



## Tratamiento de fondo del síndrome seco. ¿Qué puede aportar el reumatólogo?

Monica Fernández Castro \*, Lucía Silva, Teresa Otón y Jose Luis Andreu

Servicio de Reumatología, Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de abril de 2010

Aceptado el 23 de abril de 2010

On-line el 16 de septiembre de 2010

#### Palabras clave:

Síndrome de Sjögren primario

Tratamiento de fondo

Tratamiento biológico

### RESUMEN

En el síndrome de Sjögren primario (SSP) no se ha descrito hasta el momento una terapia eficaz para las manifestaciones glandulares a pesar del desarrollo de múltiples agentes orales y biológicos en los últimos años. Varios fármacos empleados como tratamiento de fondo en otras enfermedades se han probado empíricamente y, reconocida la hiperactividad de la célula B en el SSP, también los moduladores de estas se han ensayado en esta enfermedad. En este artículo se revisan los datos existentes sobre el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad exclusivamente en el síndrome seco, encontrando que los ensayos publicados con fármacos antirreumáticos orales han mostrado resultados contradictorios y desalentadores, mientras que algunos tratamientos biológicos han resultado esperanzadores. Los problemas encontrados se centran sobre todo en la falta de una correcta y homogénea metodología en los diseños de los ensayos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Etiologic treatment of sicca syndrome. What can the rheumatologist offer?

#### ABSTRACT

No effective treatment has been documented for the glandular primary Sjögren syndrome (PSS) despite the development of oral and biologic agents that have significant activity against other autoimmune disorders. Some disease-modifying agents have been empirically evaluated for the treatment of PSS. Targeting B cells also seems very promising in SSP because of the B-cell hyperactivity recognized in this disease. This article reviews existing data on the use of disease-modifying therapy for glandular of SSP. To date, published studies and trials of oral DMARDs for the treatment of SSP have shown disappointing results. B-cell modulation is clearly a promising therapy for PSS. Many challenges in trial design and execution are evident from the studies reviewed.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Primary Sjögren syndrome

Disease-modifying therapy

Biologic therapy

El síndrome de Sjögren primario (SSP) afecta típicamente a las glándulas exocrinas. Los criterios de clasificación más recientes, los del consenso Europeo-Americano (E-A) del 2002<sup>1</sup>, incluyen criterios subjetivos y objetivos del síndrome seco a nivel de la boca y de los ojos. Cuando se plantea un tratamiento de fondo en una enfermedad autoinmune y crónica como el SSP, se busca una terapia que modifique positivamente el curso de la misma, controle la actividad inflamatoria, frene la progresión y evite las secuelas. Para ello es necesario conocer la etiopatogenia de la misma y definir los parámetros clínicos y biológicos que queremos modificar. Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, la etiología del SSP es desconocida. A pesar del desarrollo de agentes orales y biológicos, hasta el momento, no se ha descrito una terapia eficaz para las manifestaciones glandulares del SSP. En este artículo se revisan los datos

existentes sobre el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad exclusivamente para las manifestaciones del síndrome seco en el SSP. No se comentarán los trabajos centrados en el desarrollo de agonistas colinérgicos muscarínicos orales sistémicos ya que no existe ninguna evidencia que sugiera que la terapia secretagoga afecte al proceso inflamatorio autoinmune en el SSP.

#### Corticoides (GC)

Existe una escasa evidencia que apoye el uso de GC para el tratamiento de la disfunción glandular en el SSP a pesar de su amplia utilización en enfermedades autoinmunes. Miyawaki et al<sup>2</sup>, realizaron un estudio piloto prospectivo abierto incluyendo 20 enfermos con SSP de acuerdo a los criterios japoneses 1986<sup>3</sup>. Los pacientes recibieron tratamiento inicial con prednisolona diaria a 15 mg para luego disminuirla hasta una dosis de mantenimiento entre 7,5 y 5 mg. Se evaluaron el test de Saxon y síntomas subjetivos de sequedad oral. En el seguimiento a

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monfercas@yahoo.es (M. Fernández Castro).

