

Recomendaciones SER sobre la utilización de agentes biológicos en el síndrome de Sjögren primario

Índice

Introducción

Metodología

Consideraciones previas

Opciones Terapéuticas

Evaluación de la Enfermedad

Factores predictivos de mala evolución, progresión o daño de la enfermedad

Agentes biológicos

Agentes anti-TNF

Rituximab

Belimumab

Abatacept y tocilizumab

Conclusiones

Anexos

Resumen

Objetivo:

Métodos:

Resultados:

Conclusiones:

Palabras Clave: Síndrome de Sjögren, tratamiento, ..., Sociedad Española de Reumatología, recomendaciones.

Abstract

Objective

Methods

Results

Conclusions

Keywords

Recommendations, ... , treatment, Spanish Society of Rheumatology

Introducción

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por la afectación predominante de las glándulas exocrinas, típicamente las glándulas lagrimales y salivales. De forma característica, se produce una infiltración linfoplasmocitaria glandular que origina su destrucción progresiva, con la consiguiente disfunción de la secreción y la aparición de sequedad en ojos, boca y otras mucosas, provocando múltiples síntomas, signos y complicaciones. Su espectro clínico es amplio y heterogéneo, pudiendo desarrollar, en su inicio o a lo largo de su evolución, múltiples manifestaciones extraglandulares, como afectación articular, cutánea, pulmonar, renal, del sistema nervioso y hematológica, entre otras, y determinadas complicaciones, como el desarrollo de linfoma, que marcarán el pronóstico de la enfermedad^{1,2}. La hiperactividad de los linfocitos B periféricos es un fenómeno característico de la enfermedad, con la consiguiente producción de autoanticuerpos (factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB), hipergammaglobulinemia, y diversos mediadores inflamatorios³.

El SSp es de distribución universal y una de las enfermedades autoinmunes sistémicas más frecuentes, por lo que, el impacto sociosanitario es importante. Afecta predominantemente al sexo femenino, con una relación respecto al varón de 9-10:1. La tasa de incidencia estimada de SSp es de 6,92 por 100.000 personas/año (IC 95%; 4,98-8,86) y la prevalencia de 60,82 casos por 100.000 habitantes (IC 95%; 43,69-77,94)⁴. El SSp es más frecuente entre la cuarta y quinta décadas de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad^{5,6}.

Los criterios de clasificación del consenso Europeo-Americano (EA) de SSp publicados en 2002⁷, son los más empleados desde de su elaboración hasta la actualidad, si bien en 2016 se han publicado nuevos criterios de clasificación del SSp consensuados por ACR y EULAR⁸.

El SSp se asocia de forma negativa con las distintas variables de los dominios de calidad de vida relacionada con la salud del cuestionario *Short Form Health Survey-36* (SF-36), como demuestra un reciente meta-análisis⁹.

La ausencia de fármacos modificadores de enfermedad (FAME) de eficacia claramente demostrada y la utilización de diferentes agentes biológicos en otras enfermedades autoinmunes sistémicas que comparten manifestaciones clínicas y mecanismos patogénicos con el SSp han condicionado el uso ocasional “fuera de indicación” de agentes biológicos en ciertas manifestaciones extraglandulares del SSp.

El presente documento constituye el primer consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias biológicas (TB) en pacientes con SSp. Se incluyen recomendaciones

que pretenden servir de referencia para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas a los reumatólogos y a todos aquellos profesionales que, desde diferentes niveles asistenciales o gestores, estén involucrados en el tratamiento de los pacientes con SSp. Debido al elevado coste y a los márgenes de seguridad de la TB, es necesaria una utilización racional y reflexiva de estos fármacos, basada en evidencias científicas y en la experiencia clínica acumulada en su utilización. El tratamiento con TB debe estar integrado en una estrategia terapéutica amplia, contemplando todas las actuaciones posibles, farmacológicas y no farmacológicas, y valorando la opinión del paciente y la sostenibilidad del sistema sanitario.

2. Metodología

Diseño

Se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a su experiencia clínica y la evidencia científica.

Fases del proceso

1. Creación del grupo de trabajo. La elaboración del documento se inició con la constitución de un panel de expertos formado por 6 reumatólogos miembros de la SER. Los reumatólogos fueron elegidos mediante una convocatoria abierta a todos los socios. La Comisión de Guías de Práctica Clínica (GPC) y Recomendaciones SER valoró el *currículum vitae* de todos los solicitantes de acuerdo a criterios objetivos de aportación al conocimiento del SSp. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por uno de estos reumatólogos, como investigador principal (IP) y una especialista en metodología de la Unidad de Investigación (UI) de la SER.

2. Identificación de las áreas claves. Todos los miembros del grupo de trabajo participaron para estructurar el documento y establecer los contenidos y aspectos claves. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto en la utilización de agentes biológicos en el SSp. Se definió también la metodología a seguir en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

3. Búsqueda bibliográfica. Las preguntas clínicas se reformularon en cuatro preguntas con formato PICO. Para responder a las preguntas, se diseñó una estrategia de búsqueda y se realizó una revisión de la evidencia científica de estudios publicados hasta mayo de 2017. Se utilizaron las bases de datos PubMed (MEDLINE), EMBASE, y Cochrane Library (Wiley Online). Se completó

el proceso con una búsqueda manual de referencias, pósteres y resúmenes de congresos que los revisores y expertos consideraron de interés. Las estrategias de búsquedas bibliográficas de las revisiones sistemáticas (RS) pueden consultarse en el material suplementario.

4. *Análisis y síntesis de la evidencia científica.* Varios reumatólogos del grupo de trabajo de revisores de la evidencia de la SER se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible. Se evaluó el nivel global de la evidencia científica utilizando los niveles de evidencia del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica, el IP y los componentes del grupo de expertos procedieron a la formulación de recomendaciones específicas. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. También se consideró la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. La graduación de las recomendaciones se ha realizado con el sistema de SIGN (ver Anexo 1).

6. *Exposición pública.* El borrador de este documento de Recomendaciones SER fue sometido a un proceso de exposición pública ante socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes), con objeto de recoger su valoración y argumentación científica sobre la metodología o las recomendaciones.

Recomendaciones SER sobre Sjögren primario

Recomendaciones	G R
Recomendación: No se recomienda el uso de fármacos anti-TNF alfa en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario.	B
Recomendación: Se recomienda el uso de rituximab en pacientes con síndrome de Sjögren primario y manifestaciones extraglandulares o parotidomegalia, clínicamente relevantes, que no hayan respondido a terapia con FAME o inmunosupresores químicos.	D
Recomendación: Podría considerarse el uso de rituximab en pacientes seleccionados con sequedad ocular u oral clínicamente relevante, refractarios a terapia convencional, especialmente en aquellos con enfermedad de corta evolución y reserva glandular.	✓
Recomendación: El panel propone considerar la utilización de belimumab en pacientes seleccionados con síndrome de Sjögren primario (especialmente en pacientes con anti-Ro/SSA o anti-La/SSB positivos, con afectación articular o parotidomegalia) en los que se plantee terapia biológica y que no respondan, no toleren o exista contraindicación a rituximab.	✓
Recomendación: El panel propone considerar la utilización de abatacept en pacientes seleccionados con síndrome de Sjögren primario (especialmente con manifestaciones articulares) en los que se plantee terapia biológica y que no respondan, no toleren o exista contraindicación a rituximab.	✓
Recomendación: Dada la ausencia de evidencia, no se recomienda la utilización de tocilizumab para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario.	✓

Abreviaturas: FAME, Fármacos modificadores de la enfermedad; GR: grado de recomendación (ver anexo 1).

3. Consideraciones previas

En la actualidad, el tratamiento del SSp depende principalmente de agentes sintomáticos para aliviar los síntomas de sequedad y del uso de glucocorticoides (GC), acompañados o no de inmunosupresores, en caso de afectación sistémica relevante (Anexo 2. Tabla 1). Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia de estos medicamentos es escasa.

3.1. OPCIONES TERAPÉUTICAS

La mayoría de los FAME tradicionales empleados en artritis reumatoide (AR) y en lupus eritematoso sistémico (LES) se han utilizado empíricamente en el SSp con resultados dispares¹⁰. Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la primera línea de tratamiento ante síntomas constitucionales y musculoesqueléticos. Los GC se emplean a dosis bajas en la artritis que no responde a AINE, en manifestaciones constitucionales y en la afectación cutánea, y a dosis medias-altas en la afectación extraglandular grave. Existe una escasa evidencia que apoye el uso de GC para el tratamiento de la disfunción glandular en el SSp¹¹.

