

**ANTIMALÁRICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN,
EN ADULTOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y META-
ANÁLISIS.**

VIBIAN ANGÉLICA COY URREA

05 -598091

Trabajo de grado presentado para optar al título de MEDICO INTERNISTA

Dirigido por:

CARLOS EDUARDO GRANADOS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA,

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

BOGOTÁ, 2011

**ANTIMALÁRICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN,
EN ADULTOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y META-
ANÁLISIS.**

**ANTIMALARIALS FOR SJÖGREN´S SYNDROME TREATMENT IN ADULTS. A
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.**

Resumen

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune. Los antimaláricos han sido usados para su tratamiento dado que estudios retrospectivos han mostrado su capacidad para mejorar parámetros funcionales, síntomas del síndrome seco y marcadores inflamatorios. Sin embargo no es clara su efectividad.

Objetivo: Evaluar la efectividad y toxicidad de los antimaláricos en el tratamiento del SS en pacientes adultos.

Métodos: Entre Septiembre y Octubre de 2010 se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos: MEDLINE, LILACS, ISI WEB OF KNOWLEDGE, Cochrane Central Register of Controlled Trials y Registro Internacional de Estudios Clínicos de la Organización Mundial de la Salud. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, o estudios prospectivos, controlados o no, cuya intervención fuera antimaláricos para el tratamiento del SS comparados

contra placebo, o no tratamiento u otro tratamiento. Cuyos desenlaces fueran mejoría sintomática, funcional, marcadores inflamatorios o efectos adversos en pacientes mayores de 18 años.

Resultados: 22 artículos fueron encontrados y 6 se incluyeron en el análisis. Todos los estudios se clasificaron como con alto riesgo de sesgos. En el análisis del efecto sin grupo control, con respecto a la velocidad de sedimentación se estimó un cambio significativo en el promedio de 3 estudios, 16.89 (IC95% 5.45 – 28.34), con una heterogeneidad del 95%. No hubo diferencias significativas para los demás desenlaces.

Conclusión: Existen pocos pacientes estudiados y pobre calidad en los estudios realizados. No hay evidencia suficiente para establecer efectividad y toxicidad de los antimaláricos para el tratamiento del SS.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren, antimaláricos, tratamiento, efectividad y toxicidad.

Abstract

The Sjögren's syndrome (SS) is a chronic inflammatory disease of autoimmune origin. The antimalarials have been used for its treatment because retrospective studies have shown their ability to improve functional parameters, symptoms of Sicca syndrome and inflammatory markers. But their effectiveness is unclear.

Objective: To evaluate the effectiveness and toxicity of antimalarials in the treatment of SS in adult patients.

Methods: Between September and October 2010 we conducted an electronic search in the following databases: MEDLINE, LILACS, ISI WEB OF KNOWLEDGE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and International Clinical Trials Registry of the World Health Organization. We included randomized clinical trials or prospective trials, controlled or not, whose intervention was antimalarials for the treatment of SS compared to placebo or no treatment or other treatment. Whose outcomes were symptomatic and functional improvement, inflammatory markers or adverse events in patients over 18 years.

Results: 22 articles were found and 6 were included in the analysis. All studies were classified as high risk of bias. In the analysis of the effect without control group, with respect to the sedimentation rate it was estimated a significant change in the average of 3 studies, 16.89 (CI 95% 5.45 – 28.34), with 95% heterogeneity. There were no significant differences for other outcomes.

Conclusion: There are few patients studied and poor quality trials. There is insufficient evidence to establish effectiveness and toxicity of antimalarials for the treatment of SS.

Keywords: Sjögren syndrome, antimalarials, treatment, effectiveness and toxicity.

TABLA DE CONTENIDOS

TÍTULO -----	2
INTRODUCCIÓN -----	6
OBJETIVOS-----	30
MÉTODOS-----	31
RESULTADOS-----	38
DISCUSIÓN-----	56
REFERENCIAS-----	58
APÉNDICES-----	69

ANTIMALÁRICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN, EN ADULTOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y META- ANÁLISIS.

INTRODUCCIÓN

En 1933, Henrik Sjögren describió la asociación de la queratitis filamentaria con la artritis; posteriormente se asocio el crecimiento de las glándulas lacrimal y parotídea con infiltración inflamatoria linfocitaria presuntamente autoinmune. En la actualidad el síndrome de Sjögren (SS) primario se define por la presencia de resequedad ocular y oral secundaria a una disfunción en la secreción de las glándulas exocrinas por infiltración e inflamación linfocitaria que puede cursar o no con manifestaciones no exocrinas y extra craneales; el SS secundario es la misma enfermedad en presencia de otra enfermedad autoinmune del tejido conectivo. También se conoce como síndrome sicca y complejo sicca (1,2).

Esta enfermedad inflamatoria crónica sistémica de origen autoinmune y lenta evolución cursa con alteraciones en la inmunidad celular y humoral; lo cual se traduce en manifestaciones glandulares exocrinas craneales y extra craneales; un tercio de los pacientes puede presentar manifestaciones no exocrinas como: inflamación vascular en el músculo, piel, articulaciones, serosas, sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, sistema respiratorio, renal, hepático y tiroides; también se reporta compromiso vascular no inflamatorio como el fenómeno de Raynaud, síntomas sistémicos como fatiga, fiebre, citopenias y se ha asociado con un riesgo aumentado de neoplasias linforeticulares (1,2,3).

Los anticuerpos anti Ro/SSA y anti La/SSB están presentes en el 60 % de los casos, se asocian con inicio temprano de la enfermedad, mayor duración de la misma, crecimiento parotídeo, mayor frecuencia de manifestaciones extra

glandulares e infiltración linfocitaria más severa de las glándulas salivares menores (2).

Los diagnósticos diferenciales son numerosos donde se resaltan las infecciones por HTLV-I crónica, por hepatitis C virus (HCV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), amiloidosis y sarcoidosis (2,4).

EPIDEMIOLOGIA

Existen pocos estudios que reporten la prevalencia de la enfermedad, sin embargo se estima alrededor del 0.5 al 5% y se ha encontrado en todos los grupos raciales estudiados (1,2). Aproximadamente la mitad de todos los casos corresponden al síndrome primario y la gran mayoría ocurre en mujeres de edad media con una razón de 9:1 con respecto a los hombres (1,2). La prevalencia de la queratoconjuntivitis sicca es mayor que la del síndrome de Sjögren como tal. Existen reportes de la prevalencia de la enfermedad en diferentes poblaciones, siendo tan baja como 0.1% hasta 14%, esto varía según los criterios utilizados para la definición del síndrome (1).

En un estudio descriptivo de 1 cohorte realizado en el suroccidente colombiano, se reporta una edad promedio de 51 años donde el 97% eran mujeres con una duración de la enfermedad previa al momento del diagnóstico de 4.5 años (3).

DIAGNÓSTICO

El principal problema para establecer la prevalencia de la enfermedad es la dificultad en su diagnóstico, los síntomas se presentan de forma tardía y no existen pruebas para su diagnóstico temprano, por lo anterior el diagnóstico se ha establecido a través de criterios diagnósticos; los diferentes criterios construidos toman el juicio del experto como estándar de oro, sin que exista una prueba única objetiva que lo reemplace. En 1988 el grupo de estudio europeo para los criterios de clasificación del SS inicio un estudio multicéntrico con el fin de: validar un cuestionario para síntomas sicca, seleccionar las pruebas más sensibles y específicas para el diagnóstico del SS, establecer unos criterios de clasificación y validarlos. Los criterios diagnósticos preliminares fueron validados entre 1993 y 1995; posteriormente a su validación fueron aceptados y usados en estudios clínicos, sin embargo ya que 2 de los criterios eran subjetivos y muchos de los casos clasificados como síndrome de Sjögren podían no cumplir los criterios más específicos como lo son la presencia de anticuerpos y la evidencia de sialoadenitis focal, se decide realizar un nuevo esfuerzo para modificarlos (5).

En el 2002 el grupo de estudio Americano-Europeo en un estudio de casos y controles evaluó las curvas ROC (Receiver operating characteristic) de los criterios y estableció que la mejor combinación de los criterios para el diagnóstico de la enfermedad era:

- 1- La presencia de 4 criterios de los 6 existentes con la exclusión de los casos en los cuales tanto la serología como la histopatología son negativas. (sensibilidad del 89.9% - especificidad 95.2%).

ó

2- La presencia de 3 de los 4 criterios objetivos, cualquiera que fueren.
(sensibilidad 84.2% - especificidad 95.2%)(5).

Criterios internacionales revisados para la clasificación del Síndrome de Sjögren (5).

I. Síntomas oculares: respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:

- a) ¿Ha tenido usted molestias de resequeidad ocular cotidiana y persistente por más de tres meses?
- b) ¿Tiene sensación recurrente de piedras o arenillas en los ojos?
- c) ¿Emplea gotas o lagrimas naturales como sustituto de lágrimas más de tres veces al día?

II. Síntomas orales: respuesta positiva al menos a una de las siguientes preguntas:

- a) ¿Ha tenido usted sensación cotidiana de resequeidad de la boca por más de tres meses?
- b) ¿Ha tenido durante la vida adulta hinchazón recurrente o persistente de las glándulas salivales?
- c) ¿Bebe usted frecuentemente líquidos para favorecer la deglución de alimentos secos?

III. Signos oculares: evidencia objetiva de compromiso ocular definido como resultado positivo de al menos una de las dos pruebas siguientes:

- a) Prueba de Schirmer, realizada sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos).
- b) Puntaje de la tinción de rosa de bengala u otro colorante (≥ 4 de acuerdo con el sistema de puntuación Bijsterveld)

IV. Histopatología

En glándulas salivales menores (obtenida mediante biopsia de una mucosa de aspecto normal) presencia de sialoadenitis linfocitaria focal, evaluada por un histopatólogo experto, con un puntaje de foco ≥ 1 , (definido como el número de focos linfocitarios que están adyacentes a acinos mucosos de apariencia normal y contienen más de 50 linfocitos) por 4 mm² de tejido glandular.

V. Compromiso de glándulas salivales

Evidencia objetiva de compromiso de glándulas salivales definida como un resultado positivo a al menos una de las siguientes pruebas diagnósticas:

- a) Flujo salival total sin estimulación bajo (≤ 1.5 ml en 15 minutos).
- b) Sialografía parotídea que muestre la presencia de sialectasias difusas (con patrón punteado, cavitado o destructivo) sin evidencia de obstrucción de los conductos salivales principales.
- c) Gammagrafía de glándulas salivales que muestre captación retardada, concentración reducida o excreción retardada del radiotrazador.