6 meses, el flujo salival aumentó significativamente desde el primer mes, permaneciendo en todo momento en valores significativamente superiores al basal. Todas las preguntas del cuestionario de sequedad oral también mejoraron de forma significativa.

### Hidroxicloroquina (HCQ)

Los múltiples mecanismos de acción inmunológica descritos en los antipalúdicos sitúan a estos fármacos como una de las armas terapéuticas más empleadas en las enfermedades auto-inmunes. Kruize et al en 1993<sup>4</sup>, publicaron un ensayo doble ciego cruzado, incluyendo 19 pacientes con SSP según criterios de Daniels y Talal de 1987<sup>5</sup>. Se establecieron 2 grupos al azar para recibir HCQ durante un año seguido de placebo el 2.º año, o bien placebo durante el 1.º año seguido de HCQ el 2.º año. Tras 2 años, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en los síntomas de sequedad, ni en la gammagrafía con tecnecio y galio, ni en las pruebas objetivas de la función de la lágrima. Recientemente, Rihl et al<sup>6</sup>, presentaron un estudio retrospectivo con 14 pacientes con SSP según criterios E-A<sup>1</sup>. Todos los enfermos eran ANA positivo y 8 pacientes además presentaban  $\alpha$ -fodrina+ (IgG o A). Como grupo control eligieron a 21 individuos con síndrome seco, antiRo y antiLa negativos, con anticuerpos  $\alpha$ -fodrina +. Se investigó el comportamiento del anticuerpo  $\alpha$ -fodrina, que se ha postulado recientemente como posible marcador de actividad glandular. Tras 4,9 meses de tratamiento, la producción de saliva mejoró significativamente en los pacientes con SSP respecto a sus valores basales; además, la mayoría de los respondedores fueron aquellos con una reserva glandular basal > 1g/2 min y, curiosamente, la mayoría de estos fueron  $\alpha$ -fodrina positivos. Al contrario, en el grupo control, fue el test de Schirmer el que alcanzó una mejoría significativa respecto a sus valores basales y, llamativamente, también en este caso encontraron una correlación positiva entre los respondedores y la presencia de  $\alpha$ -fodrina.

### Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)

Varios fármacos empleados como tratamiento de fondo en otras enfermedades se han probado empíricamente en el síndrome seco. En la **tabla 1**<sup>7-9</sup> se detallan 3 estudios abiertos en los cuales se analizó la eficacia de metotrexato (MTX), leflunomida (LF) y d-penicilamina (DP). En los 3 ensayos se incluyó un número de pacientes por debajo de 20. Únicamente LF se administró en pacientes que cumplieran los criterios consenso E-A (1), pacientes con enfermedad precoz, definida como aquella de menos de 3 años de evolución, y pacientes con enfermedad activa, evaluada en función de los valores de la VSG y la IgG. En los resultados destacar: la mejoría significativa de los síntomas subjetivos de sequedad con el MTX, la mejoría del grado histológico en la 2.ª biopsia de glándula salival postratamiento en el grupo con LF, y el aumento significativo del flujo salival no estimulado (FSNE) con DP. Con una metodología más adecuada, en la **tabla 2**<sup>10-12</sup> se muestran los ensayos publicados de azatioprina (AZA), ciclosporin A (CyA) e interferón alfa (IFN $\alpha$ ) en el síndrome seco del SSP. Los 3 son estudios aleatorizados doble ciego y controlados con placebo durante 6 meses. AZA y CyA se emplearon en un grupo de pacientes pequeño, 25 y 20 respectivamente y, únicamente con CyA se alcanzó una mejoría significativa en la sequedad subjetiva de la boca. AZA tampoco consiguió modificar la segunda biopsia de glándula salival tras el tratamiento, mientras que con CyA 2 pacientes mejoraron el grado histológico, 5 permanecieron estables y uno empeoró, en comparación con el grupo placebo donde la histología empeoró en 6 pacientes y en 2 permaneció estable. En el seguimiento a un año de la cohorte con CyA<sup>13</sup>, los resultados fueron similares a los encontrados en el 1.º trabajo, excepto que la histología en el grupo tratado empeoró a los 12 meses. Con IFN el tamaño muestral es claramente superior al resto de ensayos: 497 pacientes con SSP según criterios europeos<sup>14</sup>. Sus autores emplearon como criterio de inclusión: flujo salival estimulado (FSE)  $\geq$  0,05 gm/min, sin embargo, la mejoría significativa solo se