La hidroxicloroquina (HCQ) se ha empleado satisfactoriamente para tratar los síntomas musculoesqueléticos y constitucionales, al igual que en lesiones cutáneas no vasculíticas. El uso de HCQ en el SSp se ha ensayado en varios estudios en los últimos años, con resultados contradictorios tanto a nivel glandular como extraglandular. En 2017 Wang y colaboradores realizaron una revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia de la HCQ en el SSp¹², encontrando superioridad frente a placebo en el tratamiento del dolor y en la reducción de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

El metotrexato (MTX) se ha utilizado en la poliartritis del SSp por similitud con la AR, aunque no existen datos de eficacia demostrada a dicho nivel ni a nivel glandular¹³. También en estudios abiertos, se han ensayado leflunomida y D-penicilamina^{14,15}. La azatioprina a dosis bajas diarias no ha mostrado eficacia a nivel de los síntomas, signos, serología o actividad de la enfermedad¹⁶. La ciclosporina-A consiguió una mejoría significativa en la sequedad oral subjetiva en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) antiguo, con un tamaño muestral pequeño (20 pacientes)¹⁷. El interferón alfa se ha ensayado en un ECA, alcanzando una mejoría significativa en el flujo salival no estimulado (FSNE) y en algunos síntomas de sequedad oral¹⁸. En 2007, un estudio abierto evaluó el uso de micofenolato mofetilo en 11 pacientes con SSp refractarios a otros

inmunosupresores. Se encontró mejoría en los síntomas de sequedad ocular y mejoría significativa en parámetros de laboratorio¹⁹.

El tratamiento con ciclofosfamida se emplea en los pacientes con afectación grave, como glomerulonefritis, polineuropatía motora, mielopatía, púrpura o vasculitis, a pesar de la ausencia de estudios controlados que analicen su efecto. En situaciones agudas y graves se considera también el uso de inmunoglobulinas intravenosas y de plasmaféresis.

No existe en la actualidad una terapia sistémica modificadora de curso evolutivo que haya demostrado ser eficaz en el tratamiento de las manifestaciones glandulares del SSp. El manejo se basa principalmente en aliviar los síntomas del paciente, con el uso de sustitutos lagrimales y salivales, agentes estimulantes de la lágrima y saliva como pilocarpina, y otras alternativas tópicas para la sequedad ocular como los GC oftálmicos, la ciclosporina-A oftálmica, el suero autólogo, el recién aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) lifitegrast tópico, o las técnicas que permiten reducir la pérdida de la lágrima, como la oclusión del punto lagrimal, entre otras alternativas quirúrgicas, y el trasplante de membrana amniótica^{20,21}. En el tratamiento de la boca seca, es fundamental optimizar los hábitos dietéticos del paciente, la higiene oral y evitar la aparición de caries con productos específicos. Existen otras alternativas, más complejas y costosas, como la estimulación vibro-táctil salival, cuya evidencia de eficacia actual es limitada²².

No existe una definición universalmente aceptada de SSp refractario. Se suele entender como tal aquel que no ha respondido adecuadamente al tratamiento convencional o que exige una dosificación crónica de GC inaceptablemente alta para mantener la remisión o el estado de baja actividad. Antes de decidir que un tratamiento no está siendo efectivo se debe descartar una pobre adherencia al tratamiento o la existencia de daño acumulado no susceptible de ser revertido mediante agentes antiinflamatorios o inmunosupresores. El panel de expertos propone una definición de SSp refractario por cada órgano o sistema que se detalla en la tabla 1 (Anexo 2).

3.2. EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

En el anexo 3 se resume los instrumentos de evaluación de los distintos dominios clínicos en pacientes con SSp, así como los criterios de clasificación de la enfermedad.

4. Factores predictivos de progresión a linfoma o mortalidad

En 2015, una revisión sistemática de la literatura con un total de 15.000 pacientes con SSp, identificó la linfadenopatía, la inflamación parotídea, la púrpura palpable, los niveles bajos de C4 y la crioglobulinemia como principales predictores de desarrollo de linfoma no Hodgking (LNH)/enfermedad linfoproliferativa. Además, se encontró que algunos estudios describen también los niveles bajos de C3, la linfopenia y la neutropenia como factores predictores. También se ha propuesto la detección de estructuras similares a centros germinales en la biopsia de glándula salival menor (BGSM), como un factor altamente predictivo de LNH²³. Un estudio reciente con 1.045 pacientes sugiere un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes con un *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) al diagnóstico ≥ 14 ²⁴.

5. Agentes biológicos

5.1. Agentes anti-TNF

En pacientes con síndrome de Sjögren primario, ¿cuál es la eficacia de los anti-TNF en el tratamiento de la sequedad ocular y oral, y las manifestaciones sistémicas, incluida la fatiga?

Recomendación. *No se recomienda el uso de fármacos anti-TNF alfa en el tratamiento del síndrome de Sjögren primario (Recomendación de grado B).*

El TNF alfa, junto con la interleucina-1 (IL-1) y los interferones (IFN) alfa y gamma, tienen un papel patogénico importante en las fases iniciales del SSp. En respuesta a un estímulo antigénico desconocido, las células del epitelio glandular expresan distintas quimioquinas que inducen la migración al tejido glandular de células de la respuesta inmune innata productoras de IL-1, TNF alfa e IFN²⁵. Esta respuesta inflamatoria permite la presentación de autoantígenos a los linfocitos Th0. En base a esta evidencia y a los excelentes resultados obtenidos en otras enfermedades reumáticas, se ha ensayado el tratamiento con antagonistas del TNF alfa en el SSp.

Hasta la fecha, se han publicado datos de dos ensayos controlados en el SSsp, uno con etanercept y uno con infliximab, además de otros estudios prospectivos no aleatorizados con estos fármacos.

Resultados con etanercept (ETN).

Sankar et al²⁶ evaluaron la seguridad y eficacia de etanercept (ENT) a dosis de 25 mg dos veces por semana en un ECA, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron 28 pacientes con SSsp clasificados según los criterios EA del 2002, con síntomas de sequedad y evidencia de actividad de la enfermedad (VSG elevada o hipergammaglobulinemia). En dos grupos de catorce pacientes, once tenían un SSsp y tres un SS asociado a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, principalmente AR.

La duración del estudio fue de 12 semanas y el desenlace principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaba una mejoría $\geq 20\%$ en 2 de los 3 dominios evaluados: 1) sequedad oral medida mediante una EVA o por flujo salival estimulado; 2) sequedad ocular medida mediante EVA, test de Schirmer o puntuación de van Bijsterveld; y 3) actividad biológica, reflejada en una reducción de los niveles de inmunoglobulinas o un descenso de la VSG.

Tres pacientes tratados con ETN y uno que recibió placebo no completaron el estudio. Al final de las 12 semanas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la variable principal de eficacia, ni tampoco en la sequedad ocular ni oral. En las pruebas de laboratorio, se detectó una disminución significativa de los reactantes de fase aguda en el grupo tratado con ETN, pero no en los niveles de inmunoglobulinas. Tampoco se observaron diferencias en otras variables secundarias de eficacia (*Nivel de evidencia 1-*).

Estos resultados son consistentes con los de otro estudio prospectivo no aleatorizado realizado por Zandbelt et al.²⁷ en 25 pacientes, que tampoco demostró mejoría histológica en la biopsia de glándula salival menor tras 12 semanas de tratamiento con ETN.

Resultados con infliximab (IFX).

Mariette et al.²⁸ evaluaron la seguridad y eficacia de infliximab (IFX) en un ECA multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en el ensayo *Trial of Remicade In Primary Sjögren's Syndrome* (estudio TRIPSS). Se incluyeron 103 pacientes con SSsp clasificados según criterios EA europeo-americanos del 2002 y enfermedad activa, aleatorizados a recibir infusiones de infliximab (5 mg/kg) o placebo en las semanas 0, 2 y 6, con un seguimiento hasta las 22 semanas. La actividad de la enfermedad se evaluó fundamentalmente en tres dominios: dolor, fatiga y sequedad, medidos mediante una EVA. La EVA de sequedad integraba la valoración autorreferida por el paciente de la sequedad oral, ocular, cutánea, vaginal y bronquial. Se definió

enfermedad activa cuando la puntuación era >50 mm en 2 de los 3 dominios. El desenlace principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzó una mejoría $\geq 30\%$ en 2 de los 3 dominios evaluados en la semana 22. Como variables secundarias se incluyeron el número de articulaciones dolorosas y tumefactas, el flujo salival no estimulado, el *focus score* de la biopsia de glándula salival labial, el test de Schirmer, la calidad de vida medida mediante el cuestionario SF-36 y los valores de reactantes de fase aguda.

Al final del período de seguimiento, no se observaron diferencias significativas entre grupos en la variable principal de eficacia, ni tampoco en los dominios de dolor, fatiga y sequedad analizados individualmente, y en ninguna de las variables de eficacia secundarias (*Nivel de evidencia 1+*).

Los resultados de este ECA cuestionaron los datos de dos estudios publicados previamente por Steinfeld et al.^{29,30} que sugerían un efecto beneficioso en la función glandular, el dolor y la fatiga tras tratamiento con IFX. Once años después, los autores se retractaron de las conclusiones de sus estudios, reconociendo importantes deficiencias metodológicas que invalidaban sus resultados³¹.