VI. Autoanticuerpos

Presencia en el suero de los siguientes autoanticuerpos:

- a) Anticuerpos contra el antígeno SSA/Ro o SSB/La o ambos.

Síndrome de Sjögren Secundario

En pacientes con una enfermedad potencialmente asociada (por ejemplo, una enfermedad bien definida del tejido conectivo) la presencia del criterio I o del criterio II, más dos de cualquiera de los criterios III, IV, y V, pueden considerarse como indicativos de síndrome de Sjögren secundario.

Criterios de exclusión

Antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, hepatitis C, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma pre existente, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped y empleo de medicamentos anticolinérgicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome seco tiene múltiples causas, la causa más común es el uso de medicamentos con efecto anticolinérgico. Una vez esta posibilidad es descartada, el síndrome puede ser secundario a uno de tres mecanismos: una enfermedad autoinmune sistémica (SS) de forma primaria o asociada a otra enfermedad autoinmune de base; una infección crónica generalmente de origen viral; o otros procesos que simulan un SS a través de la infiltración no linfocítica de las glándulas exocrinas por granulomas (sarcoidosis, tuberculosis), amiloide (amiloidosis), o células neoplásicas (neoplasias hematológicas) (4).

Clasificación etiopatogénica de los procesos sistémicos que comprometen las glándulas exocrinas (adaptado de ref. 4)

CLASIFICACIÓN	PROCESO SISTÉMICO
Infiltración linfocítica	SS, SS relacionado con infecciones virales (HCV, HTLV-1, HIV), enfermedad de Mikulicz, enfermedad injerto contra huésped, linfoma de células B.

Infiltración granulomatosa	Tuberculosis, Lepra, Sífilis, Sarcoidosis
Infiltración metabólica	Hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, amiloidosis, hemocromatosis.

ETIOLOGIA E HISTOPATOLOGIA

ETIOLOGÍA

En general la etiología de la enfermedad es desconocida, el modelo clásico etiopatogénico consideraba que en individuos genéticamente predispuestos, varios factores ambientales, como los virus, desencadenan la activación de células epiteliales con una extensa respuesta inflamatoria de características autoinmunes; sin embargo este modelo no explica las manifestaciones no exocrinas ni la variabilidad de la disfunción glandular que en muchas ocasiones no se relaciona con la intensidad de la inflamación (6). Sin desconocer el papel fundamental del mecanismo inmune en el desarrollo de la enfermedad, existen otras alteraciones asociadas como los defectos primarios en los canales de agua (acuaporinas), disminución en la producción de óxido nítrico, la deficiencia androgénica sistémica y la disfunción del sistema nervioso autónomo (6).

INMUNOGENÉTICA

En estudios poblacionales iniciales se asocio ciertos antígenos linfocitarios humanos (HLA) con la enfermedad, como el HLA-DR8 y DR3 (2,7,8), posteriormente se mostro que la asociación con HLA-DR 2 y 3 se presentaba como una manifestación de un desequilibrio de linaje en los alelos HLA – DQ (9);

más recientemente se han evidenciado múltiples polimorfismos en los haplotipos HLA-DRB1/DQA1/DQB1, que varían según la etnia, las manifestaciones clínicas y la presencia de autoanticuerpos. Se han reportado modificaciones en los genes que codifican para proteínas asociadas al complejo mayor de histocompatibilidad, transportadores de antígenos y alelos de citoquinas y regiones promotoras (IL1) que se asocian con mayor susceptibilidad a SS (1,10).

MECANISMOS INMUNOLOGICOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD

Dentro de la respuesta inmune de la enfermedad, tanto la inmunidad innata como la adaptativa tienen una compleja interacción que desencadena la disfunción glandular (6). En modelos murinos se ha evidenciado que la disfunción glandular puede preceder a la inflamación y no necesariamente se relaciona con su intensidad, por ejemplo la activación de los TLR – 3 en presencia de IFN, producen hiposalivación reversible sin inflamación (11,12). Sugiriendo que la disfunción glandular puede preceder a las manifestaciones autoinmunes y representar un proceso separado dentro de la patogénesis del SS (11,12). La respuesta innata es necesaria para crear un ambiente proinflamatorio en el órgano blanco previo al inicio de la enfermedad, esto se explica por el hallazgo de citoquinas, factores de transcripción y caspasas aumentadas relacionadas con la inmunidad innata, en las células apoptóticas epiteliales, macrófagos y extractos salivares antes del inicio de la enfermedad (caspasa-11, caspasa-1, IL -18, STAT -1) (13).

En general se han encontrado diferentes mecanismos que aumentan la cantidad de IL 12 como la sobre expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis mediada por déficit de estrógenos, interferon (IFN) e IL-18. Pero estos estímulos para desencadenar la respuesta inflamatoria requieren la activación de vías de

señalización como la de la IL – 4 o STAT-6, necesarias por ejemplo para el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas hacia IgG; sin la activación de estas vías puede existir activación de la inmunidad innata y disfunción glandular pero no inflamación (14,10).

El principal hallazgo histológico es la infiltración linfocitaria de las glándulas salivares y lacrimales (10). Inicialmente la población de linfocitos es en un 80% Linfocitos T, asociados con un pequeño porcentaje de CD 20, y en mayor cantidad con células presentadoras de antígenos (CPA) como macrófagos y células dendríticas que son responsables de la producción de interleuquinas (IL) proinflamatorias como: IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF), IL-12, IL-18, etc. La presencia y cantidad de CPA se relaciona con la severidad de las lesiones (15,16).

Las células dendríticas plasmocitoides (CDP) productoras profesionales de interferon (IFN), también se encuentran presentes en las biopsias y plasma de estos pacientes, mostrando un fenotipo activado con expresión de CD 40, que se correlaciona con la expresión de genes regulados por el INF(17);la sobreexpresión de genes regulados por el INF, con el aumento en sus niveles séricos no es suficiente para desencadenar la enfermedad (18,19,20), al parecer requiere de estímulos adicionales como por ejemplo los generados a través de TLRs, las CDP poseen receptores tipo TLR 7 y 9 asociados con las respuestas a ácidos nucleicos virales, lo cual muestra cierta relación entre alguna infección viral y el detonante de la enfermedad.

Los niveles de INF se relacionan de forma positiva con la presencia de autoanticuerpos anti-Ro/SS A y anti-La/SS B, pero la presencia aislada de estos autoanticuerpos tampoco es suficiente para el desarrollo de la enfermedad (20). El IFN alfa es un mediador en la producción del factor estimulante de células B

perteneciente a la familia de los factores de necrosis tumoral (BAFF) que también es regulado positivamente por los TLRs estimulados por virus o por agonistas químicos (21). La producción de BAFF es mayor en las glándulas salivales, la saliva y el suero de los pacientes con SS (22). Asociado al aumento de la molécula BAFF existe una regulación a la baja de su receptor cuya relevancia clínica aun es desconocida, al parecer el estímulo para esta regulación a la baja es la cantidad de BAFF disponible (23). El BAFF biológicamente activo es aquel que se encuentra unido a su receptor sobre la célula B y el bajo nivel de receptor en algunos estudios se ha asociado a manifestaciones extraglandulares de la enfermedad (23). El BAFF media señales de supervivencia en las células B (24), permite que las células B autorreactivas escapen de la apoptosis mediada por el BCR, estimula la formación de centros germinales ectópicos, la producción de auto anticuerpos y el cambio de isotipo de inmunoglobulinas a IgG (25).

Las células T CD 4 positivas ayudadoras producen perfiles de citoquinas tanto Th1 como Th2. El patrón Th2 es usual sobre todo en la infiltración de bajo grado; sin embargo en los pacientes con enfermedad establecida y predominio de infiltración linfocitaria, es mayor la tendencia al perfil Th1 (26). También se ha reportado la importancia de un nuevo subtipo de células T efectoras de memoria, catalogadas como Th17 dada su producción de IL 17 bajo el control del factor de crecimiento transformante beta (TGF B), y las IL-6, 21 y 23. El nivel sérico de IL-17, la presencia de citoquinas del perfil Th17, y de células Th17 se correlaciona de forma directamente proporcional con las escalas de focos de infiltración histológica en tejido de glándulas salivares, sin embargo este patrón de citoquinas es necesario pero no suficiente para el desarrollo de autoinmunidad (27, 28, 29).

Estos pacientes muestran una linfopenia leve de linfocitos T (periférica), con relaciones CD4/CD8 normales, pero mayor proporción de linfocitos activados; en contraste los linfocitos B periféricos se encuentran aumentados y expresan en

mayor proporción CD 5, una molécula que se ha relacionado con algunos desordenes linfoproliferativos como la leucemia linfocítica crónica (1). En el infiltrado mononuclear presente a nivel glandular se encuentra una relación entre las poblaciones CD4 +/CD8+ de 3:1, y las células que infiltran el tejido se encuentran activadas, con expresión de DR, DQ, CD25, CD9 y CD10. Adicionalmente se ha reportado la expansión de ciertos subtipos de células T como las que expresan TCR V β 2, V β 8, y V β 13 (1,10).

El papel de las linfocitos T reguladores en la progresión y desarrollo de la enfermedad no es claro, pero si hay evidencia de la posible participación de este mecanismo, en modelos murinos homocigotos para deficiencias de moléculas asociadas con la proliferación, diferenciación y apoptosis de las células T (E2f1), se observan niveles disminuidos de células T reguladoras CD 4+, CD 25+, y esto se relaciona con una alta predisposición al desarrollo de la enfermedad (30).

OTRAS ALTERACIONES

Se ha observado disfunción y distribución anormal de las acuaporinas en las glándulas salivales, principalmente de la acuaporina 5 (31), la denervación parasimpática de glándulas submaxilares en modelos murinos, produce la degradación de la acuaporina; reacción que podría ser revertida por la administración del agonista selectivo del receptor 3 muscarínico, cevimelina (32).

Dentro de los múltiples factores asociados a la enfermedad se ha descrito el papel de los estrógenos y andrógenos. La alteración en la relación estrógenos/andrógenos que se presenta con el paso de los años secundaria a la disminución en la producción ovárica de testosterona y la disminución en la

producción de dehidroepiandrosterona (DHEA), y dehidroepiandrosterona sulfato proveniente de las glándulas adrenales (también relacionada con la edad), se asocia con la enfermedad. Se ha reportado que los niveles de DHEA en los pacientes con SS son el 40 al 50% comparados con controles pareados por edad y género (33). Adicionalmente se ha evidenciado la existencia de una proteína asociada a la función secretora salivar que es regulada positivamente por la DHEA, la proteína 3 secretora rica en cisteína (CRISP- 3), la cual se encuentra disminuida en las glándulas salivares de los pacientes con SS, con pérdida de su organización polarizada en los acinos incluso en zonas sin células inflamatorias (34). Con base en estos hallazgos se ha formulado la hipótesis de que uno de los factores importantes dentro del SS es el déficit sistémico y local de andrógenos (6).