**Tabla 1**  
FAME 1

ENSAYO	TIPO ENSAYO	PACIENTES TRATAMIENTO	CRITERIOS INCLUSIÓN	CRITERIOS RESPUESTA	SÍNTOMAS SUBJETIVOS	SIGNOS OBJETIVOS
-Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1996 Skopouli et al (7)	-Piloto -Abierto -1 año	-18 SSP -Criterios Europeos -Dosis MTX: 10-15 mg/sem	Biopsia glándula salival patológica		-MEJORÍA significativa: ● boca seca ● ojo seco	-NO mejoría: ● Schirmer ● Rosa bengala ● TRL ● FSNE
-Safety and Efficacy of leflunomide in primary Sjogren syndrome: a Phase II pilot study Ann Rheum Dis 2007 V Woerkom et al (8)	-Piloto -Abierto -Fase II	-15 SSP -Criterios consenso Europeo-Americanos -Dosis Leflunomida: 20 mg/d	-Enfermedad Precoz: ● Síntomas < 60 meses ● Diag < 3 años -Enfermedad Activa: VSG>20 y/o IgG>15 mg/l -Biopsia glándula Salival: $\geq$ 1 foco	Utrech SS Response Criteria (Pillemer, 2004) Mejoría : $\geq$ 20% en 2 de 3: ● Ocular (EVA/Schirmer) ● Oral (EVA/Sialometría) ● Laboratorio (VSG/IgG)	-Tendencia a la mejoría de boca seca -12 pacientes mejoría $\geq$ 20% 7 pacientes mejoría $\geq$ 50%	-NO mejoría en flujo parotideo -Tendencia a la mejoría del Schirmer -MEJORÍA significativa en 2º biopsia glándula salival (4/5 pacientes)
-Treatment of Primary sjögren's syndrome with D-Penicilamina: A pilot study. Neth J Med 2002 Borg et al (9)	-Abierto -Prospectivo	-19 SSP -Criterios Europeos -Efectos adversos con 500 mg - Seguimiento: 15 pacientes 250 mg/d 3 meses $\bar{n}$ 11 pacientes 500 mg/d 3 meses mas			-Tendencia a la mejoría en: -boca seca -ojo seco (a los 6 meses)	-MEJORÍA significativa en: -FSNE (a los 3 meses) $\bar{n}$ -Tendencia a la mejoría en: -Schirmer (a los 6 meses)

EVA: Escala Analógica Visual; FSE: Flujo Salival estimulado; FSNE: Flujo Salival no Estimulado; Ig G: Inmunoglobulina G; SSP: Síndrome de Sjögren Primario; TRL: Tiempo de Ruptura de Lágrima; VSG: Velocidad de Sedimentación Globular.