Los resultados de los distintos estudios válidos identificados son consistentes y demuestran la ineficacia de los fármacos anti-TNF evaluados (ETN e IFX) en el SSp. Por tanto, el panel de expertos coincide en no recomendar el uso de anti-TNF ya que los datos de eficacia de los ECA no han demostrado beneficio clínico significativo. El panel de expertos asume que todos los agentes anti-TNF disponibles en el mercado tienen una eficacia similar en el SSp por su efecto de clase y prefiere hacer una recomendación de grado B con independencia de la calidad de los estudios, teniendo en cuenta que éstos se realizaron en pacientes con enfermedad muy evolucionada.

5.2. Rituximab

En pacientes con síndrome de Sjögren primario, ¿cuál es la eficacia del rituximab en el tratamiento de la sequedad ocular y oral, y las manifestaciones sistémicas, incluida la fatiga?

Recomendación. *Se recomienda el uso de rituximab en pacientes con síndrome de Sjögren primario y manifestaciones extraglandulares o parotidomegalia, clínicamente relevantes, que no hayan respondido a terapia con FAME o inmunosupresores químicos (Recomendación de grado D).*

Recomendación. *Podría considerarse el uso de rituximab en pacientes seleccionados con sequedad ocular u oral clínicamente relevante, refractarios a terapia convencional, especialmente en aquellos con enfermedad de corta evolución y reserva glandular (Recomendación de grado V).*

Los linfocitos B son fundamentales en la patogénesis del SSp. La hiperactividad de los linfocitos B es la consecuencia de la acción coordinada e integrada de receptores de linfocitos B, señales CD40 y señales TLR (*toll-like receptors*) en presencia de citoquinas apropiadas. Los linfocitos B se detectan en ciertas regiones en las estructuras linfoides ectópicas, al igual que las células dendríticas y linfocitos T, probablemente debido al aumento de expresión de quimioquinas ectópicas, como CXCL13, por las células epiteliales de la glándula salival. La evidencia científica respalda el papel de los linfocitos B en el desarrollo, mantenimiento y progresión de la enfermedad y los estudios abiertos sugieren los beneficios de la depleción de linfocitos B en los pacientes con SSp^{32,33}. La hiperactividad del linfocito B, el infiltrado linfocitario de la glándula salival y el desarrollo de folículos de linfocitos B que contienen estructuras tipo centro germinal, representan las características fundamentales de la enfermedad. Parece razonable, por lo tanto, investigar las vías disponibles que convierten al linfocito B en una diana con fines terapéuticos. El rituximab (RTX), es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 aprobado para su uso en diversas enfermedades inmunomediadas, como la AR, la poliangeítis microscópica y la granulomatosis con poliangeítis. El RTX provoca la depleción de los linfocitos B.

La mayor parte de la evidencia científica encontrada sobre la eficacia de RTX en el SSp proviene de estudios heterogéneos en cuanto a calidad, predominando los de nivel bajo y que incluyen

además pocos pacientes. Se han identificado dos metaanálisis, 4 ECA, un ensayo abierto, tres estudios observacionales y un subanálisis de uno de los ECA.

El primer metaanálisis, que evalúa la eficacia y seguridad de RTX a las 24 semanas, incluye 4 ensayos clínicos controlados, con 276 pacientes (145 tratados con RTX y 131 con placebo) con SSp que cumplen criterios EA del 2002³⁴. Su objetivo fue valorar la eficacia y seguridad de RTX en la afectación glandular salival, afectación glandular lagrimal y la fatiga en pacientes con SSp. En los estudios incluidos, de calidad de evidencia baja-moderada, el tratamiento con RTX obtiene una mejoría en el flujo salival. Sin embargo, no se observaron diferencias a las 24 semanas en parámetros como el test de Schirmer, la sequedad oral medida por EVA, la fatiga (cambios en EVA del 30%), la calidad de vida (componente mental del SF-36), la actividad de la enfermedad (medida por ESSDAI) o efectos adversos graves (*Nivel de evidencia 1+*).

Uno de los ECA incluido en el metaanálisis, evaluó la eficacia de RTX sobre la fatiga en 17 pacientes³⁵. Su objetivo primario fue alcanzar una mejoría del 20% en la EVA de fatiga tras 6 meses del tratamiento. Los pacientes incluidos debían presentar una puntuación >50 en la escala de fatiga (EVA 0-100) y ser positivos para anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB. Recibieron 2 infusiones de 1 g de RTX, en los días 1 y 15, y previamente 100 mg de metilprednisolona. Doce pacientes se trataron además con GC a dosis altas, en pauta de descenso, desde 60 mg a 30 mg en los 14 días siguientes a la infusión. A los 6 meses del tratamiento, se encontró mejoría significativa respecto a la basal en la EVA de fatiga en el grupo RTX ($p < 0,001$), frente a placebo ($p = 0,147$). La valoración global de la enfermedad por EVA también mejoró de forma significativa en el grupo con RTX ($p = 0,021$), respecto al placebo ($p = 0,96$). Además, hubo diferencias significativas en el grupo RTX en el índice *Profile of Fatigue and Discomfort* (PROFAD) ($p = 0,026$). También a los 6 meses, se encontró diferencias significativas en la puntuación funcional social del SF-36 ($p = 0,01$), en la disminución del FR y en la disminución media de las inmunoglobulinas en el grupo RTX. En cambio, no hubo diferencias significativas en las manifestaciones glandulares, en el test de Schirmer o en el FSNE (*Nivel de evidencia 1-*).

Otro de los ECA incluido en el metaanálisis, el estudio *Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome* (TEARS), evaluó la eficacia y seguridad de RTX en 120 pacientes con enfermedad activa definida por una media de ≥ 50 mm en al menos 2 de las 4 EVA (valoración global de la enfermedad, dolor, fatiga y sequedad) e inicio "reciente" de la enfermedad (<10 años), biológicamente activos (presencia de autoanticuerpos - anti-Ro/SSA o FR - o marcadores

de activación del linfocito B (crioglobulinemia, hipergammaglobulinemia, β 2 microglobulinemia elevada o hipocomplementemia) o SSp con afectación sistémica (al menos una manifestación extraglandular, incluyendo inflamación de la glándula parótida)³⁶. Se administró 1 g de RTX en dos ocasiones separadas 15 días. El objetivo primario fue la mejoría de al menos 30 mm en 2 de las 4 escalas EVA a la semana 24. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos a las 24 semanas en la variable principal. No obstante, la proporción de pacientes con una mejoría ≥ 30 mm en al menos 2 de las 4 EVA fue mayor en el grupo rituximab en la semana 6 ($p=0,036$). Asimismo, una mejoría ≥ 30 mm en la EVA de fatiga fue más frecuente en el grupo de rituximab en la semana 6 ($p=0,001$) y en la semana 16 ($p=0,012$); al igual que la mejoría en la fatiga respecto a la basal en la semana 24. Además, se observó mayor disminución en los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA) y β 2microglobulina en el grupo con RTX, y hubo una mayor frecuencia de reacciones infusionales. La tasa de infección y de infección grave fue similar entre los dos grupos (*Nivel de evidencia 1+*).

El siguiente ECA incluido en el metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad de RTX en 30 pacientes (RTX n:20; placebo n:10) que debían presentar un flujo salival estimulado $>0,15$ ml/min y positividad para anticuerpos (FR ≥ 10 IU/ml y antiRo/SSA y/o antiLa/SSB) y tener realizada en los 12 meses previos una biopsia de glándula salival menor con características típicas de SSp³⁷. Los pacientes del grupo de RTX recibían dos dosis de 1 gramo separadas 2 semanas y, previamente, 100 mg iv de metilprednisolona; además, durante los 5 días posteriores a la infusión, recibían prednisona oral en pauta descendente, de 60 mg a 15 mg diarios. El objetivo primario fue evaluar el cambio en el flujo salival global estimulado (parótida y submandibular/sublingual) a las 48 semanas. El grupo de RTX obtuvo diferencias significativas en: a) el flujo salival global estimulado hasta la semana 12 ($p=0,038$); b) la afectación ocular con la tinción verde lisamina, a la semana 24 y en la EVA de sequedad ocular en la semana 24, 36 y 48, (pero no hubo diferencias en el resultado del test de Schirmer o del tiempo de ruptura de la lágrima); c) variables subjetivas, como el índice de fatiga *Multidimensional fatigue inventory score* (MFI), mostrando disminución en el índice de actividad desde la basal a la semana 36 ($p=0,023$) y en el dominio de motivación desde la basal a la semana 12 ($p=0,039$), el SF-36 con mejoría significativa en el dominio vitalidad desde la basal a la semana 36 ($p=0,013$), y el EVA de sequedad oral (el grupo RTX refirió mejoría en la boca seca en la semana 24, 36 y 48); d) disminución de los niveles de FR entre la semana 5 y la 36, y en el número absoluto de linfocitos B a las 5, 12, 24, 36 y 48 semanas. Respecto a la seguridad, un paciente tratado con RTX presentó un cuadro compatible

con enfermedad del suero. La tasa de infección por 100 pacientes/año, fue de 76 y 65 en el grupo placebo y RTX, respectivamente (*Nivel de evidencia 1+*).