METALOPROTEINASAS (MMP)

Estas enzimas pueden degradar la matriz extracelular del tejido glandular al degradar el colágeno tipo IV de la membrana basal, colaborando con la alteración en la arquitectura glandular. La producción de MMP se ha encontrado aumentada en los pacientes con SS, sobre todo en glándulas salivares menores, y en modelos murinos de la enfermedad (1).

DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

La alteración del sistema nervioso autónomo (SNA), tanto en su componente simpático como parasimpático, es prevalente en los pacientes con SS reportándose en hasta en el 90% de los mismos; los elementos secretores y vasculares de las glándulas exocrinas se encuentran inervados por el SNA y

puede que la disfunción de éste cumpla un papel etiológico en la patogénesis de la enfermedad (35). La xerostomía y la xeroftalmia son manifestaciones comunes de la disfunción colinérgica parasimpática del SNA; mientras que la falla colinérgica simpática se manifiesta con xerosis y disminución en la sudoración, síntomas referidos por estos pacientes (36). La fatiga, la dificultad para la deglución y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico también se ha asociado a la disfunción del SNA (37, 38). Aunque la explicación de estas alteraciones aun no está clara, se propone que la interferencia en la señalización de receptores muscarínicos podría tener un papel relevante.

AUTOANTICUERPOS

Con respecto a la presencia de autoanticuerpos se encuentra una prevalencia general del 60% (2); 74% de Anti Ro/SSA y 40% de Anti La/SSB (3). Positividad en 2/3 de los pacientes de ANAS y FR, hipergamaglobulinemia policlonal con aumento de IgG pero también de IgA sérica, que puede ser sintetizada a nivel glandular.

El Ro52 es el principal autoantígeno en el SS. Es una ribonucleoproteína ligasa E3 inducida por INF que está encargada de la ubiquitinación de diferentes miembros de la familia de factores reguladores del INF (IRF). Los murinos deficientes en Ro52 presentan producción aumentada de citoquinas proinflamatorias reguladas por los factores de transcripción IRF (28).

El principal estímulo para la producción de saliva se hace a través de la acetilcolina ligada a su receptor muscarínico tipo 3 (M3R). La identificación de autoanticuerpos contra este receptor ha sido reportada en hasta el 90% del los

pacientes con SS en algunos estudios, aunque existen otros reportes en los cuales no se encuentran. Estudios funcionales revelan que al utilizar muestras de IgG de pacientes con SS, se inhibe la función secretora y de flujo de calcio en células intestinales y vesicales (39). Se han encontrado diferentes tipos de autoanticuerpos dirigidos contra distintos epítopes del receptor, en donde según el epítopo cambia la potencia de la alteración en la función del receptor. El hallazgo de estos autoanticuerpos aun se encuentra en fase de estudio, al igual que su relevancia clínica, sin embargo esta podría ser una de las formas en las cuales la autoinmunidad se relacione con la disfunción exocrina.

Entre los múltiples antígenos reportados como posibles blancos de autoanticuerpos que desencadenan la inflamación y la disfunción glandular se encuentra el ICA-69, Anhidrasa carbónica tipo II entre otros, los cuales podrían convertirse en blancos terapéutico (10).

ROL DEL EPITELIO EN EL SINDROME DE SJÖGREN

Recientemente se ha observado como células de diferentes tejidos son importantes en la respuesta inmune humoral y celular, entre ellas se encuentran las células epiteliales, las cuales se han visto involucradas en la iniciación y mantenimiento de la tolerancia inmunológica a autoanticuerpos donde la alteración en esta función podría ser de importancia en el desarrollo de enfermedades crónicas autoinmunes; de hecho estas podrían relacionar la infección crónica con la reacción inflamatoria autoinmune posterior propuesta en estas patologías (40, 41).

En el SS se encuentra compromiso de varios tejidos epiteliales, con activación de células epiteliales en las lesiones histopatológicas (40). Los análisis inmunohistoquímicos muestran que las células epiteliales de glándulas salivales expresan niveles altos de moléculas inmunoactivas que median la infiltración linfocitaria, la presentación antigénica y las interacciones celulares entre células inmunes y epiteliales (41). Entre estas moléculas se encuentra las del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo I y II (HLA – ABC, HLA – DR); moléculas de adhesión como CD54/ICAM1, CD106/VCAM; E-selectina, quimioquinas; y moléculas coestimuladoras CD80/B7.1 and CD86/B7.2 (41). También se reporta que estas células tienen mayor producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF alfa y BAAF (41).

ROL DE LA APOPTOSIS

Las células mononucleares que infiltran las glándulas salivares de estos pacientes muestran niveles elevados de moléculas proapoptóticas como Fas, Fas – ligando y las proteínas Bax, sin embargo estas no desarrollan apoptosis, al parecer por la alta expresión de moléculas antiapoptóticas como BCL-2. En contraposición las células epiteliales muestran un aumento en la apoptosis, la apoptosis epitelial contribuye al daño glandular y puede ser la consecuencia directa de la infiltración por linfocitos T citotóxicos. La apoptosis epitelial puede colaborar con los mecanismos de autoinmunidad ya que la presentación persistente de autoantígenos asociado a la alteración de la señalización derivada del epitelio apoptótico, puede provocar la inducción crónica de reacciones autoinmunes humorales y celulares. La apoptosis de células epiteliales puede ser un mecanismo mediante el cual hay una presentación persistente de moléculas intranucleares como los antígenos Ro y La (41).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

LOCALES

MANIFESTACIONES ORALES

El compromiso de las glándulas salivales mayores y menores produce xerostomía; aumenta la incidencia de infecciones (*candida sp.*), de fragilidad oral y caries dental. Adicionalmente se asocia con lesiones pseudomembranosas o eritematosas en la mucosa, fisuras linguales, atrofia y queilitis angular. Igualmente se puede presentar crecimiento glandular parotídeo y de glándulas salivares uni o bilateral en el cual debe descartarse la infección y las neoplasias (1,2).

MANIFESTACIONES OCULARES

Se observa disminución en el flujo y alteraciones en la composición lagrimal. La xeroftalmia predispone a erosiones en el epitelio que se manifiestan como sensación de cuerpo extraño, irritación, ojo rojo, fotofobia, fatiga ocular, entre otros. Dentro de las complicaciones más severas se encuentran la ulceración y cicatrización corneal, la queratitis bacteriana, y las infecciones en párpados. El compromiso ocular se diagnóstica al confirmar la disminución en la producción y estabilidad de la película lagrimal con el test de Schirmer y el tiempo de ruptura lacrimal respectivamente; el compromiso del epitelio corneal se evalúa al aplicar tinciones especiales como la rosa de bengala. (1,2).

OTRAS XEROSIS

También se reporta resequedad nasal, traqueal y vaginal; xerodermia con disminución en la sudoración (1).

SISTEMICAS

MUSCULOESQUELÉTICAS

Las artralgias de predominio en las pequeñas articulaciones de las manos y la sinovitis transitoria se pueden presentar con una prevalencia entre el 54% - 84%. Son raras las erosiones óseas pero podría existir cierto grado de disminución de espacios articulares; el dolor muscular es común no así la elevación en las enzimas musculares y solo se reporta polimiosistis en un 11% de los casos (1,2).

FENÓMENO DE RAYNAUD

Se puede presentar hasta en un tercio de los pacientes y en muchos casos precede los síntomas del síndrome seco; se asocia con mayor prevalencia de manifestaciones extraglandulares y artralgias de pequeñas articulaciones de las manos, la capilaroscopia de estos pacientes pueden ser anormal (1,42).

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

La disfagia es multicausal y se encuentra reportada hasta en el 75% de los pacientes (1). Se observan grados variables de dismotilidad esofágica cuya manifestación principal es el reflujo gastroesofágico; también existe el riesgo de reflujo laringofaríngeo (42).

MANIFESTACIONES PULMONARES

El compromiso pulmonar es relativamente común; el síntoma principal es la tos la cual es secundaria a la resequedad traqueal, la alteración en la movilización de secreciones y la hiperreactividad bronquial (presente en el 50 - 60% de los pacientes) pero también se reporta disnea y dolor torácico. Las alteraciones en las

pruebas funcionales se presentan hasta en el 75% de los pacientes (disminución en el flujo máximo espiratorio y en la difusión del monóxido de carbono). Las alteraciones encontradas en la tomografía de alta resolución son el patrón en vidrio esmerilado, las bronquiectasias, el engrosamiento septal, micromódulos y quistes parenquimatosos (1, 43). Los estudios de biopsia pulmonar muestran patrones de bronquiolitis, neumonía intersticial linfoide, y fibrosis. El subtipo histológico más común es la neumonitis intersticial no usual. Teniendo en cuenta la enfermedad de pequeña vía aérea que muestran estos pacientes, la inflamación sistémica y la infiltración de la submucosa por linfocitos T CD4+, se cree que existe una exocrinopatía autoinmune en la enfermedad pulmonar asociada al síndrome de Sjögren (1).

MANIFESTACIONES RENALES

El compromiso renal más común en el SS primario es el síndrome de acidosis tubular renal distal secundario a la infiltración tubulointersticial linfocítica. Existe proteinuria en el 20% de los casos aproximadamente al parecer secundaria al compromiso tubular proximal. La enfermedad glomerular es rara pero se puede presentar secundaria a depósitos de complejos inmunes en el contexto de vasculitis sistémicas (1,2).

MANIFESTACIONES HEPÁTICAS

El hígado se encuentra afectado en un pequeño porcentaje de los pacientes (5%), con enzimas hepáticas elevadas, anticuerpos antimitocondriales positivos y hallazgos histopatológicos de cirrosis biliar primaria estadio I, también se puede presentar el compromiso hepático como hepatitis autoinmune(42).

VASCULITIS

Puede presentarse hasta en el 15% de los pacientes con SS primario; en su forma cutánea localizada, como una púrpura palpable que en la histopatología se observa como vasculitis leucocitoclástica o como una vasculitis sistémica necrotizante que compromete las arterias de pequeño y mediano calibre de diferentes órganos y se relaciona generalmente a la presencia de crioglobulinemia e hipocomplementemia; en estos casos es importante tener en cuenta la posibilidad de infección por el virus de la hepatitis C (42).