**Tabla 2**  
FAME 2

ENSAYO	TIPO ENSAYO	PACIENTES TRATAMIENTO	CRITERIOS INCLUSIÓN	SÍNTOMAS SUBJETIVOS	SIGNOS OBJETIVOS
-A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol 1998 Price et al (10)	-Aleatorizado -Doble ciego -Controlado con placebo -6 meses	-25 SSP -Criterios Europeos -Dosis AZA 1 mg/k/d -19 pacientes completan estudio (6 grupo AZA : efectos adversos)		NO mejoría: -ojo seco -boca seca	-NO mejoría: ● Flujo salival ● Schirmer -NO mejoría: 2º biopsia glándula salival (7 pacientes)
-Cyclosporin A in Primary Sjögren's Syndrome: a double blind study Ann Rheum Dis 1986 Drosos et al (11)	-Aleatorizado -Doble ciego -Controlado con placebo -6 meses	-20 SSP -CyA 5 mg/k/d	Presentar 2 de 3:  ● querato-conjuntivitis seca ● xerostomía + ↓FSNE ● afectación recurrente glándula salivales	-MEJORÍA significativa: boca seca  -Tendencia a la mejoría: ojo seco	NO mejoría significativa: ● Schirmer ● flujo parotídeo -2º biopsia glándula salival: CyA ● mejoría en 2 ● estable en 5 Placebo: -Empeoramiento en 6
-Treatment for primary sjogren/ syndrome with low dose human Interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results Arthritis Rheum 2003 Cummins MJ et al. (12)	-Fase III -Aleatorizado -Multicéntrico -Doble ciego -Controlado con placebo -6 meses	-497 SSP -Criterios Europeos -INF 150 IU oral 3 veces al día tabletas chupadas	Flujo Salival Estimulado $\geq 0.05$ gm/min	NO Mejoría EVA: ● sequedad oral ● sequedad ocular MEJORÍA significativa EVA: ● malestar oral - dificultad para tragar alimentos ● sequedad garganta	MEJORÍA significativa: FSNE endencia a la mejoría de: FSE

AZA: Azatioprina; CyA: Ciclosporina; EVA: Escala Analógica Visual; FSE: Flujo Salival Estimulado; FSNE: Flujo Salival No Estimulado; INF: Interferon; SSP: Síndrome de Sjögren Primario.

alcanzó en el FSNE. Algunas de las preguntas del cuestionario de sequedad oral mejoraron significativamente: malestar oral, dificultad para tragar alimentos, sequedad de garganta.

### Suplementos hormonales

El SSP afecta sobre todo a mujeres por lo que se ha buscado el papel terapéutico de las hormonas sexuales. Drosos et al en 1988<sup>15</sup> estudiaron el papel de la nandrolona (100 mg/im/2 semanas) en 20 mujeres con SSP en un ensayo doble ciego controlado con placebo, durante 6 meses, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos en los síntomas subjetivos y signos objetivos de sequedad. En un estudio más reciente, Pillemer et al<sup>16</sup> administraron dehidroepiandrosterona oral (DHEA) en un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo, a 28 mujeres con SSP que cumplían los criterios E-A<sup>1</sup>. A las 24 semanas, excepto en la sequedad subjetiva de la boca, no se consiguió mejorar significativamente los síntomas de ojo seco, ni modificar las pruebas objetivas de sequedad (test de Schirmer, de Van Bijsterveld y flujo salival).

### Agentes biológicos

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia del SSP nos han permitido explorar nuevas estrategias terapéuticas. Vamos a revisar que fármacos biológicos se han empleado hasta ahora y cuales son sus resultados en el tratamiento de la función glandular en el SSP.

### Inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF $\alpha$ )

En el 2004 Sankar et al<sup>17</sup> realizaron un estudio piloto con etanercept (25 mg/subcut/2 veces a la semana), de distribución aleatoria doble ciego y controlado con placebo, durante 12 semanas, en el que incluyeron 28 pacientes que cumplían los criterios de San Diego de 1986<sup>18</sup> y/o los de consenso E-A<sup>1</sup>. Como criterios de respuesta definieron la mejoría  $\geq 20\%$  respecto al basal en 2 de estos 3 parámetros: sequedad oral, sequedad ocular y parámetros de laboratorio (VSG, IgG). El tratamiento con etanercept no produjo mejoría significativa en los síntomas subjetivos o signos objetivos de sequedad. Mariette et al<sup>19</sup> desarrollaron un ensayo multicéntrico, de distribución aleatoria doble ciego y controlado con placebo, incluyendo 103 pacientes con SSP que cumplían los criterios E-A<sup>1</sup>. Como criterios de inclusión establecieron: pacientes con enfermedad activa, definida por una puntuación  $> 50$  mm en 2 de 3 parámetros (dolor articular, fatiga y sequedad). Como criterios de respuesta definieron la mejoría  $\geq 30\%$  respecto al basal en al menos 2 de los 3 parámetros descritos. A las 22 semanas el tratamiento con infliximab no demostró diferencias significativas entre grupos en la función glandular.