Un estudio prospectivo en dos centros comparó la eficacia y seguridad de RTX frente a FAME sintéticos en 41 pacientes (RTX n:19 y placebo n:22) con SSp precoz (definido como máximo 2 años de evolución) durante 120 semanas³⁸. Los pacientes debían cumplir los criterios EA para SSp, incluido el criterio histopatológico, además de presentar enfermedad activa, definida como >50 mm para 2 de 4 EVA (actividad global de la enfermedad -incluyendo manifestaciones extraglandulares-, dolor, síntomas de sequedad y fatiga), y un ESSDAI ≥ 6 . Uno de los centros incluyó pacientes en tratamiento con RTX y el otro con FAME (HCQ, MTX o ciclosporina). Los pacientes del grupo RTX recibían dos dosis de 1 gramo, separadas quince días cada 24 semanas (6 ciclos en total). El objetivo primario fue evaluar la variación en el ESSDAI y la seguridad de la infusión de RTX. Los objetivos secundarios incluían la respuesta subjetiva de ambos tratamientos en la fatiga, secreción salival y ocular y el efecto de RTX en la biopsia salival al finalizar el estudio. El grupo de RTX se comportó mejor que el grupo FAME y alcanzó un descenso significativo del ESSDAI y una mejoría significativa de los datos subjetivos medidos por EVA (actividad global de la enfermedad, dolor y valoración global del médico). La EVA de sequedad y de fatiga en el grupo con RTX mejoró progresivamente desde la basal a la semana 120; sin embargo, en el grupo con FAME solo se observó una mejoría ligera hasta la semana 12. Asimismo, se evidenció una mejoría significativa del test de Schirmer y del FSNE en la semana 12 y una reducción significativa del infiltrado linfocítico glandular (*focus score*) y de los centros germinales en la biopsia labial al final del tratamiento. También se observó disminución del porcentaje de células CXCR4+ y CXCR5+ comparado con basal. No se detectaron diferencias en los niveles de inmunoglobulinas, ANA, FR, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB. Ninguno de los pacientes tratados con RTX presentó reacción infusional o tuvo que interrumpir el tratamiento por efectos secundarios (*Nivel de evidencia 1-*).

Un ensayo abierto no controlado evaluó la eficacia y seguridad de RTX en 8 pacientes con SSp precoz (evolución de menos de 4 años) e hiperactividad del linfocito B (IgG>15 g/l) y presencia de anticuerpos (FR, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB) y en 7 pacientes con linfoma tipo MALT y SSp³⁹. Los pacientes recibieron 4 infusiones semanales de 375 mg/m². Se evaluó la respuesta a las 5 y 12 semanas post-infusión. Se detectaron diferencias significativas en: 1) el flujo salival estimulado a nivel submandibular/sublingual, en los pacientes con reserva salival; 2) a nivel ocular con la tinción con rosa de bengala y test de ruptura de la lágrima; y c) mejoría en

parámetros subjetivos: sequedad oral referida por el paciente, artralgia, función física, vitalidad, y en la mayoría de los dominios del MFI. De los 7 pacientes con MALT, se observó remisión completa en 3, estabilidad en 3 y progresión en 1. En el grupo con SSp precoz, se detectaron anticuerpos anti-RTX neutralizantes en el 50% y 2 pacientes presentaron reacción infusional *(Nivel de evidencia 3)*.

Un estudio retrospectivo incluyó a 16 pacientes diagnosticados de SSp según criterios EA de 2002, cinco de los cuales presentaban linfoma y 11 manifestaciones sistémicas, con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 9,5 años y de seguimiento de 14,5 meses⁴⁰. Hubo mejoría subjetiva a nivel de sequedad glandular pero no en el resultado del test de Schirmer o del FSNE. Tres pacientes con parotidomegalia mejoraron de la misma. En 4 de los 5 pacientes con linfoma se consiguió la remisión clínica y 9 de los 11 pacientes con manifestaciones sistémicas mejoraron. Se redujo de forma significativa la dosis de GC, el nivel de FR (con negativización en el 35%), la VSG, proteína C reactiva (PCR), gammablobulinas y β 2-microglobulina, negativizando las crioglobulinas *(Nivel de evidencia 3)*.

Otro estudio retrospectivo no controlado evaluó la eficacia del RTX en pacientes con SSp y afectación del sistema nervioso periférico (SNP) en 17 pacientes, de los que 9 tenían crioglobulinemia y/o vasculitis (grupo 1) y 7 pacientes no (grupo 2), con un tiempo medio de seguimiento de 33 meses⁴¹. El 88% recibían GC y el 29% otros inmunosupresores de forma concomitante. Los pacientes del grupo 1, tenían de forma significativa mayor ESSDAI, afectación cutánea e hipocomplementemia. A los 3 y 6 meses de tratamiento, se observó mejoría neurológica significativa en el 90% de los pacientes del grupo 1 y solo mejoró el 30% de pacientes del grupo 2. La mejoría fue significativamente mayor en la mononeuritis múltiple y en la neuropatía sensitivo-motora. EL ESSDAI se redujo significativamente en el grupo 1 y no mejoró en el grupo 2. Un paciente presentó una reacción infusional en la segunda administración, otro paciente una infección cutánea grave y un paciente con hipogammaglobulinemia, tratado con micofenolato mofetil, presentó infección por citomegalovirus dieciocho meses después de recibir RTX *(Nivel de evidencia 3)*.

Un último estudio retrospectivo evaluó la eficacia de RTX en 78 pacientes con SSp procedentes de un registro francés, con una media de evolución de la enfermedad de 11,9 años y 34,9 meses de seguimiento⁴². La indicación de tratamiento fue afectación sistémica (articular, neurológica, pulmonar, vasculitis, renal, muscular, pancreática o hematológica) en 74 pacientes y e

inflamación glandular en 4. Diecisiete pacientes recibían un tratamiento inmunosupresor concomitante. Tras el primer ciclo de tratamiento, se observó mejoría, según el criterio del médico, en el 60% de los casos. El descenso de la mediana de ESSDAI fue significativo ($p < 0,001$), desde 11 a 7,5. En el 53% se realizó retratamiento con RTX, con una media de 2,3 retratamientos, a los 11 meses de media desde el primer ciclo. Cuatro pacientes presentaron una reacción infusional, un paciente manifestó enfermedad del suero y tres pacientes sufrieron una infección grave (tasa de infección grave: 1,3/100 pacientes/año) (*Nivel de evidencia 3*).

En un segundo metaanálisis, Letaief et al.⁴³, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento biológico en SSp y realizaron un meta-análisis de cuatro de los estudios ya comentados anteriormente^{35-37,44}. Se incluyeron 300 pacientes. No se observaron diferencias significativas a las 24 semanas entre ambos grupos en la evaluación, mediante EVA de la fatiga y sequedad oral, así como el flujo salival y el test de Schirmer. Sin embargo, los autores señalan que, antes de realizar el metaanálisis, reconvirtieron todas las escalas del flujo salival para que fueran homogéneas y se analizó a las 24 y 48 semanas. Estos hechos podrían explicar las diferencias en el flujo salival con el primer metaanálisis³⁴. Se consideró el RTX relativamente seguro frente a placebo⁴³.

El estudio *The Trial of Anti B cell Therapy in Patients with Primary Sjogren's Syndrome* (TRACTISS), publicado por Bowman en 2017⁴⁴, evaluó la eficacia de RTX en mejorar fatiga y sequedad oral en 133 pacientes con SSp (RTX: 67 pacientes; placebo: 66 pacientes), tras dos ciclos de tratamiento (semanas 0, 2, 24, 26). Se incluyeron pacientes con positividad para anti-Ro/SSA y que presentaban FSNE > 0 y en una escala de Likert > 5 cm en síntomas de fatiga y empeoramiento de sequedad oral. No hubo diferencias significativas en las medidas de desenlace primarias: alcanzar una mejoría del 30% en fatiga o sequedad oral entre grupos. Tampoco hubo diferencias significativas entre grupos en otras EVA (sequedad global, sequedad ocular, dolor, valoración global de la enfermedad), ni en el índice EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) ni en el índice ESSDAI, ni en el SF-36 ni en el PROFAD-SSI. Se observó una diferencia entre grupos en el FSNE: en los pacientes del grupo placebo se observó un deterioro a lo largo del tiempo, mientras que en el grupo RTX se mantuvo constante. Aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,066$) en la semana 24, sí la alcanzó en la semana 36 y 48 ($p = 0,0103$ y $p = 0,0015$, respectivamente). No se encontraron diferencias en el flujo salival estimulado o en el flujo lagrimal. Hubo 10 efectos adversos graves en 9 pacientes de cada grupo (*Nivel de evidencia 2+*).

Fisher et al.⁴⁵ realizaron un subanálisis del estudio TRACTISS, publicado en 2018, donde evaluaron a 52 pacientes a los que se les realizaba ecografía de glándula salival (EGS) en las semanas basal, 16 y 48. Fueron aleatorizados a RTX (n=26) o placebo (n=26) y recibieron una infusión en la semana 0, 2, 24 y 26. Se encontró mejoría significativa en la EGS tras RTX comparado con placebo, con una OR en el grupo RTX de 6,8 en la semana 16 y de 10,3 en la semana 48.