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

Existe evidencia de compromiso tanto central como periférico pero su prevalencia e incidencia aun no están claramente definidas. Existe compromiso de pares craneanos, nervios periféricos y sistema nervioso central. La neuropatía periférica es la manifestación más común y puede presentarse de forma simétrica hasta en el 33% de los casos, igualmente hay neuropatía sensitiva que en los estudios histopatológicos es sugestiva de vasculitis y ganglionitis de las raíces dorsales. La neuropatía del trigémino es el compromiso craneal más común. También se encuentra disfunción autonómica e hipoacusia sensitiva.

El compromiso del sistema nervioso central es difícil de establecer y es necesario descartar otras causas; generalmente se asocia con altos títulos de SS-A y a compromiso vascular inflamatorio periférico, puede manifestarse como diferentes trastornos cognitivos, psiquiátricos y como mielitis transversa, entre otros (1,42).

OTRAS ALTERACIONES

En estos pacientes se ha demostrado un mayor riesgo de Linfoma no Hodgkin (LNH) al parecer asociado a las alteraciones crónicas en los linfocitos B, y asociación con la enfermedad tiroidea autoinmune (1,2).

TRATAMIENTO

CONVENCIONAL

El abordaje inicial del tratamiento en el SS es sintomático; a pesar de la mayor comprensión en la etiopatogenia de la enfermedad, su tratamiento persiste empírico. Su principal objetivo es el control del síndrome seco; entre los medicamentos utilizados se encuentran los lubricantes oculares, los sustitutos salivales y los estimulantes de la secreción glandular. A pesar de la naturaleza autoinmune de la enfermedad, existe poca evidencia de su efectividad y el uso de medicamentos inmunosupresores se limita a las manifestaciones sistémicas(44).

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES GLANDULARES

MANIFESTACIONES ORALES

La línea del tratamiento local consiste en la prevención de infecciones orales, el uso de sustitutos salivales y la estimulación del flujo salival (44). Es importante la higiene oral y las visitas frecuentes a controles odontológicos. Se recomienda el uso de flúor como parte de la crema dental o como rinse dental.

Los sustitutos salivales pueden mejorar la lubricación e hidratación de la mucosa oral a pesar de que su efecto es transitorio; entre esos se encuentran: agentes lubricantes en forma de geles, enjuagues bucales, lociones y cremas dentales (44). La lubricación se puede mantener al beber constantemente líquidos libres de azúcar como el agua. Se ha reportado el uso de acupuntura y tratamiento homeopático para el control sintomático (44).

MANIFESTACIONES OCULARES

Los medicamentos usados para el control sintomático son la terapia de reemplazo, los estimulantes locales de la secreción lagrimal y los procedimientos quirúrgicos de soporte. Se usan sustitutos artificiales de lagrimas estándar con alcohol polivinilo ó metilcelulosa ó lagrimas artificiales libres de preservativos. También se usan ungüentos lubricantes nocturnos y estimulación local con diquafosol tetrasódico; este último ha mostrado eficacia para mejorar los puntajes de alteraciones corneales sin modificar significativamente la sensación de cuerpo extraño (45). Los anti- inflamatorios no esteroideos y los corticosteroides oculares tienen un papel muy limitado en el tratamiento del SS (45). 6 estudios doble ciegos aleatorizados y otros estudios controlados prospectivos han mostrado la efectividad de emulsiones con ciclosporina A en los desenlaces subjetivos y objetivos del ojo seco (45).

ESTIMULACIÓN SECRETORIA

En los pacientes que no hay mejoría de los síntomas con las terapias de sustitución se deben usar secretagogos. Estos estimulan los receptores muscarínicos y dada su acción agonista colinérgica deben usarse con cuidado en pacientes con asma, glaucoma de ángulo estrecho, enfermedad cardiovascular severa, enfermedad biliar, iritis aguda, nefrolitiasis y diarrea. Existen 2 medicamentos aprobados para su uso en pacientes con SS; la pilocarpina y la cevimeлина (1, 44).

En 3 estudios aleatorizados controlados con pilocarpina han demostrado mejoría en xerostomía, xeroftalmia, resequedad vaginal, nasal, xerodermia, la capacidad para expectorar y aumento en el flujo salival; los efectos adversos más reportados son aumento en la sudoración, la frecuencia urinaria y cefalea (45).

La cevimelina ha sido evaluada en 4 estudios controlados con placebo en 3 de los cuales mostro mejoría en xerostomía, xeroftalmia y resequedad generalizada, con un estudio en el cual no se vieron diferencias significativas, los efectos adversos más comunes fueron náuseas y diaforesis (45).

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Corticosteroides

Los corticosteroides orales comparados con placebo y AINES no mostraron mejoría en las pruebas funcionales, ni en los marcadores de daño corneal o en los hallazgos histopatológicos (44,45).

Ciclosporina

El infiltrado linfocitario que predomina en el compromiso por SS es T ayudador, por lo cual se ha propuesto la utilidad de la ciclosporina teniendo en cuenta la inhibición en la producción de IL-2 que produce. La ciclosporina ha sido evaluada en 1 estudio controlado con placebo que mostro una tasa más alta de mejoría en xerostomía, sin cambios en las pruebas funcionales (44,45).

Metotrexate

El metotrexate es un medicamento inmunoregulador y antiinflamatorio que suprime las citoquinas proinflamatorias; por esta razón ha sido utilizado en los pacientes con SS; un estudios prospectivo mostró mejoría en los síntomas secos, sin mejoría en las pruebas funcionales y con una alta tasa de efectos adversos (41%) (44,45).

Se ha evaluado igualmente el papel de la azatioprina sin beneficio, la experiencia con talidomida mostró inicialmente beneficio en los síntomas secos y en algunos parámetros de laboratorio, pero con alta incidencia de efectos adversos por lo cual no fue posible su uso y con D-penicilamina los beneficios han sido marginales y con respecto a las pruebas funcionales de secreción lacrimal y salival (44,45).

En los casos de glomerulonefritis asociada con SS se ha intentado prednisolona de 0.5 a 1 mg por kilo y en los casos refractarios pulsos de ciclofosfamida 1g/m² de forma mensual, teniendo en cuenta el riesgo mayor de estos pacientes para el desarrollo de linfomas de células B (44).

Terapia Biológica

2 ensayos clínicos controlados aleatorizados han evaluado medicamentos anti-TNF (infliximab y etanercept), sin mostrar mejoría significativa. 2 ensayos clínicos aleatorizados se han realizado con rituximab, con pequeños tamaños de muestra no lograron mostrar mejoría en los desenlaces primarios (45).

Antimaláricos

La hidroxicloroquina y la cloroquina han sido usadas al menos desde hace 60 años para el manejo de los síntomas como fatiga, artralgias y mialgias en el SS (1) a pesar de desconocer claramente sus mecanismos de acción, existe evidencia que sugiere que su efecto podría estar relacionado con la inhibición de colinesterasas glandulares (46) y la inhibición de la acidificación de los endosomas con la subsecuente disminución de IFN tipo I (47); estudios retrospectivos han mostrado su capacidad para mejorar algunos parámetros funcionales, síntomas del síndrome seco ocular y oral y sobre todo algunos marcadores inflamatorios (45); entre los múltiples marcadores de inflamación se resalta la modificación luego del tratamiento de la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, la positividad de anticuerpos y títulos de los mismos (factor

reumatoideo, anti alfa fodrina) y títulos séricos de IgG, IgM e IgA (46); mas recientemente se ha reportado la disminución en la interleuquina BAFF sérica y salivar previamente descrita en esta revisión; sin embargo la relevancia clínica de estos cambios no ha sido claramente establecida, como tampoco la efectividad de estos medicamentos para la mejoría sintomática y funcional. Es por esto que siendo este medicamento ampliamente prescrito en los servicios de reumatología y medicina Interna luego del diagnóstico del Síndrome de Sjögren, es necesario establecer su efectividad y toxicidad en el tratamiento de esta patología.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la efectividad y toxicidad de los antimaláricos en el tratamiento del Síndrome de Sjögren en pacientes adultos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar la efectividad del tratamiento con antimaláricos en la mejoría sintomática de los pacientes con síndrome de Sjögren.

Evaluar la efectividad del tratamiento con antimaláricos en la mejoría de las pruebas funcionales glandulares.

Evaluar la efectividad del tratamiento con antimaláricos en la disminución de marcadores de inflamación en los pacientes con síndrome de Sjögren.

Establecer la toxicidad de los antimaláricos en los pacientes tratados con síndrome de Sjögren.

MÉTODOS

CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS PARA ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Ensayos clínicos aleatorizados, o estudios prospectivos, controlados o no, que evaluarán la efectividad del tratamiento con antimaláricos para el síndrome de Sjögren.

Tipos de participantes

Pacientes adultos, mayores de 18 años, con diagnóstico de síndrome de Sjögren según los criterios vigentes al momento del diagnóstico.

Tipos de intervención

Intervención

Cloroquina o hidroxicloroquina por vía oral.

Control

Placebo, o no tratamiento u otro tratamiento para el síndrome de Sjögren.

Tipos de desenlaces

- Mejoría de los síntomas: xerostomía y xeroftalmia.
- Mejoría en las pruebas funcionales de secreción glandular:
 - Test de Schirmer
 - Flujo salival en mm/min

- Mejoría del marcador de inflamación: velocidad de sedimentación globular.
- Eventos adversos severos: oculares, hepáticos, suspensión del tratamiento, hospitalización o muerte.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

Se trato de identificar todos los estudios relevantes independientemente del idioma y del estado de publicación (publicados, no publicados, impresos o en curso), no se realizó restricción por fecha. Se realizó búsqueda manual en las referencias de estudios preseleccionados.

Bases de datos

Se realizo búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: MEDLINE, LILACS, ISI WEB OF KNOWLEDGE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Con el fin de ubicar posibles estudios en curso, se realizó búsqueda de la literatura en el Registro Internacional de Estudios Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (WHO ICTRP).