### Agentes que disminuyen las células B

Desde hace tiempo se ha reconocido la hiperactividad de la célula B en el SSP, por lo tanto el rituximab (anti-CD20) podría ser una alternativa en el tratamiento de fondo de esta enfermedad. En la tabla 3 repasamos 3 estudios de rituximab en SSP<sup>20-22</sup>. El número de pacientes incluidos no fue mayor de 16. Todos los

**Tabla 3**  
Rituximab

ENSAYO	PACIENTES TRATAMIENTO	CRITERIOS INCLUSIÓN	SÍNTOMAS SUBJETIVOS	SIGNOS OBJETIVOS
-Tolerance and efficacy of Rituximab and changes in serum B-cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's Syndrome Ann Rheum Dis 2007 Seror et al (20) -Retrospectivo	-16 SSP -Criterios consenso Europeo Americanos -Duración media enfermedad: 9 años -Manifestaciones sistémicas: 11 pacientes -Linfoma: 5 pacientes -Rtx: 375 mg/m <sup>2</sup> × 4/sem		-Mejoría en 5 pacientes (5 sequedad ocular 1 sequedad oral) (35.7%)	-11 evaluados: ● 2 mejoría queratitis - Schirmer: ● 7 estable ● 1 empeoramiento -Flujo Salival ● 7=0 y 1 estable
-Improvement of Sjögren's Syndrome after two infusions of Rituximab (anti-CD20) Arthritis Rheum 2007 Devauchelle-Pensec et al (21) -Piloto, Abierto, Prospectivo	-16 SSP -Criterios consenso Europeo Americanos -Con Enfermedad activa -Rtx: 375 mg/m <sup>2</sup> × 2/sem -Sin premedicación esteroidea	Enfermedad Activa: > 50 mm en 2 de 4 EVA: ● enfermedad global ● fatiga ● dolor ● sequedad	-Semana 12 ● MEJORÍA significativa sequedad global -Semana 36: MEJORÍA significativa: ● sequedad global ● oral ● cutánea ● traqueal -11 mejoría en 3 de 4 (menor duración de la enfermedad)	NO mejoría ● Schirmer ● FSNE ● Biopsia glándula salival
-Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's Syndrome: an open label phase II study Arthritis Rheum 2005 -Piloto, Abierto Pijpe et al (22)	-15 SSP -Criterios consenso Europeo Americanos -8 pacientes: Enfermedad Precoz -7 pacientes: Linfoma MALT parotideo (estadio IE de Ann Arbor) -Dosis Rtx: 375 mg/m <sup>2</sup> × 4/sem	-Enfermedad precoz: < 4 años desde el inicio síntomas orales -Enfermedad Activa (Pillemer 2003) ● IgG>15+ ● FR-IgM+ ● SSA/SSB	● -MEJORÍA significativa: sequedad oral en enfermedad precoz	-MEJORÍA significativa: ● Rosa de Bengala (en ambas grupos) ● TRL (solo en enfermedad precoz) ● FSE (↑ significativo si flujo basal > >0.10 ml/min: todos con enfermedad precoz y 2 con MALT) + ↓ sodio flujo parotideo

EVA: Escala Analógica Visual; FSE: Flujo Salival Estimulado; FSNE: Flujo Salival No Estimulado; Rtx: Rituximab; SSP: Síndrome de Sjögren Primario; TRL: Tiempo de Ruptura de Lágrima.