Bajo el patrocinio de la *Sjögren's Syndrome Foundation*, se ha publicado recientemente una guía de práctica clínica para el tratamiento del SSp⁴². En el apartado de RTX, se recomienda la posibilidad de su uso en la xeroftalmia y en la xerostomía, en pacientes en los que se haya demostrado reserva glandular salival, con un grado de acuerdo débil, y en los pacientes en los que hayan fracasado los tratamientos convencionales. Sin embargo, recomiendan el uso de RTX, con grado de acuerdo moderado, en caso de presencia de manifestaciones sistémicas: vasculitis, crioglobulinemia, parotidomegalia, artritis, enfermedad pulmonar o neuropatía periférica, especialmente multineuritis.

El grupo elaborador ha tenido presente que los dos metaanálisis, con estudios de baja calidad identificados y escaso número de pacientes, indican que RTX frente a placebo no mejora de forma significativa a las 24 semanas la sequedad ocular, la fatiga o la actividad de la enfermedad en pacientes con SSp. Sin embargo, el metaanálisis de Souza et al.³⁴ sugiere que puede incrementar el flujo salival a las 24 semanas en pacientes con reserva glandular. A pesar de ello, se debe tener en cuenta que ninguno de los metaanálisis incluye el estudio de Carubi et al.³⁸, comentado previamente, en el que RTX produce mejoría significativa en ESSDAI (desde la segunda infusión), test Schirmer, flujo salival y fatiga, y además demuestra mejoría objetiva en la biopsia labial, con reducción de *focus score* y de centros germinales.

El grupo elaborador considera que los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario.

5.3. Belimumab

En pacientes con síndrome de Sjögren primario, ¿cuál es la eficacia del belimumab en el tratamiento de la sequedad ocular y oral y las manifestaciones sistémicas, incluida la fatiga?

Recomendación. *El panel propone considerar la utilización de belimumab en pacientes seleccionados con síndrome de Sjögren primario (especialmente en pacientes con anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, con afección articular o parotidomegalia) en los que se plantee terapia biológica y que no respondan, no toleren o exista contraindicación a rituximab (Recomendación de grado v).*

Dos de las citoquinas más importantes relacionadas con la supervivencia y la activación de los linfocitos B son el factor activador de los linfocitos B (BAFF) y un ligando inductor de la proliferación (APRIL), ambas pertenecientes a la familia TNF. BAFF, también denominado estimulador de linfocitos B (BlyS), está involucrado en la supervivencia del linfocito B y en la respuesta inmune humoral, jugando un papel crítico en la homeostasis del linfocito B. BAFF juega un papel clave en la sobreestimulación del linfocito B, característica fundamental del SSp. Consistentemente se demuestra un aumento de esta citoquina en sangre periférica y en la glándula salival de pacientes con SSp, que además se correlaciona con títulos de autoanticuerpos⁴⁶. Altos niveles de BAFF se han asociado también a las complicaciones linfoproliferativas del SSp⁴⁷ y podrían estar implicados en la resistencia a las terapias anti-linfocito B⁴⁸. El belimumab (BLM) es un anticuerpo monoclonal anti-BAFF que ha demostrado eficacia en el LES, donde existe experiencia clínica en su uso^{49, 50}. Por tanto, existe una base racional para estudiar fármacos anti-BAFF, como el BLM, en el SSp.

La evidencia científica identificada para responder esta pregunta clínica es muy limitada. Los tres artículos encontrados corresponden al diseño de un estudio experimental que no tienen grupo control ni aleatorización y muestran datos del mismo estudio⁴⁶ evaluando diferentes variables en distintos puntos de seguimiento: a la semana 28, a la semana 52 y tras suspender el tratamiento.

El estudio BELISS evaluó la eficacia y seguridad de BLM en 30 pacientes con SSp (criterios EA de 2002), con anti-Ro/SSA o anti-La/SSB y al menos 1 de las tres siguientes: a) afectación sistémica o inflamación glandular salival, b) una enfermedad precoz (<5 años de evolución), o c) con

biomarcadores de activación del linfocito B⁵¹. Se administró BLM a una dosis de 10 mg/k, en pauta estándar para LES, hasta la semana 24 y se evaluó la respuesta a la semana 28. El objetivo primario se alcanzó en el 60% de los pacientes, con una mejoría significativa en la media del ESSDAI (de 8,8 a 6,3; $p=0,0015$), en el ESSPRI (de 6,4 a 5,6; $p=0,0174$) y en la EVA de sequedad (de 7,8 a 6,2; $p=0,0021$). La EVA de la actividad sistémica medida por el médico mejoró en un 43%. Las medidas objetivas de función glandular (Schirmer y flujo salival) no cambiaron. Diez de trece pacientes (77%) con inflamación parotídea mejoraron. También se constató una mejoría significativa en los biomarcadores de linfocito B en el 73% de los pacientes. La tolerancia al fármaco fue buena.

En un estudio de extensión, el seguimiento de estos pacientes a la semana 52 mostró supervivencia del tratamiento en 19 de los 30 pacientes, con tendencia a ulterior mejoría de ESSDAI y ESSPRI⁵². Se observó un cambio significativo en la media de la EVA que valora la actividad percibida por el médico. Es de resaltar la respuesta obtenida en los cuatro pacientes no respondedores a la semana 28. En tres de ellos, se alcanzó el objetivo primario a la semana 52. En algunos dominios, como el glandular, articular y linfadenopatía, la mejoría resultó más notoria. No se detectaron problemas relevantes de seguridad.

También es interesante destacar que la suspensión del tratamiento con BLM, en un estudio de retirada posterior llevado a cabo con los pacientes respondedores del estudio BELISS, condujo a un empeoramiento del ESSDAI, aumento del BAFF y de marcadores séricos (FR, IgM) en los 12 meses tras la finalización del tratamiento⁵³. Se observaron 2 casos de linfoma de linfocito B dos años después de finalizar el ensayo.

Se ha identificado también un estudio, no incluido en el cuerpo de la evidencia porque no responde específicamente a la pregunta, que es un análisis mecanicista del estudio BELISS y que sugiere que en los pacientes respondedores a BLM predomina el eje interferón tipo I-BAFF-linfocito B frente a los no respondedores, donde el eje interferón II-linfocitos NK sería el predominante⁵⁴.

El grupo elaborador ha tenido en cuenta las limitaciones metodológicas de los estudios del BELISS (sin grupo control, ni aleatorización y con pequeño tamaño muestral); sin embargo, siendo necesarios ensayos controlados aleatorizados, el empeoramiento tras la suspensión del BLM sugiere fuertemente que este agente biológico es eficaz en el SSP, siendo poco probable que la mejoría obtenida en el estudio BELISS sea atribuible al curso natural de la enfermedad.

Aunque BELISS incluyó algunos pacientes con manifestaciones extraglandulares, su bajo número y heterogeneidad no permite extraer conclusiones relevantes. No existen, por tanto, datos disponibles sobre la eficacia de BLM en las manifestaciones extraglandulares del SSP. Tampoco se dispone de datos sobre su posible utilidad como agente ahorrador de GC.

Los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que el belimumab es de uso habitual en las unidades y servicios de Reumatología, en pacientes con LES.

5.4. Abatacept / Tocilizumab

En pacientes con síndrome de Sjögren primario, ¿cuál es la eficacia de abatacept y tocilizumab en el tratamiento de la sequedad ocular y oral y las manifestaciones sistémicas, incluida la fatiga?

Recomendación. *El panel propone considerar la utilización de abatacept en pacientes seleccionados con síndrome de Sjögren primario (especialmente con manifestaciones articulares) en los que se plantee terapia biológica y que no respondan, no toleren o exista contraindicación a rituximab (Recomendación de grado V).*

Recomendación. *Dada la ausencia de evidencia, no se recomienda la utilización de tocilizumab para el tratamiento del SSP (Recomendación de grado V).*

Las principales características patogénicas del SSp son la hiperestimulación de los linfocitos B y la infiltración glandular exocrina por linfocitos T. Por este motivo también se han ensayado en esta enfermedad las terapias biológicas dirigidas contra el linfocito T, como el abatacept.

Otra diana potencial en el SSp es la interleucina 6 (IL-6). IL-6 es una potente citoquina proinflamatoria que participa en la respuesta mediada por linfocitos B y T. Se han demostrado niveles elevados de IL-6 en suero, lágrima y saliva de pacientes con SSp, así como también expresión de IL-6 en glándulas salivales y epitelio corneal de estos enfermos⁵⁵⁻⁶², por lo que existe una base racional para ensayar el tratamiento con tocilizumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el receptor de la IL-6, en el SSp.

Abatacept

El abatacept es una proteína de fusión que deprime la activación del linfocito T. La eficacia del abatacept en el SSp se ha evaluado hasta el momento en 2 estudios experimentales de prueba de concepto, con un tamaño muestral pequeño y sin grupo control.