En septiembre de 2010 se realizó búsqueda en MEDLINE (PubMed), usando la siguiente estrategia de búsqueda, sin límites por idioma o fecha de publicación:

```
((("Hydroxychloroquine"[Mesh] OR "Chloroquine"[Mesh]) OR
"Aminoquinolines"[Mesh]) OR "Antimalarials"[Mesh]) OR "Oxychloroquine"[All
Fields]) OR "Plaquenil"[All Fields] OR "Hydroxychloroquine Sulfate"[All Fields] OR
"Khingamin"[All Fields] OR "Chingamin"[All Fields] OR "Nivaquine"[All Fields] OR
"Chloroquine Sulfate"[All Fields] OR ("chloroquine"[MeSH Terms] OR
"chloroquine"[All Fields] OR ("sulfate"[All Fields] AND "chloroquine"[All Fields])) OR
"Chloroquine Sulphate"[All Fields] OR ("chloroquine"[MeSH Terms] OR
"chloroquine"[All Fields] OR ("sulphate"[All Fields] AND "chloroquine"[All Fields]))
OR "Aralen"[All Fields] OR ("chloroquine"[MeSH Terms] OR "chloroquine"[All
Fields]) OR "Arechine"[All Fields].)))) AND (((("Sjogren's Syndrome"[Mesh]) OR
("Sjogren*" OR "sicca" OR "XEROSTOMIA") OR ("Keratoconjunctivitis
```


Sicca"[Mesh])) OR ("Xerophthalmia"[Mesh] OR "Xerophthalmia*"))= 17 Referencias

En Octubre de 2010 se realizó búsqueda electrónica en LILACS, usando la siguiente estrategia de búsqueda:

Hidroxiclороquina OR Cloroquina OR Aminoquinolinas OR Antimalaicos OR Oxiclороquina OR Plaquenil OR Hidroxiclороquina Sulfato OR Khingamin OR Chingamin OR Nivaquine OR Cloroquina Sulfato OR Aralen OR Arechine [Palabras] and sicca OR XEROSTOMIA OR Sjogren OR Sjogrens OR Sjogren's OR Sjogren's Syndrome [Palabras] = 1 Referencia

En Octubre de 2010 se realizó búsqueda en ISI WEB OF KNOWLEDGE, usando la siguiente estrategia de búsqueda, sin límites por idioma o fecha de publicación:

(sicca* OR XEROSTOMIA* OR Sjogren* OR Sjogrens* OR Sjogren's* OR Sjogren's Syndrome*) AND Title=(Aminoquinolines* OR Chloroquine* OR Hydroxychloroquine* OR Chlorochin* OR Khingamin* OR Chingamin* OR Nivaquine* OR Chloroquine* OR Aralen* OR Arequin* OR Arechine* OR Oxychlorochin* OR Oxychloroquine* OR Hydroxychlorochin* OR Plaquenil* OR Hydroxychloroquine*) = 5 Referencias.

En Octubre de 2010 se realizó búsqueda electrónica en Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), usando la siguiente estrategia de búsqueda:

(Sjogren's syndrome (mesh) And (Aminoquinolinas OR Hydroxychloroquine OR chloroquine)) = 3 Referencias.

En Octubre de 2010 se realizó búsqueda electrónica en WHO ICTRP, usando la siguiente estrategia de búsqueda:

(sicca% OR xerostomia% OR Sjogren% OR Sjogrens% OR Sjogrens% OR Sjogrens Syndrome%) in Title AND (Aminoquinolines% OR Chloroquine% OR Hydroxychloroquine% OR Chlorochin% OR Khingamin% OR Chingamin% OR Nivaquine% OR Chloroquine% OR Aralen% OR Arequin% OR Arechine% OR Oxychlorochin% OR Oxychloroquine% OR Hydroxychlorochin% OR Plaquenil% OR Hydroxychloroquine%) in Intervention. = 0 Referencias

Selección inicial de referencias

Se realizó revisión de las listas de referencias de todos los estudios identificados, títulos y resúmenes para una primera selección de estudios a incluir.

COLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS

Dos de los autores (CG y VC) revisaron los títulos de los artículos y los resúmenes disponibles identificados en la búsqueda de la literatura y aplicaron los criterios de elegibilidad, en los casos en que la elegibilidad no era clara, se obtuvo la referencia completa. Los autores por consenso decidieron cuáles estudios cumplían los criterios de inclusión (Tabla 1). Los estudios excluidos y las razones de exclusión se muestran en la tabla de estudios excluidos (Tabla 2).

EXTRACCIÓN DE DATOS

Un autor (VC) extrajo los datos usando un formato de extracción de datos prediseñado (Apéndice 1) y un segundo autor (CG) verificó los datos extraídos de los artículos. Se extrajeron los datos para todos los desenlaces de interés (xerostomía, xeroftalmia, velocidad de sedimentación globular (VSG), test de Schirmer, flujo salival en mm/min y efectos adversos). Se extrajo el número de pacientes en los cuales se midió el desenlace para todos los desenlaces de interés y en todos los grupos de tratamiento. Para las variables dicotómicas se extrajo el número de eventos y el número de participantes en cada brazo de

tratamiento. Para las variables continuas se tomaron en cuenta los promedios aritméticos, las desviaciones estándar y el número de pacientes para cada grupo de tratamiento. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SEGOS EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

2 Autores (VC y CG) evaluaron el riesgo de sesgo en cada uno de los estudios usando una herramienta ajustada (Apéndice 1) basada en la evaluación de riesgo de sesgos de la colaboración Cochrane (48), donde se adicionó un dominio en el cual se especificó si el estudio fue controlado o no, y otro dominio que evaluó si se realizó ajuste por variables de confusión para los estudios sin asignación aleatoria (cuasi-experimentos). Se utilizaron 7 dominios que fueron calificados como bajo riesgo de sesgo (con “sí”) y alto riesgo de sesgo (con “no”) o “no claro”. Se resumió la información en una tabla de riesgo de sesgo (Tabla 3).

PLAN DE ANÁLISIS

Cuando en los desenlaces de interés se encontraron resultados de más de un estudio se presentó un resumen meta-analítico de los mismos. De lo contrario se informaron los hallazgos en forma aislada.

Realización del meta-análisis

Se exploró la heterogeneidad mediante las pruebas Q de Cochran y de I^2 . En la prueba Cochran se consideró ausencia de heterogeneidad en ausencia de significancia estadística, es decir $p > 0.05$. La prueba de I^2 se interpretó de la siguiente forma: 0% ausencia de heterogeneidad, entre 0 y 25% heterogeneidad leve, entre 25% y 50% heterogeneidad moderada, y mayor al 50% gran heterogeneidad. Normalmente no se recomienda conducir meta-análisis en

presencia de gran heterogeneidad. Sin embargo se anticipó en la actual revisión la presencia de heterogeneidad, dado que en su mayoría son estudios no controlados, con diferentes formas de aplicar antimaláricos y con diferentes formas de medir los desenlaces, por lo cual se decidió presentar los resultados en forma agregada (meta-análisis), con sus respectivas pruebas de heterogeneidad, tratando de explicarla y siendo prudentes en la interpretación.

Dado que se anticipó importante heterogeneidad, se realizó el meta-análisis usando el método de Mantel-Hanszel, modelos aleatorios, con OR (razón de odds) como medida de asociación para los desenlaces dicótomos.

Para desenlaces continuos, se utilizó la diferencia de medias (estandarizada en el caso de usar diferentes unidades de medida).

El análisis se realizó para estudios comparativos, y para estudios sin grupo control. En los meta-análisis (MA) de desenlaces sin grupo control, se incluyeron dichos estudios y los resultados de los brazos de antimaláricos de los estudios comparativos. Este ejercicio se realizó con el fin de conocer los márgenes de respuesta clínica con mayor poder, al tener información escasa de estudios controlados. Para realizar el MA de estos estudios se tomó como referencia la diferencia entre el antes y el después, en el caso de variables cuantitativas. En el caso de la diferencia de promedios entre un “antes” y un “después” se estimó bajo el supuesto de datos dependientes, se estimó su error estándar y se realizó el MA usando el método de inverso de la varianza, modelos aleatorios. Para realizar el MA de proporciones, de estudios sin grupo control, se estimó su error estándar y se realizó bajo el modelo de efectos aleatorios, por el método de inverso de la varianza.

No fue posible realizar exploración gráfica (funnel plot) o estadística (Egger test), dado que no hubo suficiente poder, en ninguno de los desenlaces, para hacerlo.

El análisis estadístico fue realizado en Review Manager 5.0 (49).

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda arrojó 22 artículos de los cuales 8 fueron elegibles y se incluyeron 6 para el estudio (Tabla 1), con un total de 16 artículos excluidos (Tabla 3). Dos de los estudios elegibles se excluyeron por insuficiente información en los resúmenes y la imposibilidad de la consecución del texto completo. De los 6 estudios incluidos se encontró un estudio doble ciego, cruzado, aleatorizado, controlado con placebo; un estudio controlado y 4 estudios prospectivos sin grupo control (antes y después) (figura 1).