enfermos cumplían los criterios E-A<sup>1</sup>. Seror et al diseñaron un ensayo retrospectivo<sup>20</sup> para ver la eficacia de rituximab en las manifestaciones sistémicas del SSP. Devauchelle-Pensec et al<sup>21</sup> evaluaron rituximab a dosis bajas: 2 infusiones de 375 mg/m<sup>2</sup>, en vez de 4, sin premedicación con esteroides, en pacientes con enfermedad activa, definida como aquella con una puntuación > 50 mm en 2 de 4 parámetros (enfermedad global, fatiga, dolor y sequedad). Pijpe et al<sup>22</sup> estudiaron 2 grupos de pacientes: el primero con enfermedad precoz, definida como aquella con un tiempo de evolución de los síntomas orales menor de 4 años, y el segundo grupo: pacientes con linfoma MALT de parótida asociado. El primer ensayo<sup>20</sup> consiguió únicamente mejorar la sequedad ocular en 5 pacientes. El segundo trabajo<sup>21</sup> alcanzó una mejoría significativa de los síntomas subjetivos de sequedad en la semana 12 y 36, comprobándose además que la eficacia quedaba restringida a los pacientes con enfermedad precoz. Lo mismo encontraron los autores del tercer estudio<sup>22</sup>, aquellos pacientes con menor duración de la enfermedad alcanzaron un mejoría significativa en la sequedad oral, en las pruebas objetivas de función de la lágrima y en el flujo salival estimulado; el aumento de flujo se correlacionó además con un flujo basal por encima de 0,10 ml/min y una disminución del sodio parotideo.

La característica histológica de las glándulas salivales en el SSP es la presencia de sialadenitis linfocítica focal. De la cohorte de pacientes de Pijpe<sup>22</sup>, en un estudio posterior<sup>23</sup>, se analizaron 5

pacientes del grupo con enfermedad precoz en los que se realizó una 2.ª biopsia de glándula parótida durante 12 semanas de tratamiento con rituximab. Los resultados fueron: disminución del infiltrado, del número de centros germinales (ausentes completamente en 4 pacientes), de la cantidad y extensión de las lesiones linfocitales, de la proliferación acinar del parénquima en todos los pacientes y de la ratio célula B:T. La hipótesis de una posible reversibilidad de las alteraciones glandulares tras el tratamiento con rituximab, es un objetivo deseable que se debería plantear ante cualquier fármaco candidato a ser un modificador de la enfermedad. Publicado en este año por Meijer et al, encontramos en la literatura médica un ensayo clínico de mejor calidad metodológica<sup>24</sup>: es un aleatorizado doble ciego controlado con placebo, donde se incluyeron 30 pacientes con SSP según criterios E-A<sup>1</sup>. Como criterios de inclusión exigían un FSE basal ≥ 0,15 ml/min entre otros. A diferencia de los ensayos previos, se empleó la dosis de 1 g de rituximab en los días 0 y 15. El objetivo principal fue modificar el FSE. En la semana 5 y 12 el FSE mejoró respecto a sus cifras basales en el grupo rituximab, y únicamente en la semana 12, esta fue significativamente superior al grupo placebo. Desde la semana 5, también el grupo rituximab mejoró de forma significativa su Escala Analógica Visual (EVA) de sequedad respecto a sus valores basales y, en la semana 36, esta fue significativamente superior al grupo placebo. Otros parámetros como el FSNE y la EVA de sequedad oral también se

modificaron positiva y significativamente respecto a sus cifras basales en el grupo con rituximab. Steinfeld et al en el 2006 evaluaron la seguridad y la eficacia epratuzumab, un anti CD22 monoclonal<sup>25</sup>. Es un trabajo abierto con 16 pacientes con SSP según criterios E-A<sup>1</sup>, con enfermedad activa definida por parámetros que representan la hiperactividad de la célula B (IgG > 1,4 g/l o VSG > 25 mm/h y autoanticuerpos positivos). Como criterio de respuesta establecieron la mejoría  $\geq$  20% respecto al basal en 2 de 5 parámetros: test de Schirmer, FSNE, fatiga, VSG e IgG. A los 6 meses de seguimiento, el 67% de los pacientes alcanzaron una mejoría del 20% en la semana 32, el 50% una respuesta del 30% y el 45% una respuesta del 50%. En el test de Schirmer y el FSNS: casi la mitad de los pacientes alcanzan una mejoría de al menos el 20% en la semana 32. Comprobaron que este anticuerpo produce una depleción parcial de la célula B, del 50%, en sangre periférica.