El estudio independiente, prospectivo y abierto *Study to Assess the efficacy and Safety of Abatacept in patients with Primary Sjögren's síndrome* (ASAP) evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con abatacept (10 mg/kg IV semana 0, 2, 4 y luego cada 28 días) durante 24 semanas⁶³. Tras estos 6 meses de tratamiento, hay un período de seguimiento de otras 24 semanas, con una duración total del estudio de 48 semanas. Se incluyeron 15 pacientes con SSp según los criterios EAuna de 2002, sin tratamiento previo con FAME (excepto HCQ) u otros fármacos biológicos. Los pacientes debían tener una duración de la enfermedad ≤ 5 años y un flujo salival estimulado $\geq 0,10$ mL/min. La puntuación media del ESSDAI fue de 11 (rango 8-14) y el ESSPRI de 7,5 (rango 6-8). El tratamiento con GC y la HCQ se suspendió como mínimo 1 mes antes del inicio del estudio.

Al final del período de tratamiento se observó una disminución estadísticamente significativa en las puntuaciones del ESSDAI, del ESSPRI y de la EVA de la actividad de la enfermedad valorada por el médico. En el ESSDAI, la mayor mejoría se produjo en los dominios articular, biológico, glandular y constitucional. En el ESSPRI, se observó una mejoría significativa en el dolor y la fatiga, pero no en la sequedad. También se documentó una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud (subescala del SF-36) y una disminución de los títulos del FR, de los anticuerpos anti-Ro52/60 y de los niveles de inmunoglobulina G. En cambio, no se observó diferencias estadísticas en la EVA de la actividad de la enfermedad por el paciente ni tampoco en la función lagrimal (evaluada mediante el test de Schirmer y el tiempo de ruptura de la película lagrimal), o en la función salival (cuantificada mediante el flujo salival estimulado y el FSNE).

Tras suspender el tratamiento, en la semana 48 las puntuaciones del ESSDAI, del ESSPRI y de la EVA de la actividad de la enfermedad por el médico habían empeorado hasta alcanzar valores similares a los basales. Además, volvieron a aumentar los títulos del FR y de autoanticuerpos, y se observó una discreta disminución del flujo salival estimulado ($p=0,018$).

No se observaron efectos adversos graves y el perfil de seguridad fue similar al descrito en pacientes con AR (*Nivel de evidencia 3*).

Un segundo estudio⁶⁴, también independiente, incluyó 11 pacientes con SSp según los criterios europeo-americanos de 2002. Todos los enfermos tenían una BGSM realizada, no habían recibido ningún tratamiento previo con FAME u otros fármacos biológicos y se les habían suspendido los GC seis meses antes. La duración del tratamiento con abatacept fue también de 24 semanas, con la misma posología que en el estudio anterior. En este caso, la evaluación de la respuesta al fármaco se centró únicamente en la afectación de las glándulas salivales.

Al final de las 24 semanas de tratamiento, se demostró una mejoría histológica (disminución de la inflamación glandular en la biopsia repetida de glándula salival menor, con una reducción del número total de focos linfocíticos y de centros germinales, así como también del número de linfocitos T reguladores FoxP3+) y un aumento significativo del FSNE, aunque sólo cuando éste se evaluó ajustado por el tiempo de evolución de la enfermedad (aumentó más cuanto menor era la duración del SSp).

A nivel serológico también se observó una disminución de los niveles totales de inmunoglobulinas, cambios en las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica (disminución de la población de memoria efectora), y una reducción de las citoquinas relacionadas con linfocitos (IL-21 y CXCL13). Los efectos adversos documentados fueron escasos y leves (*Nivel de evidencia 3*).

Con posterioridad, estos mismos autores publicaron un subanálisis de este mismo estudio centrado en evaluar específicamente la eficacia de abatacept en la afectación articular⁶⁵. De los 15 pacientes con SSp incluidos, 13 tenían artritis, con un DAS28-VSG $\geq 3,2$ basal (media 4,5; rango intercuartílico 3,9-5,9). Al final de las 24 semanas de tratamiento, se observó una mejoría estadísticamente significativa de los valores del DAS28-VSG (media 2,4), con una respuesta media estandarizada de 1,31. La mejoría en el DAS28 se produjo a expensas fundamentalmente del número de articulaciones dolorosas y tumefactas, no evidenciándose disminución significativa de los valores de la VSG. Esta mejoría también se plasmó en el dominio articular del ESSDAI (10 pacientes sin actividad, 1 con actividad baja y 1 con actividad moderada en la semana 24). Como se ha señalado con anterioridad, tras suspender el abatacept, al final del período de seguimiento (semana 48) se observó un empeoramiento progresivo de la clínica articular, volviéndose a valores similares a los basales, tanto en el DAS28 como en el dominio articular del ESSDAI (*Nivel de evidencia 3*).

En conclusión, en base a los resultados de estos estudios preliminares, el tratamiento con abatacept durante 24 semanas no produce una mejoría significativa de la sequedad oral, ni de

la sequedad ocular autorreferida. Tampoco mejora de forma concluyente la función lagrimal, mientras que la función salival podría mejorar discretamente en casos con SSp no evolucionado, aunque los datos son contradictorios. También podría tener un efecto beneficioso en la preservación de la función salival, dado que se ha demostrado una mejoría histológica significativa tras el tratamiento, además de una mejoría de la actividad biológica y serológica. Sin embargo, sí que parece ser un tratamiento eficaz para mejorar la clínica articular, los síntomas constitucionales, la fatiga, la actividad de la enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes.

A la hora de valorar estos resultados, no se debe olvidar las limitaciones de estos estudios: estudios experimentales de prueba de concepto, con un tamaño muestral pequeño y sin grupo control, aparte de otras limitaciones metodológicas. A pesar de estas limitaciones, estos resultados preliminares han sido lo suficientemente prometedores como para poner en marcha dos ECA fase III que están actualmente en fase de reclutamiento^{66,67}.

Los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que el agente terapéutico evaluado es de uso común en las unidades y servicios de Reumatología.

Tocilizumab

No se han identificado estudios que hayan sido diseñados específicamente para responder a la pregunta clínica. Solamente se han encontrado dos estudios observacionales de informes de casos en pacientes con neumonitis refractaria o neuromielitis asociadas a SSp y que describen el uso con éxito de TCZ en afectación extraglandular. Justet et al.⁶⁸ describieron un caso de neumonía organizada refractaria con respuesta favorable a TCZ, a una dosis de 8mg/Kg, que, tras ocho meses, presentó una mejora relevante de ESSDAI, de las pruebas de función pulmonar y del TAC helicoidal de alta resolución. Asimismo, Komai et al.⁶⁹ describieron un caso aislado de neuromielitis en un paciente con SSp también con respuesta favorable a TCZ.

A la vista de estos resultados, el grupo elaborador considera que no hay evidencia para justificar el uso del Tocilizumab en SSp y ha decidido no formular una recomendación al respecto.

Conclusiones

Se presenta el primer documento oficial de la Sociedad Española de Reumatología con recomendaciones sobre el uso de terapia biológica en pacientes con SSp. Estas recomendaciones se han alcanzado mediante una metodología estricta y validada de revisiones sistemáticas de la literatura científica y técnicas de consenso entre el panel de expertos. Además, son recomendaciones directamente aplicables al sistema sanitario español, al estar los agentes biológicos recomendados disponibles en nuestro entorno asistencial.

La revisión sistemática de la literatura ha evidenciado la escasez de estudios controlados en el ámbito del SSp, por lo que las recomendaciones se basan, en gran medida, en la opinión de los expertos. El SSp es una enfermedad compleja que presenta diferentes afectaciones y diferentes grados de severidad en cada paciente individual, por lo que las decisiones terapéuticas en la práctica clínica habitual y el diseño de ensayos clínicos son especialmente complejos y difíciles de llevar a cabo.

Son dos los retos terapéuticos a los que se enfrenta el reumatólogo ante un paciente con SSp: preservar o reponer la función exocrina, particularmente la producción de lágrima y saliva, y controlar las manifestaciones extraglandulares de la enfermedad, suprimiendo la inflamación y recuperando la función y la calidad de vida del paciente. Aunque no existen datos concluyentes sobre el efecto de ningún agente biológico sobre la función exocrina, el panel de expertos deja abierta la posibilidad de usar RTX en pacientes seleccionados con sequedad ocular u oral clínicamente relevante, refractarios a terapia convencional, especialmente en aquellos con enfermedad de corta evolución y reserva glandular. Así mismo, el panel recomienda RTX como el primer agente biológico que se debería utilizar para el control de las manifestaciones extraglandulares o de la parotidomegalia clínicamente relevantes refractarias al tratamiento convencional.

La utilización de agentes anti-TNF alfa se desaconseja formalmente, al existir dos ensayos clínicos controlados, uno con infliximab y otro con etanercept, que no mostraron eficacia. Así mismo, la práctica ausencia de datos sobre el uso de tocilizumab condiciona que el panel de expertos no recomiende su uso.

