
22. Douglas L. Facilitating timely diagnosis of Sjögren's syndrome. *BDJ Team.* 2018;5:18026, <http://dx.doi.org/10.1038/bdjteam.2018.26>.
23. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:931-9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcip1702514>.
24. Sacaquíspe S, Chapa D, Quispe D, Tello C. Sjögren syndrome: Clinical characteristics and severity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129:e152, <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2019.06.653>.
25. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Eular Sjögren Syndrome Task Force. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:137-56, <http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2016.1109449>.
26. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence and mortality of treated primary Sjögren's syndrome in Taiwan: A population-based study. *J Rheumatol.* 2011;38:706-8, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100883>.
27. Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B, Wahren-Herlenius M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: A descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:135-42, <http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2014.931457>.
28. Cañas CA, Tobón GJ, Herrera S, Arévalo MC. Descripción de una cohorte de 74 pacientes del suroccidente colombiano con síndrome de Sjögren primario. *Acta Med Colomb.* 2006;31:411-5.
29. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:379-83, <http://dx.doi.org/10.1080/03009740600759704>.
30. Mathews PM, Hahn S, Hessen M, Kim J, Grader-Beck T, Birnbaum J, et al. Ocular complications of primary Sjögren syndrome in men. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:447-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2015.06.004>, e1.
31. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spa clinical immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87:210-9, <http://dx.doi.org/10.1097/M.D.0b013e318181e6af>.
32. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2225-36, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3745-z>.
33. Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, Kurugoglu S, Erdamar S, Bagci O, et al. A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46:738-42, <http://dx.doi.org/10.1177/0009922807301945>.

34. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, de Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:454-63, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22115>.
35. See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chiou MJ, Yu KH. Sex-and age-specific incidence of autoimmune rheumatic diseases in the Chinese population: A Taiwan population-based study. *Seminars in arthritis and rheumatism*. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:381-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.06.001>.
36. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: A population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract*. 2009;63:954-61, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01749.x>.
37. Zhang N, Shi CS, Yao QP, Pan G, Wang L, Wen Z, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. *J Rheumatol*. 1995;22:659-61.
38. Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, et al. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. *Mod Rheumatol*. 2014;24:464-70, <http://dx.doi.org/10.3109/14397595.2013.843765>.
39. Santos A, Rueda J, Angarita J, Giraldo R, Forero E, Peláez-Ballestas I, et al. FRI0694 prevalence of rheumatic disease in an adult population from Colombia. A Copcord methodology study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:752-3, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.5646>.
40. Fernández C, Rosas J, Santos G, Jovaní V, Martín R, Ibero I, et al. Síndrome de Sjögren primario. *Enfermedades reumáticas: actualización SVR*. En: Ibañes & Plaza asociados S.L. (Coord.). En: *Enfermedades reumáticas: actualización SVR*; 2008. p. 133-60.
41. Vivino FB, 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2019.04.009>.
42. Morrondo CD, Gontad JML, Rivas NÁ, Sandoval AA, Santos FJDT, Tasende JAP, et al. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Semin de la Fund Española de Reumatol*. 2010;11:70-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2010.02.006>.
43. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf*. 2015;13:118-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2014.12.001>.
44. Cafaro G, Croia C, Argyropoulou OD, Leone MC, Orlandi M, Finamore F, et al. One year in review 2019: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118:3-15.
45. Riega-Torres JCL, Villarreal-González AJ, Ceceñas-Falcon LÁ, Salas-Alanis JC. Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *Gac Med Mex*. 2016;152:371-80.
46. Taboada Vega ME, Granda C. Rol de la saliva como marcador biológico en patología bucal. *Odontol Sanmarquina*. 2013;9:38, <http://dx.doi.org/10.15381/os.v9i2.5353>.
47. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:354-61, <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0354>.
48. Zaldivar Pupo OL, Almaguer Pérez D, Leyva Infante M, Castillo Santiesteban Y, Grave de Peralta Hijuelos M. Manejo estomatológico de pacientes con síndrome de Sjögren. *Correo Científico Médico*. 2018;22:325-38.
49. Blanco Carrión A, Otero Rey E. Patología oral asociada a la sequedad bucal. *Av Odontoestomatol*. 2014;30:129-33.
50. Díaz Paúl SC, Velásquez Franco CJ, Pinto Peñaranda LF, Márquez JD. Síndrome de Sjögren: revisión clínica con énfasis en las manifestaciones dermatológicas. *Rev Colomb Reumatol*. 2008;15:35-48.
51. Van Nimwegen JF, Arends S, van Zuiden GS, Vissink A, Kroese FG, Bootsma H. The impact of primary Sjögren's syndrome on female sexual function. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1286-93, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu522>.
52. Yayla ME, Karaman Z, Torgutalp M, Keleşoğlu Dinçer AB, Aydemir Gülöksüz EG, Sezer S, et al. Early onset primary Sjögren syndrome, clinical and laboratory characteristics. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2689-96, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05017-3>.
53. Camino Benavides JE, Vásquez Peralta MH, Fernández Quilligana FL, Peralta Álvarez CA. Manifestaciones extraglandulares renales del síndrome de Sjögren. *Rev Cuba Reumatol*. 2017;19:126-31.
54. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopeña B, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ket349>.
55. Payet J, Belkhir R, Gottenberg J, Bergé E, Desmoulins F, Meyer O, et al. ACPA-positive primary Sjögren's syndrome: True primary or rheumatoid arthritis-associated Sjögren's syndrome? *RMD Open*. 2015;1:e000066, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000066>.
56. Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M-G, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Medicine*. 2013;11:93, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-93>.
57. Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa A, Alarcón-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol*. 1992;19:1572.
58. Malladi AS, Sack KE, Shiboski SC, Shiboski CH, Baer AN, Banushree R, et al. Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: A study of participants enrolled in an international Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:911-8, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21610>.
59. Muñoz S, Zerón PB, Cuesta JC, Prieto RB, de Salazar JRG, Casals MR. Terapias biológicas en el síndrome de Sjögren primario. En: En: Ibañes & Plaza asociados S.L. (Coord.). *Enfermedades reumáticas: actualización SVR*; 2008. p. 161-8.
60. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Brito M-P, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:281-92, <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200207000-00004>.
61. King PD, McMurray RW, Becherer PR. Sjögren's syndrome without mixed cryoglobulinemia is not associated with hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1047-50.
62. Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Clin Chest Med*. 2019;40:531-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.002>.
63. Battista G, Zompatori M, Poletti V, Canini R. Thoracic manifestations of the less common collagen diseases. A pictorial essay. *Radiol Med*. 2003;106:445-51 [quiz 52-3].
64. Abbara S, Seror R, Henry J, Chretien P, Gleizes A, Hachein-Bey-Abina S, et al. Anti-RNP positivity in primary Sjögren's syndrome is associated with a more active disease and a more frequent muscular and pulmonary involvement. *RMD Open*. 2019;5:e001033, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001033>.

65. Aguilar GA, Reyes JM, Velazco JLG, Carrillo LGD. Síndrome de Sjögren. Revisión con un caso ilustrativo. *Acta Med.* 2016;14:90-100.
66. Humbert P, Dupond J, Vuitton D, Agache P. Dermatological autoimmune diseases and the multiple autoimmune síndromes. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;148:1-8.
67. Roguedas A, Misery L, Sassolas B, le Masson G, Pennec Y, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are underestimated. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:632-6.
68. Villon C, Orgeolet L, Roguedas-Contios A, Misery L, Gottenberg J, Cornec D, et al. THU0282 epidemiology of cutaneous involvement in Sjögren's syndrome: Data from three French populations of PSS (TEARS, ASSESS, DIAPSS). *Ann Rheum Dis.* 2020;79:368, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.1847>.
69. Kitsis EA, Napier F, Juthani V, Geyer HL. Association of Sjögren's syndrome with myotonic dystrophy type 1. *BMJ Case Rep.* 2019;1:e229611, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-229611>.
70. Raderer M, Österreicher C, Machold K, Formanek M, Fiebiger W, Penz M, et al. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication in patients with autoimmune disease. *Ann Oncol.* 2001;12:937-9, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1011122904602>.
71. Retamozo S, Brito-Zerón P, Morcillo C, Kostov B, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M. Amsterdam, Países Bajo. En: Ramos-Casals M, Khamashta M, Brito-Zeron P, Atzeni F, Rodes J, editores. *Handbook of systemic autoimmune diseases.* Elsevier; 2017. p. 271-92.
72. Guimarães F, Azevedo S, Rodrigues JR, Silva JL, Santos-Faria D, Teixeira F, et al. Diagnosis and classification difficulties when Sjögren syndrome coexists with hepatitis C-A reported case and literature review. *Acta Reumatol Port.* 2019;Special Issue:143-4.
73. Luo J, Xu S, Lv Y, Huang X, Zhang H, Zhu X, et al. Clinical features and potential relevant factors of renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Int Rheum Dis.* 2019;22:182-90, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13429>.
74. Moutsopoulos HM, Balow JE, Lawley TJ, Stahl NI, Antonovych TT, Chused TM. Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome. *Am J Med.* 1978;64:955-60, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(78\)90449-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(78)90449-7).
75. Kechaou I, Cherif E, Boukhris I, Hariz A, Sabbegh N, Ben LH. Interstitial cystitis: An uncommon revelation in primitive Sjögren syndrome. *Tunis Med.* 2018;96:88-9.
76. Attwood W, Poser CM. Neurologic complications of Sjögren's syndrome. *Neurology.* 1961;11:1034-41, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.11.12.1034>.
77. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: A study of 82 patients. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:280-91, <http://dx.doi.org/10.1097/01.md.0000141099.53742.16>.
78. Pavlakis P, Alexopoulos H, Kosmidis M, Mamali I, Moutsopoulos H, Tzioufas A, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun.* 2012;39:27-33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.01.003>.
79. Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Reumatologia.* 2018;56:99, <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2018.75521>.
80. Chai J, Herrmann D, Stanton M, Barbano R, Logigian E. Painful small-fiber neuropathy in Sjögren syndrome. *Neurology.* 2005;65:925-7, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000176034.38198.f9>.