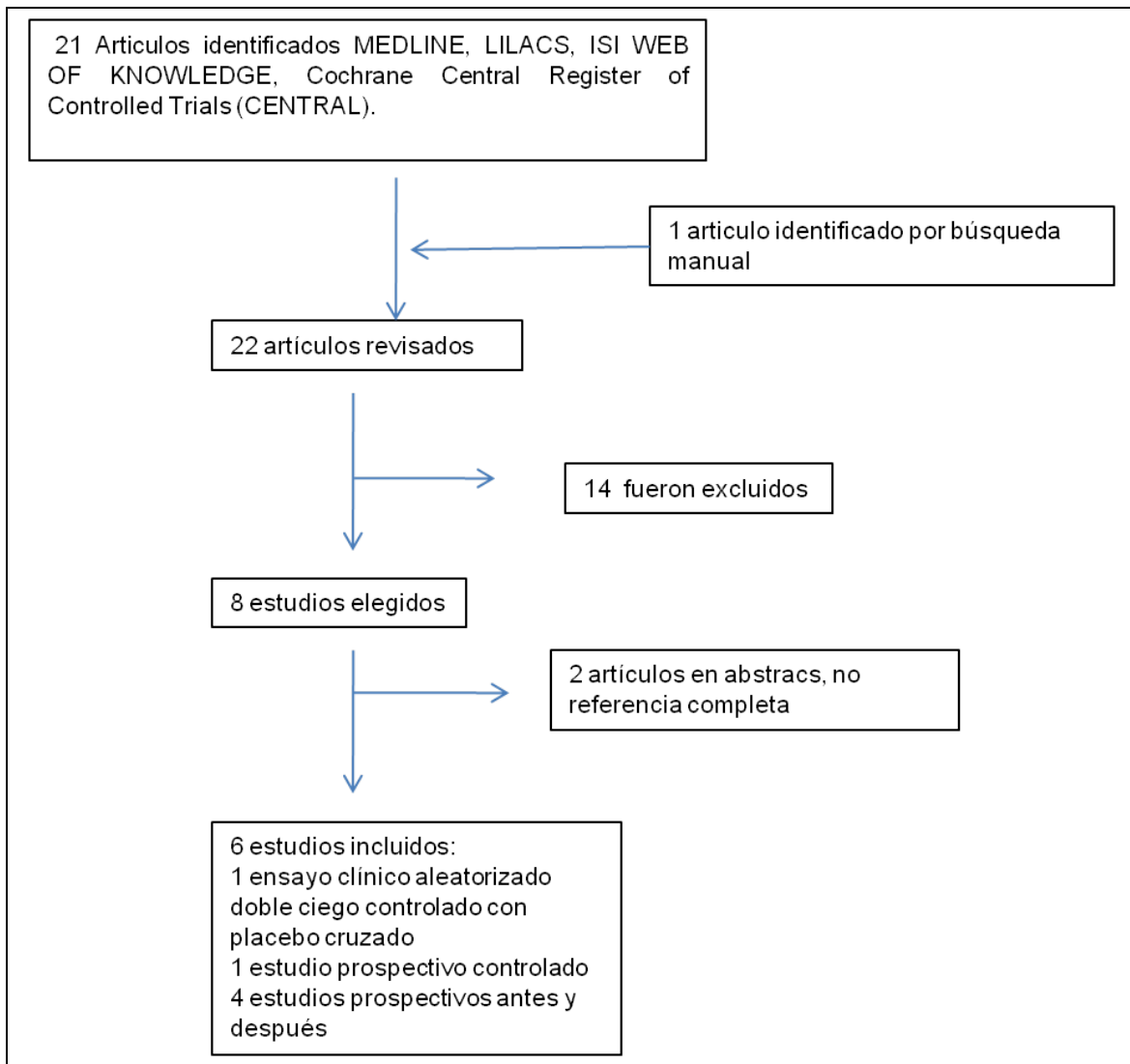


Figura 1. **Flujograma de resultado de búsqueda.**

Descripción general de los artículos

Todos los estudios incluyeron mujeres con diagnóstico de síndrome de Sjögren primario, con promedio de edad entre 46 y 58 años. La duración de la enfermedad al momento del ingreso al estudio se encontraba entre 2.5 y 5 años; el periodo de tratamiento con antimalárico variaba según el estudio, tan corto como 15 semanas en promedio (50) hasta 48 meses. La gran mayoría de los estudios realizaron la medición de desenlaces al año de tratamiento. La dosis usada de antimalárico fue de 150 mg hasta 300 mg de Cloroquina (50) y de 200 mg hasta 800 mg día de hidroxicloroquina; las dosis más altas se usaron en los estudios más antiguos. En ningún estudio se presentaron muertes u hospitalizaciones asociadas a la intervención.

Solo un estudio fue comparado con placebo (52) el resto fueron comparados contra no tratamiento. Cada estudio evaluó las modificaciones en los síntomas secos, los marcadores inflamatorios y las pruebas funcionales de forma muy variada como se describe para cada estudio en la tabla 1.

TABLA 1. Estudios incluidos

ESTUDIO	
Heaton 1959 (50)	CARACTERÍSTICAS
	Métodos
	Inglaterra. No grupo control, medición antes y después. No estimación de tamaño de muestra.
	Población
	25 Pacientes de sexo femenino entre 35 y 82 años promedio de 54 años; duración del tratamiento de 2 a 22 semanas, promedio de 15 semanas.
	Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de síndrome de Sjögren, no es claro si primario o secundario, tratados por varios años con tratamiento convencional no especificado. Criterios de Exclusión: no se describen.
	Intervención
Cloroquina 300 mg al día por 3 semanas, luego 150 mg al día ó Hidroxicloroquina 800	

mg diarios por 8 a 12 semanas con posterior dosis de mantenimiento de 400 mg

Comparador

No grupo control

Desenlaces

Mejoría en síntomas oculares graduada como: No mejoría, mejoría, gran mejoría.

Suspensión por efectos adversos.

Observaciones

No todos los pacientes presentaban la misma secuencia de intervención, 5 pacientes recibieron menos de 12 semanas de tratamiento (entre 2 y 8 semanas); 7 pacientes pasaron de cloroquina a hidroxiclороquina.

EVALUACIÓN RIESGO DE

SESGOS

DOMINIO

Calificación

Explicación

¿Controlado?

No

Antes y después, el grupo sin intervención eran los mismos pacientes con reciente diagnóstico de la enfermedad pero sin tratamiento,

¿Generación de la secuencia apropiada?

No

No aplica

¿Ocultamiento de la secuencia?

No

No, antes y después

¿Cegamiento de pacientes?

No

No aplica

¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces clínicos y serológicos?

No

No aplica

¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces funcionales?

No

No aplica

¿Datos completos?

Si

No se midieron parámetros inflamatorios, no hay datos sobre los parámetros funcionales.

¿Se evitó el sesgo de reporte selectivo?

Si

Aparentemente si, se muestran efectos adversos y las diferencias en duración y tipo de tratamiento

¿Ajuste por variables de confusión?

No

No se reporta.

¿Libre de otras fuentes de sesgo?

No

No son claros los criterios de inclusión, ni las intervenciones previas o cointervenciones.

Fox 1988 (51)

CARACTERÍSTICAS		
Métodos		
Estados Unidos. Grupo control (pacientes elegibles que no aprobaron consentimiento informado). No estimación de tamaño de muestra. Seguimiento por 12 meses.		
Población		
20 Pacientes de sexo femenino con edades promedio entre 46 +/- 7 en el grupo de intervención y 53 +/- 10 en el grupo control, sin diferencias significativas en los valores basales de: Test de Schirmer, hemoglobina, VSG, IgG, IgM e IgA séricas totales, y Factor reumatoideo IgA e IgM.		
Criterios de inclusión: Diagnóstico de síndrome de Sjögren Primario con keratoconjuntivitis sicca, biopsia glandular menor grado 4, Hiperglobulinemia, elevación del factor reumatoideo, y títulos de anti- SSA (Ia). Criterios de Exclusión: Pacientes que recibieran medicamentos inmunosupresores excepto esteroides.		
Intervención		
Hidroxicloroquina 200 mg diarios por 12 meses		
Comparador		
No tratamiento		
Desenlaces		
IgA, IgG, IgM, factor reumatoideo IgG, IgA, para-proteína del factor reumatoideo, producción in vitro de factor reumatoideo luego del tratamiento con hidroxycloroquina, hemoglobina, velocidad de sedimentación, test de Schirmer, y flujo parotídeo.		
Observaciones		
No otros		
EVALUACIÓN RIESGO DE SESGOS		
DOMINIO	Calificación	Explicación
¿Controlado?	Si	El grupo control se conformó con los pacientes que cumplían los criterios de inclusión pero rechazaron el consentimiento informado.
¿Generación de la secuencia apropiada?	No	No hubo asignación aleatoria.
¿Ocultamiento en la secuencia?	No	No hubo
¿Cegamiento pacientes?	No	No hubo.
¿Cegamiento de evaluadores de	No	No hubo.

	desenlaces clínicos y serológicos?		
	¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces funcionales?	No	No hubo.
	¿Datos completos?	No	No hay medición de síntomas ni efectos adversos, aunque estos no se encontraban en los desenlaces a medir; para los desenlaces que buscaban se muestran todos los datos, no reportan pérdidas en ninguno de los 2 grupos
	¿Se evitó el sesgo de reporte selectivo?	No	No reportan efectos adversos.
	¿Ajuste por variables de confusión?	No	No se describe.
	¿Libre de otras fuentes de sesgo?	No	No se mencionan co-intervenciones.

Kruize 1993 (52)	CARACTERÍSTICAS
	Métodos
	Países Bajos. Estudio prospectivo, controlado con placebo, doble ciego seguimiento a 2 años cruzado. No estimación de tamaño de muestra. Seguimiento 2 años, mediciones a 12 meses. 19 pacientes aleatorizados.
	Población
	100% mujeres, edades en el grupo de HC – Pla: 52.8 (16.1); en el grupo de Pla – HC: 51.0 (15.8), Edad media entre los grupos 51.9 (15.5). Duración de la enfermedad al inicio del estudio: HC-Pla: 2.5 (0.1-15.0); Pla – HC: 5.0 (0.6-23.0) con una duración media entre los 2 grupos 3.0 (0.1 – 23.0). Criterios de inclusión: Diagnóstico de síndrome de Sjögren según los criterios de 1987 de Daniels y Talal. Criterios de Exclusión: tratamiento con hidroxicloroquina, corticosteroides, o medicamentos inmunosupresores en los 3 meses previos al estudio; contraindicaciones oftalmológicas para el uso de hidroxicloroquina como retinitis pigmentosa y la concurrencia de otras enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y enfermedad mixta del tejido conectivo.
	Intervención
	Hidroxicloroquina (HC) 400 mg vía oral por 1 año y 1 año de placebo (Pla) durante el otro año, se aleatorizaron los grupos al orden HC – Pla ó Pla- HC.
Comparador	

Placebo		
Desenlaces		
Eficacia para mejoría sintomática según cuestionario de síntomas: xeroftalmia, sensación de cuerpo extraño, infección de los párpados, xerostomía, edema de glándulas salivares, fatiga, mialgias y artralgias. Edema parotídeo, submandibular o de glándulas salivares; linfadenopatías o esplenomegalia. Parámetros bioquímicos: VSG, Hemoglobina, Albumina, globulinas alfa 1 alfa 2 beta y gama; IgG, IgM, IgA. ANAS, FR, SSA y SSB. Actividad de glándulas lacrimales, actividad de glándulas salivares, inflamación de glándulas salivares. Seguridad y tolerabilidad.		
Observaciones		
5 pacientes fueron excluidos del análisis, 2 pacientes en HC – Pla, uno por recibir esteroides sistémicos por neuropatía periférica, y otro por derrame pleural, y diagnóstico aparente de Linfoma de Burkitt, falleció. 3 en el grupo de Pla – HC, 1 recibió esteroides por neuropatía periférica progresiva, otra pacientes suspendió el estudio por problemas psiquiátricos y otro paciente se excluyó del análisis por falta de adherencia. 1 paciente presentó alteraciones en las enzimas hepáticas.		
EVALUACIÓN RIESGO DE		
SESGOS		
DOMINIO	Calificación	Explicación
¿Controlado?	Si	Grupo placebo, cruzado
¿Generación de la secuencia apropiada?	Si	“in blocks of four” aleatorización en bloques
¿Ocultamiento en la secuencia?	No es claro	“The first group was treated with hydroxychloroquine for one year and with placebo during the second year. In the second group. Treatment was given in the reverse order.” Al parecer los autores conocían el orden en que habían sido manejados los pacientes.
¿Cegamiento pacientes?	Si	“Placebo tablets, indistinguishable from hydroxychloroquine tablets, were also given”.
¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces clínicos y serológicos?	No es claro	No es claro si el cegamiento se mantuvo al personal encargado de administrar el tratamiento y a los autores.

	¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces funcionales?	No es claro	Para la lectura de la cintigrafía solo en algunos pacientes.
	¿Datos completos?	No	Se muestran datos de todas las variables medidas, sin embargo no hay datos para el análisis de 5 pacientes en total de los 19 aleatorizados inicialmente. Pérdidas mayores al 30% no explicadas.
	¿Se evitó el sesgo de reporte selectivo?	SI	Se presentaron los desenlaces propuestos.
	¿Ajuste por variables de confusión?	SI	Hubo asignación aleatoria.
	¿Ajuste por variables de confusión?	No	Las características basales de los grupos no son comparables (VSG, tiempo de duración de la enfermedad previa al ingreso del estudio, IgG). No se describe periodo de lavado.

Tishler 1999 (53)	CARACTERÍSTICAS
	Métodos
	Israel. Estudio abierto prospectivo con seguimiento a 12 meses. 14 pacientes.
	Población
	100 % mujeres con edad promedio de 58 años (DS 10.3), duración promedio de la enfermedad de 4.2 años (DS 2.3)
	Intervención
	Hidroxicloroquina 200 mg día por 12 meses.
	Comparador
	Antes y después, no tratamiento, sin grupo control.
	Desenlaces
Eficacia con respecto a presencia y severidad de síntomas evaluados en un escala visual análoga (EVA): xerostomía, edema de las glándulas salivares, xeroftalmia, fatiga, artralgias, alteración del sueño; Signos de edema parotídeo, linfadenopatías y sinovitis. Parámetros bioquímicos evaluados al ingreso, 6 y 12 meses: VSG, proteína C reactiva, electroforesis sérica de proteínas; test rutinarios hematológicos y bioquímicos para evaluar la seguridad y tolerabilidad del medicamento. Concentraciones séricas y salivales de: IL6, Receptor soluble de IL-2 y ácido hialurónico; flujo salival en mm/min,	
Observaciones	

	No aplica		
	EVALUACIÓN RIESGO DE SESGOS		
	DOMINIO	Calificación	Explicación
	¿Controlado?	No	Estudio abierto prospectivo no controlado
	¿Generación de la secuencia?	No	No controlado
	¿Ocultamiento en la secuencia?	No	No controlado
	¿Cegamiento pacientes?	No	No
	¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces clínicos y serológicos?	No	No
	¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces funcionales?	No	No
	¿Datos completos?	Si	Se muestran los datos para todos los desenlaces evaluados, los desenlaces son relevantes, reportan incidencia de efectos adversos (0) y no hubo pérdidas.
	¿Se evitó el sesgo de reporte selectivo?	Si	Aunque no tiene protocolo publicado para comparar parece que sí.
	¿Ajuste por variables de confusión?	No	No se reporta.
	¿Libre de otras fuentes de sesgo?	Si	Sin comentarios.
Yavuz 2010 (54)	CARACTERÍSTICAS		
	Métodos		
	Turquía .Estudio prospectivo no controlado de 32 pacientes antes y después.		
	Población		
	32 mujeres que habían recibido hidroxiclороquina por 48 meses, con una edad promedio de 57 años (IQR 19 – 77) y una duración de la enfermedad promedio de 48 meses (IQR 24 – 144).		
	Intervención		
	Hidroxiclороquina 6.5 mg/kg/día por 48 meses.		
	Comparador		
	Antes y después, no tratamiento, sin grupo control.		
	Desenlaces		

Medidas al inicio durante el tratamiento con HCQ y 12 semanas después del tiempo de lavado. Test funcionales: Daño de la superficie corneal con coloraciones de fluoresceína y tinción con lisamina verde; Test de Schirmer con y sin anestesia; tiempo de ruptura lagrimal. Valoración subjetiva: índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI), cuestionario NEI-VFQ-25 y un Score total de síntomas de ojo seco, teniendo en cuenta los siguientes síntomas: resequedad, quemazón, sensación de cuerpo extraño, prurito, fotofobia, ojo rojo y visión borrosa. Según frecuencia de cada síntoma (0= nunca, 1= a veces, 2=la mitad del tiempo, 3= casi todo el tiempo y 4= todo el tiempo) y según severidad (0=sin síntoma, 1=leve, 2= moderado, 3= severo, 4= muy severo que limita las actividades diarias normales) se puntúa un score total. Determinación de BAAF (factor activador de células B) en fluido lagrimal y suero.

Observaciones

Dado el compromiso severo de algunos pacientes y la dificultad para obtener la muestra lagrimal solo se lograron medir niveles de BAAF lagrimal en 18 pacientes.

**EVALUACIÓN RIESGO DE
SESGOS**

DOMINIO	Calificación	Explicación
¿Controlado?	No	Estudio prospectivo no controlado, antes y después
¿Generación de la secuencia apropiada?	No	No
¿Ocultamiento en la secuencia?	No	No
¿Cegamiento pacientes?	No	No
¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces clínicos y serológicos?	No	No aplica
¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces funcionales?	No	No aplica
¿Datos completos?	No	No se logro obtener niveles de BAAF lagrimal en 12 pacientes. Aunque reportan medidas funcionales, sintomáticas y de inflamación, utilizaron un grupo control para la medición de BAAF el cual no se describe.

			Describen las pérdidas y el por qué de los datos no obtenidos pero no los incluyen en el análisis.
	¿ Se evitó el sesgo de reporte selectivo?	No	No reportan efectos adversos
	¿Ajuste por variables de confusión?	No	No se reporta.
	¿Libre de otras fuentes de sesgo?	No	Se uso grupo control para uno de los desenlaces y no se muestran sus características.
Çankaya 2010 (55)	CARACTERÍSTICAS		
	Métodos		
	Turquía .Estudio prospectivo no controlado de 30 pacientes antes y después. Seguimiento a 30 meses		
	Población		
	30 mujeres con una edad promedio de 48.9 ± 10.5 (34 – 78).		
	Intervención		
	Hidroxicloroquina 400 mg día vía oral por 30 semanas		
	Comparador		
	Antes y después, no tratamiento, sin grupo control.		
	Desenlaces		
	Resequedad y agrietamiento de los labios, resequedad lingual y piscina salival; cuestionario para evaluar xerostomía teniendo en cuenta: boca seca continua, sensación de quemazón en mucosa oral, dificultad para la masticación, necesidad de líquidos para la deglución, necesidad frecuente de humedecer la mucosa oral, cada síntoma fue evaluado según la escala visual análoga (EVA). Flujo salival estimulado y no estimulado.		
	Observaciones		
	No aplica		
	EVALUACIÓN RIESGO DE		
SESGOS			
DOMINIO			
	Calificación	Explicación	
¿Controlado?	No	Estudio prospectivo no controlado, antes y después	
¿Generación de la secuencia apropiada?	No	No	

	¿Ocultamiento de la secuencia?	No	No
	¿Cegamiento pacientes?	No	No
	¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces clínicos y serológicos?	No	No
	¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces funcionales?	No	No
	¿Datos completos?	Si	No reporte de pérdidas.
	¿Se evitó el sesgo de reporte selectivo?	No	No reportan efectos adversos
	¿Ajuste por variables de confusión?	No	No se reporta
	¿Libre de otras fuentes de sesgo?	Si	Sin comentarios.

Tabla 2. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgos.

	¿Controlado?	¿Generación de la secuencia apropiada?	¿Ocultamiento de la secuencia?	¿Cegamiento de pacientes?	¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces clínicos y serológicos?	¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces funcionales?	¿Datos completos?	¿Se evitó el sesgo de reporte selectivo?	¿Ajuste por variables de confusión?	¿Libre de otras fuentes de sesgo?
Heaton 1959 (50)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	NO
Fox 1988 (51)	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Kruize 1993 (52)	SI	SI	NC	SI	NC	NC	NO	SI	SI	NO
Tishler 1999 (53)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI
Yavuz 2010 (54)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Çankaya 2010 (55)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI

TABLA 3. Estudios excluidos

Referencia	Motivo de exclusión
Rihl. 2009 (46)	Estudio retrospectivo
Wang 2007 (56)	Modelo murino
Lazaro 2007 (57)	Estudio sobre lupus eritematoso sistémico de inicio tardío.
Zhang 2007 (58)	Estudio retrospectivo
Bai 2007 (59)	No se midieron los desenlaces de interés para esta revisión
Lyons 2007 (60)	Estudio retrospectivo
Dawson 2005 (61)	No se midieron los desenlaces de interés, efecto in vitro de la hidroxiclороquina
Steinfeld 2003 (62)	Revisión de tema
Ostuni 1996 (63)	Estudio descriptivo retrospectivo en menores de 16

	años
Ferraccioli 1996 (64)	Estudio piloto, se obtuvo el abstract pero los datos eran insuficientes para completar el análisis, no se logro encontrar la referencia completa.
Fox 1996 (65)	Estudio retrospectivo
Manoussakis 1996 (66)	Revisión de tema
Ivanova 1988 (67)	Estudio descriptivo.
Vasil'ev 1988 (68)	Elegido para el estudio pero no se consiguió texto completo, información incompleta en el resumen.
Lakhanpal 1985 (69)	Elegido por título, no disponibilidad de resumen, no texto completo, artículo en polaco.
Chlebowski 1966 (70)	No disponibilidad de resumen, no texto completo, artículo en polaco.

Evaluación de la calidad de los estudios

En la Tabla 3 se observa como la totalidad de los estudios se puede clasificar como de alto riesgo de sesgos dado que fueron estudios en su mayoría no controlados, no aleatorizados, sin cegamiento ni para los pacientes ni para los evaluadores, no reportan el ajuste por variables de confusión y adicionalmente son estudios con tamaño de muestra pequeño no calculado. Es importante que el único estudio aleatorizado fue cruzado y no tuvo tiempo de lavado luego del tratamiento con hidroxicloroquina al cambiar a placebo; adicionalmente este estudio presento un alto porcentaje de pérdidas en cada brazo 25 – 30%.