Tanto en el caso del belimumab como del abatacept, la evidencia científica publicada es escasa y carecen de estudios controlados, por lo que deberían considerarse solamente en aquellos

casos en los que el RTX no haya sido efectivo o existan problemas de seguridad o contraindicaciones para su uso. Determinados perfiles de pacientes podrían sugerir el uso de uno u otro agente. Así, en los pacientes con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB positivos podría favorecerse el uso de belimumab mientras que en los pacientes en los que la indicación de uso del agente biológico fuera la poliartritis refractaria, el abatacept podría ser útil.

Es evidente la necesidad de más investigación clínica que oriente el uso de agentes biológicos en los pacientes con SSp. Estas recomendaciones derivan de los datos disponibles en la actualidad y deben ser consideradas como una ayuda a la toma de decisiones del clínico directamente implicado en el cuidado del paciente con SSp. Las recomendaciones no deberían ser consideradas como normas restrictivas de uso sino como sugerencias de actuación, ya que la decisión del médico experto en SSp compartida con el paciente siempre debería prevalecer sobre recomendaciones generales.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Agradecimientos

ANEXOS

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran concordancia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran concordancia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

Buena práctica clínica*

✓ Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

* En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Anexo 2. Tabla 1: Tratamiento convencional y criterios de refractariedad.

Situación Clínica	Tratamiento	Criterio de refractariedad
Artritis	Tratamiento escalonado según respuesta y gravedad -AINE -Glucocorticoides (dosis bajas-medias, 5-15 mg/día) -Antipalúdicos (Hidroxicloroquina) -Metotrexato -Leflunomida	Fallo a AINE, GC a dosis bajas, antipalúdicos y metotrexato (dosis de 20 mg/semana durante 3 meses)
Miositis	Tratamiento escalonado según respuesta y gravedad -Glucocorticoides (dosis altas, 0,5-1 mg/k/día) -Azatioprina -Metotrexato -Cicloporina-A o Tacrólimus -Micofenolato Mofetilo -Ciclofosfamida iv -Inmunoglobulinas iv	Fallo a GC más, al menos, un inmunosupresor
Neumopatía Intersticial	-Pulsos de metilprednisolona (1g/día x 3 días) en situaciones agudas graves -Glucocorticoides (dosis altas, 0,5-1 mg/k/día) -En función de la gravedad: · Ciclofosfamida iv o, · Azatioprina o, · Micofenolato Mofetilo	Fallo a GC más, al menos, un inmunosupresor
Vasculitis (afectación cutánea grave y extensa o sistémica)	-Pulsos de metilprednisolona (1g/día x 3 días) en situaciones agudas graves -Glucocorticoides (dosis altas, 0,5-1 mg/k/día) -En función de la gravedad: · Ciclofosfamida iv o, · Azatioprina o, · Micofenolato Mofetilo -Valorar plasmaféresis en casos seleccionados	Fallo a GC más, al menos, un inmunosupresor
Glomerulonefritis membrano-proliferativa o nefritis intersticial activa grave	-Pulsos de metilprednisolona (1g/día x 3 días) en situaciones agudas graves -Glucocorticoides (dosis altas, 0,5-1 mg/k/día) -En función de la gravedad: · Ciclofosfamida iv o, · Micofenolato Mofetilo	Fallo a GC más, al menos, un inmunosupresor
Neuropatía periférica sensitiva pura Ganglionopatía Radiculopatía sensitiva	-Inmunoglobulinas IV a altas dosis	Fallo a inmunoglobulinas IV a altas dosis

Polineuropatía periférica sensitivo-motora Mononeuritis múltiple	<ul style="list-style-type: none"> -Pulsos de metilprednisolona (1g/día x 3 días) -Glucocorticoides (dosis altas, 0,5-1 mg/k/día) -Ciclofosfamida iv o, -Micofenolato Mofetilo -Valorar plasmaféresis en casos seleccionados 	Fallo a GC más, al menos, un inmunosupresor
Mielitis	<ul style="list-style-type: none"> -Pulsos de metilprednisolona (1g/día x 3 días) -Glucocorticoides (dosis altas, 0,5-1 mg/k/día) -Ciclofosfamida iv -Valorar plasmaféresis en caso de necesidad 	Fallo a GC más, al menos, un inmunosupresor. Puede usarse terapia inicial combinada de dosis altas de GC más ciclofosfamida más rituximab.
Parotidomegalia	<ul style="list-style-type: none"> -AINE - Dosis medias-altas de GC 	Fallo a GC

Anexo 3.

Evaluación de la enfermedad

(Se preparará en formato de esquema)

Los criterios de inclusión más comúnmente utilizados en los ECA recientes que evalúan agentes biológicos en el SSp son los criterios de clasificación consenso EA de 2002 (7); algunos estudios exigen la presencia de alteraciones en la biopsia de glándula salival menor, presencia de AntiRo o AntiLa, o disminución del flujo salival. Una definición más precisa de los objetivos terapéuticos y el uso de medidas de resultado validadas ayudarían a identificar mejor los fármacos eficaces.

3.2.1. Evaluación de la afectación glandular

Las medidas de desenlace primarias en los primeros ECA con biológicos en SSp (anti-TNF y rituximab) se basan principalmente en los síntomas de sequedad, utilizando escalas analógicas visuales (EVA) para evaluar la sequedad, el dolor y la fatiga. En 2011 se desarrolló el índice ESSPRI (*EULAR Sjögren's Syndrome Patient reported index*) en una cohorte internacional multicéntrica con 230 pacientes⁷⁰, formado por 3 dominios: sequedad, dolor y fatiga; cada uno de ellos emplea una escala numérica del 0 al 10, por lo que la puntuación total es la media de la suma de las tres. Seror et al.⁷¹, en un estudio multicéntrico con 790 pacientes define criterios de inclusión en los ECA y las variables de resultado o desenlace primarias. Para abordar los resultados informados por los pacientes (*patient reported outcomes*; PRO), los autores identificaron un estado de síntomas aceptable para el paciente (PASS), como un ESSPRI <5, y sugieren incluir pacientes con un estado de síntomas insatisfactorios (ESSPRI ≥5) en los ECA; definieron una respuesta significativa al tratamiento como la mejoría en el ESSPRI de al menos un punto o de un 15% sobre el valor inicial.

Las medidas objetivas que evalúan el ojo seco son el test de Schirmer, la más empleada y además contemplada en los criterios de clasificación de SSp (patológico si ≤ 5 mm/5min)⁷, y las tinciones oculares como el rosa de bengala (patológico si ≥ 4 de acuerdo a la escala Van Bijsterveld) (7), fluoresceína y verde lisamina, estas dos últimas componentes del *Ocular Staining Score* (OSS), contemplado como un ítem más en los recientes criterios de clasificación de SSp de 2016 (8) y en los criterios SICCA de 2012⁸ (patológico si ≥ 5 en los criterios de 2016 y ≥ 3 en los criterios de 2012). Otra prueba que también se emplea para valorar la gravedad del ojo seco es el tiempo de rotura de la película lacrimal (*break-up time*; BUT), patológico si es <10 segundos⁷².

La sialometría es la prueba universalmente empleada para determinar el flujo salival no estimulado (FSNE) y estimulado (FSE). La medida normal del FSNE es de más de 0,25 ml/min y la medida normal del FSE es de más de 1,1 ml/min; sólo el primero se contempla en los criterios

de clasificación de SSp, siendo patológico si $\leq 1,5$ ml/15 minutos en los criterios de 2002 (7) y $\leq 0,1$ ml/minuto en los criterios de 2016⁸.

La biopsia de la glándula salival menor (BGSM) es ampliamente utilizada en el diagnóstico del SSp y juega un papel integral en los criterios de clasificación. La evidencia sugiere que tiene el potencial de estratificar a los pacientes y puede tener potencial como biomarcador en los ensayos clínicos. Se considera patológica la presencia de una sialoadenitis linfocítica focal con un *focus score* ≥ 1 ^{73, 74}.

3.2.2. Evaluación de la afectación sistémica

En 2009 se desarrolló el índice de actividad ESSDAI por consenso entre un grupo internacional de expertos de países europeos y norteamericanos⁷⁵ que incluye 12 dominios: glandular, constitucional, linfadenopatía, cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso central y periférico, hematológico y biológico. El rango de actividad varía entre 0 y 123⁷⁶. El índice ESSDAI es de uso estandarizado para el seguimiento y medición de la respuesta al tratamiento, tanto en clínica como en investigación. Seror et al.⁷¹, establece una actividad o ESSDAI bajo si la puntuación es menor de 5, moderada si se encuentra entre 5 y 13 y alta si la puntuación es igual o mayor de 14. Estos autores proponen incluir en los ECA a pacientes con enfermedad activa moderada, definida por un ESSDAI ≥ 5 y definen la respuesta al tratamiento como una mejoría del ESSDAI en al menos 3 puntos, o lo que también se denomina, mínima mejoría clínicamente significativa o importante (MCII). Se ha sugerido, que aquellos pacientes con un ESSDAI >13 , presentan mayor mortalidad y, por lo tanto, deberían quedar excluidos de los ECA por razones éticas.