### ¿Qué puede aportar el reumatólogo?

Comparado con otras enfermedades, como la artritis reumatoide, en la que se ha recorrido un largo camino que ha conducido hasta un tratamiento de fondo muy satisfactorio, en el SSP queda mucho trabajo por hacer. Es necesario establecer una agenda de trabajo realista, rigurosa y factible que conduzca al desarrollo de una terapia de fondo eficaz en el SSP. El primer paso es evaluar las dificultades para interpretar los resultados de los ensayos que hemos revisado: 1) el número de pacientes incluido en la mayoría de los estudios es pequeño; 2) los criterios de clasificación utilizados son variados por lo que las cohortes no son homogéneas y no se pueden comparar; 3) no existen unos criterios unificados y estandarizados para definir enfermedad precoz, criterios de actividad y criterios de respuesta; 4) es crítico establecer y estandarizar los parámetros que detectan la mejoría en la disfunción glandular, las manifestaciones extraglandulares y la actividad de los biomarcadores; tampoco el grupo OMERACT ha planteado por el momento una metodología estandarizada, y 5) es de gran interés realizar siempre una metodología correcta en los ensayos clínicos. Conocidas estas, el próximo paso es intentar solucionarlas.

### Conclusiones

Los ensayos publicados con fármacos antirreumáticos orales modificadores de la enfermedad han mostrado resultados contradictorios y desalentadores, aunque algunos no se han comprobado en trabajos con una metodología científica correcta. Algunos tratamientos biológicos muestran resultados esperanzadores, como la modulación de las células B, terapia prometedora que en los próximos años tendrá que demostrar con certeza su utilidad. Los retos venideros son pues, la mejora en los diseños de los ensayos, el empleo de una clasificación uniforme y medición de resultados validada, junto con el surgimiento de nuevos agentes moleculares, biológicos e inmunomoduladores, que conduzcan a la adición de los tratamientos de fondo al arsenal terapéutico del SSP.

### Bibliografía

- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the

- European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:554-8.
- Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med*. 1999;38:938-43.
- Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:26-7.
- Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:360-4.
- Daniels TE. Sjogren's syndrome: clinical spectrum and current diagnostic controversies. *Adv Dent Res*. 1996;10:3-8.
- Rühl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:796-9.
- Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14:555-8.
- van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1026-32.
- Ter Borg EJ, Haanen HC, Haas FJ, Bistervels JH, Huisman FW, Kerckhaert JA, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with D-penicillamine: a pilot study. *Neth J Med*. 2002;60:402-6.
- Price EJ, Rigby SP, Clancy U, Venables PJ. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998;25:896-9.
- Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:732-5.
- Cummins MJ, Pappas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alpha administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum*. 2003;49:585-93.
- Drosos AA, Skopouli FN, Galanopoulou VK, Kitridou RC, Moutsopoulos HM. Cyclosporin A therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: results at one year. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1986;61:246-9.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:116-21.
- Drosos AA, van Vliet-Dascalopoulou E, Andonopoulos AP, Galanopoulou V, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Nandrolone decanoate (deca-durabolin) in primary Sjögren's syndrome: a double blind pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 1988;6:53-7.
- Pillemer SR, Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, Smith JA, Grisius M, et al. Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;51:601-4.
- Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2240-5.
- Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986;29:577-85.
- Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1270-6.
- 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 Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:351-7.
- Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). *Arthritis Rheum*. 2007;57:310-7.
- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2740-50.
- Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, van der Wal JE, Spijkervet FK, Kallenberg CG, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3251-6.
- Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:960-8.
- Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R129.