La FDA recomienda que se utilicen los instrumentos PRO para evaluar la eficacia en ensayos clínicos ya que algunos efectos de una enfermedad o tratamiento solo pueden ser reconocidos por el paciente. Desde la perspectiva del paciente, el Perfil de Fatiga y Malestar (PROFAD) y el Índice de síntomas de sequedad (SSI), son otros dos instrumentos que se emplean en la valoración del SSp⁷⁷.

3.2.3. Evaluación de la calidad de vida

La mayoría de los estudios incluyen el cuestionario de salud SF-36 o su versión reducida (SF-12) para valorar la calidad de vida del paciente con SSp en todas sus dimensiones (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, rol emocional, función social y salud mental). Está compuesto de 36 preguntas que valoran tanto los estados positivos como negativos de la salud. A mayor puntuación, mejor estado de salud. Para cada dimensión, los ítems son codificados,

agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido de 0 (el peor estado de salud) a 100 (el mejor estado de salud)⁹.

Criterios clasificación de la enfermedad

(pendiente de elaboración)

Bibliografía

1. Brito-Zeron P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjogren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047.
2. Goules AV, Tzioufas AG. Primary Sjogren's syndrome: clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. *Immunol Res*. 2017;65(1):331-344.
3. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjogren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):419-434.
4. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(11):1983-1989.
5. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):210-219.
6. Fernandez Castro M, Andreu JL, Sanchez-Piedra C, Martinez Taboada V, Olive A, Rosas J, et al. Sjogren SER: National registry of the Spanish Society of Rheumatology of patients with primary Sjogren syndrome: Objectives and methodology. *Reumatol Clin*. 2016;12(4):184-189.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-558.
8. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9-16.
9. Zhang Q, Wang X, Chen H, Shen B. Sjogren's syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: evidence from Short Form 36 questionnaire and a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:905-911.
10. Fernandez Castro M, Silva L, Oton T, Andreu JL. [Etiologic treatment of sicca syndrome. What can the rheumatologist offer?]. *Reumatol Clin*. 2010;6 Suppl 2:1-5.
11. Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjogren's syndrome. *Intern Med*. 1999;38(12):938-943.
12. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):186.
13. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(5):555-558.
14. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(8):1026-1032.
15. ter Borg EJ, Haanen HC, Haas FJ, Bistervels JH, Huisman FW, Kerckhaert JA, et al. Treatment of primary Sjogren's syndrome with D-penicillamine: a pilot study. *Neth J Med*. 2002;60(10):402-406.
16. Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25(5):896-899.
17. Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjogren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(9):732-735.
18. Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum*. 2003;49(4):585-593.
19. Willeke P, Schluter B, Becker H, Schotte H, Domschke W, Gaubitz M. Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjogren syndrome: a pilot trial. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(6):R115.

20. Ciurtin C, Ostas A, Cojocaru VM, Walsh SB, Isenberg DA. Advances in the treatment of ocular dryness associated with Sjogrens syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):321-327.
21. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjogren disease. *Ocul Surf.* 2015;13(2):118-132.
22. Lopez-Pintor RM, Fernandez Castro M, Hernandez G. Oral involvement in patients with primary Sjogren's syndrome. Multidisciplinary care by dentists and rheumatologists. *Reumatol Clin.* 2015;11(6):387-394.
23. Nishishinya MB, Pereda CA, Munoz-Fernandez S, Pego-Reigosa JM, Rua-Figueroa I, Andreu JL, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjogren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2015;35(1):17-26.
24. Brito-Zeron P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suarez-Cuervo C, Casanovas A, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjogren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):348-355.
25. Kiripolsky J, McCabe LG, Kramer JM. Innate immunity in Sjogren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:4-13.
26. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2240-2245.
27. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *J Rheumatol.* 2004;31(1):96-101.
28. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjogren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1270-1276.
29. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2371-2375.
30. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjogren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum.* 2002;46(12):3301-3303.
31. Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, Kiss R, Appelboom T. Notice of retraction of two articles ("Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: a pilot study" and "Infliximab in patients with primary Sjogren's syndrome: one-year followup"). *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):814.
32. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobon GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux A. B cells in Sjogren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun.* 2012;39(3):161-167.
33. Nocturne G, Mariette X. Sjogren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015;168(3):317-327.
34. Souza FB, Porfirio GJ, Andriolo BN, Albuquerque JV, Trevisani VF. Rituximab Effectiveness and Safety for Treating Primary Sjogren's Syndrome (pSS): Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150749.
35. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1541-1544.
36. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puechal X, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-242.
37. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):960-968.
38. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjogren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R172.

39. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2740-2750.
40. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):351-357.
41. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, Larroche C, Leone J, Gombert B, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjogren's syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):84-87.
42. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1026-1031.
43. Letaief H, Lukas C, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J. Efficacy and safety of biological DMARDs modulating B cells in primary Sjogren's syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(1):15-22.
44. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440-1450.
45. Fisher BA, Everett CC, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjogren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):412-416.
46. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLYS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(2):168-171.
47. Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, Maset M, Pontarini E, Isola M, et al. BLYS upregulation in Sjogren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(2):276-281.
48. Quartuccio L, Fabris M, Moretti M, Barone F, Bombardieri M, Rupolo M, et al. Resistance to rituximab therapy and local BAFF overexpression in Sjogren's syndrome-related myoepithelial sialadenitis and low-grade parotid B-cell lymphoma. *Open Rheumatol J.* 2008;2:38-43.
49. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-3930.
50. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-731.
51. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):526-531.
52. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjogren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2249-2256.
53. Quartuccio L, Salvin S, Corazza L, Gandolfo S, Fabris M, De Vita S. Efficacy of belimumab and targeting of rheumatoid factor-positive B-cell expansion in Sjogren's syndrome: follow-up after the end of the phase II open-label BELISS study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):311-314.
54. Seror R, Nocturne G, Lazure T, Hendel-Chavez H, Desmoulins F, Belkhir R, et al. Low numbers of blood and salivary natural killer cells are associated with a better response to belimumab in primary Sjogren's syndrome: results of the BELISS study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:241.
55. Halse A, Tengner P, Wahren-Herlenius M, Haga H, Jonsson R. Increased frequency of cells secreting interleukin-6 and interleukin-10 in peripheral blood of patients with primary Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 1999;49(5):533-538.

56. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yossipov Y, Yaron M. Increased salivary interleukin-6 levels in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int.* 1999;18(4):125-127.
57. Tishler M, Yaron I, Geyer O, Shirazi I, Naftaliev E, Yaron M. Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology.* 1998;105(12):2327-2329.
58. Grisius MM, Bermudez DK, Fox PC. Salivary and serum interleukin 6 in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1089-1091.
59. Hulkkonen J, Pertovaara M, Antonen J, Pasternack A, Hurme M. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjogren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(6):656-661.
60. Szyszko EA, Brokstad KA, Oijordsbakken G, Jonsson MV, Jonsson R, Skarstein K. Salivary glands of primary Sjogren's syndrome patients express factors vital for plasma cell survival. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R2.
61. Sugaya S, Sakimoto T, Shoji J, Sawa M. Regulation of soluble interleukin-6 (IL-6) receptor release from corneal epithelial cells and its role in the ocular surface. *Jpn J Ophthalmol.* 2011;55(3):277-282.
62. Benchabane S, Boudjelida A, Toumi R, Belguendouz H, Youinou P, Touil-Boukoffa C. A case for IL-6, IL-17A, and nitric oxide in the pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(3):386-397.
63. Meiners PM, Vissink A, Kroese FG, Spijkervet FK, Smitt-Kamminga NS, Abdulahad WH, et al. Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjogren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1393-1396.
64. Adler S, Korner M, Forger F, Huscher D, Caversaccio MD, Villiger PM. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjogren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1862-1868.
65. Moerman RV, Arends S, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Kroese FG, et al. Detailed Analysis of the Articular Domain in Patients with Primary Sjogren Syndrome. *J Rheumatol.* 2017;44(3):292-296.
66. A study to assess the efficacy and safety of abatacept in adults with active primary Sjogren's syndrome. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02915159 BMNLoM.*
67. Randomized D-b, Placebo-controlled Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Abatacept in Patients With Primary Sjögren's Syndrome (ASAP III Study = Abatacept Sjögren Active Patients Phase III Study). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02067910, Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [consultado 28 Dec 2017]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>.*
68. Justet A, Ottaviani S, Dieude P, Taille C. Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjogren's disease. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
69. Komai T, Shoda H, Yamaguchi K, Sakurai K, Shibuya M, Kubo K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder complicated with Sjogren syndrome successfully treated with tocilizumab: A case report. *Mod Rheumatol.* 2016;26(2):294-296.
70. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):968-972.
71. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjogren's syndrome with EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):382-389.
72. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-574.
73. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjogren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):416-420.
74. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1161-1168.

75. Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjogren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):859-866.
76. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015;1(1):e000022.
77. Hammitt KM, Naegeli AN, van den Broek RWM, Birt JA. Patient burden of Sjogren's: a comprehensive literature review revealing the range and heterogeneity of measures used in assessments of severity. *RMD Open.* 2017;3(2):e000443.