Resultados de cada estudio según el desenlace

El estudio más antiguo realizado por Heaton (50) solo evaluó mejoría de la xeroftalmia y efectos adversos, 17 de 25 pacientes presentaron mejoría en los síntomas oculares y 5 de 25 pacientes presentaron alteraciones oculares que llevaron a la suspensión del tratamiento; los síntomas gastrointestinales menores mejoraron con disminución en la dosis de antimaláricos.

El estudio conducido por Fox (51), mostro una diferencia significativa en los valores de velocidad de sedimentación globular para el grupo de hidroxicloroquina, al inicio 72 ± 12 y 44 ± 18 luego de 12 meses, con valores de 67 ± 20 y 52 ± 26 en el grupo control (p no significativa). Este estudio no mostro diferencias en las pruebas de secreción parotídea o test de Schirmer.

En el único estudio publicado controlado con placebo (52) se observaron varios marcadores clínicos e inflamatorios, entre ellos inmunoglobulinas séricas totales y anticuerpos; donde llama la atención que a pesar de la asignación aleatoria los valores de velocidad de sedimentación globular y la duración de la enfermedad al momento del diagnóstico presentan diferencias importantes entre los dos brazos de tratamiento, lo cual podría estar en relación con un porcentaje de pérdidas para el análisis de alrededor del 25 – 30% de los pacientes. No mostró diferencias significativas en el test de Schirmer, VSG, mejoría en pruebas funcionales, xerostomía o xeroftalmia.

En 1999 Tishler (53) realiza un estudio prospectivo con 14 pacientes, sin grupo control, que se enfoca principalmente en marcadores inflamatorios, encontrando diferencias estadísticamente significativas en niveles séricos y salivales de Interleuquina-6 (IL -6) y concentraciones salivales de ácido hialurónico. No se reportan diferencias significativas en xerostomía, xeroftalmia o pruebas de secreción glandular; pero sí muestra diferencias estadísticamente significativas para las variables VSG y proteína C reactiva. Con valores promedio de VSG de 43.1 (DE 18.6) al inicio del estudio y de 27.2 (DE 12.4) 12 meses después del uso de hidroxicloroquina ($p < 0.05$).

En el 2010 Yavuz (54) realiza un estudio de antes y después con 32 pacientes que habían recibido 48 meses de hidroxicloroquina a 6.5 mg/kg/día, con mediciones al inicio y luego de un periodo de lavado de 12 semanas. Al evaluar los síntomas oculares con un puntaje de severidad que calificaba 6 síntomas según la escala

visual análoga (EVA), se comparaban los resultados al inicio y al final, siendo $3,1 \pm 2,3$ con HQ al inicio y $9,1 \pm 4,9$ después de 12 semanas de no tratamiento ($p < 0.0001$) . No se encontró mejoría en el test de Schirmer.

También en el 2010 Çankaya (55) hace un estudio prospectivo con 30 pacientes con tratamiento con HQ 400 mg al día por 30 semanas y encuentra mejoría de la prueba de flujo salival en mm/min, con valores de 0.161 (DE 0.066) al inicio sin tratamiento y 0.212 (DE 0.127p <0.05) luego de 30 semanas; sin mejoría en la Xerostomía calificada por evaluación visual análoga.

En cuanto al análisis meta-analítico de los resultados de los estudios se encontró:

Análisis contra grupo control (placebo o no tratamiento)

Para xeroftalmia solo se incluyó un estudio en el análisis (52) y se encontró un OR de 2.27 (intervalo de confianza (IC) 95% 0,38 – 13.34) (Figura 2). En el análisis de mejoría en el test de Schirmer se incluyeron 2 estudios en el análisis (51, 52) y se encontró una diferencia de promedios de -1.03 (IC95%: -2.38 – 0.32) no estadísticamente significativa en contra del tratamiento con antimalárico (Figura 3). En mejoría sintomática de xerostomía se incluyó un estudio (52) encontrándose un OR de 1 no significativo (0.02 – 5) (Figura 4). En cuanto a VSG se incluyeron 2 estudios para el análisis (51, 52) y se encontró una diferencia de promedios no significativa de - 6. 98 (IC95% -20.73 – 6.76) con una tendencia a favor del antimalárico (Figura 5). En cuanto a eventos adversos (oculares, hepáticos, muerte hospitalización) se incluyó un estudio (52) con un OR no significativo de 3.22 (IC95% 0.12 – 86.09).

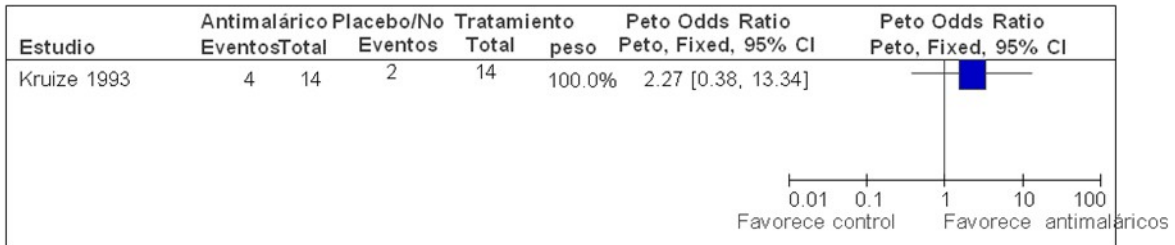


Figura 2. Antimalárico vs Placebo/No tratamiento, desenlace: Mejoría xeroftalmía.

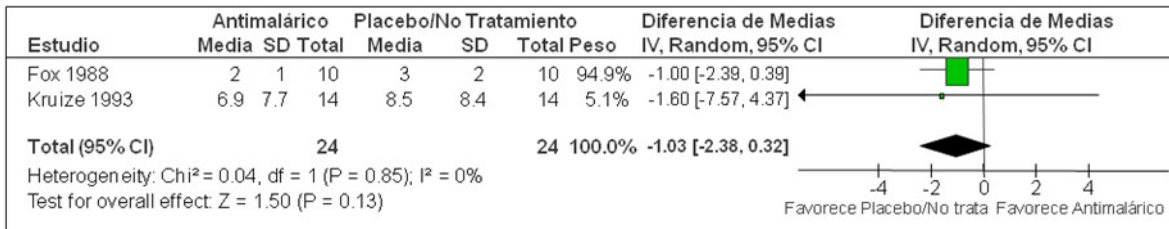


Figura 3. Antimalárico vs Placebo/No tratamiento, desenlace: Mejoría xeroftalmía, test de Schirmer.

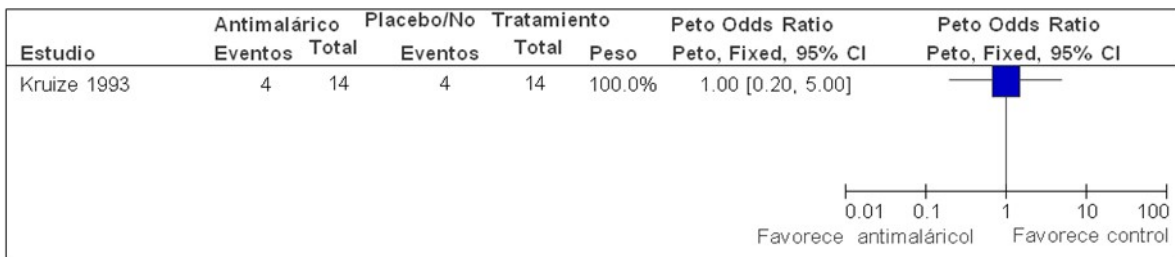


Figura 4. Antimalárico vs Placebo/No tratamiento, Desenlace: Mejoría xerostomía.

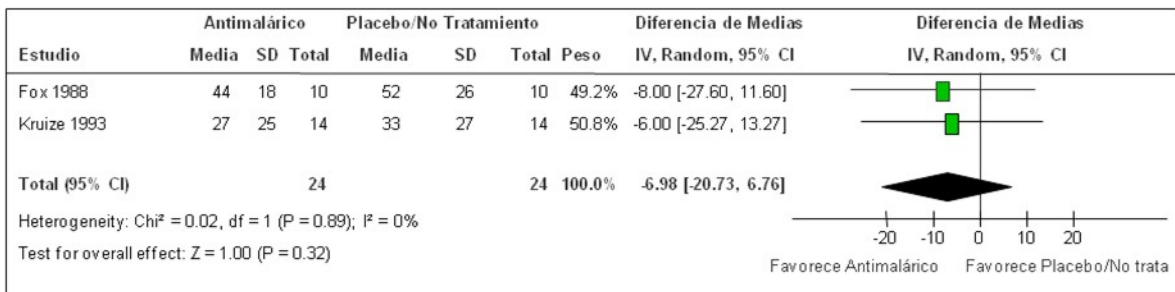


Figura 5. Antimalárico vs Placebo/No tratamiento, desenlace: Velocidad de sedimentación globular.

Análisis del efecto del antimalárico sin grupo control

Para el análisis de mejoría en la xeroftalmia se incluyeron 3 estudios (50, 51, 52) encontrándose un porcentaje de mejoría del 33% pero tan bajo como 0% y tan alto como 75% (IC95% 0.33, -0.08 – 0.75, I² 95%) (Figura 6). En cuanto al test de Schirmer se incluyeron 3 estudios (51, 52, 54) y se estimó una diferencia entre promedios no significativa de 1.06 (IC95% 0.83 – 1.29) (Figura 7). Para el desenlace xerostomía se incluyeron 2 estudios (52, 53), porcentaje de mejoría con antimalárico de 0.20 (IC95% 0.05 – 0.34) (Figura 8). En cuanto a la mejoría de la xerostomía medida como puntaje de EVA, se incluyó 1 estudio (55) con una diferencia no significativa entre los 2 promedios de 0.74 (IC95% - 0.01 a 1.58), con una tendencia a favor del antimalárico (Figura 9). En cuanto a las pruebas de flujo salival se analizaron 2 estudios (53,55) con una diferencia de promedios no significativa de 0.03 (IC95% -0.01 a 0.07) con una discreta tendencia a favor del antimalárico. Con respecto a la velocidad de sedimentación se estimó un cambio significativo en el promedio de 3 estudios (51, 52, 53) con el uso del antimalárico, 16.89 (IC95% 5.45 – 28.34) (Figura 10), sin embargo con una heterogeneidad del 95%. Y finalmente al evaluar efectos adversos se incluyeron 3 estudios (50, 52, 53), con una proporción de eventos adversos de 0.09 (IC95% -0.00 – 0.18).

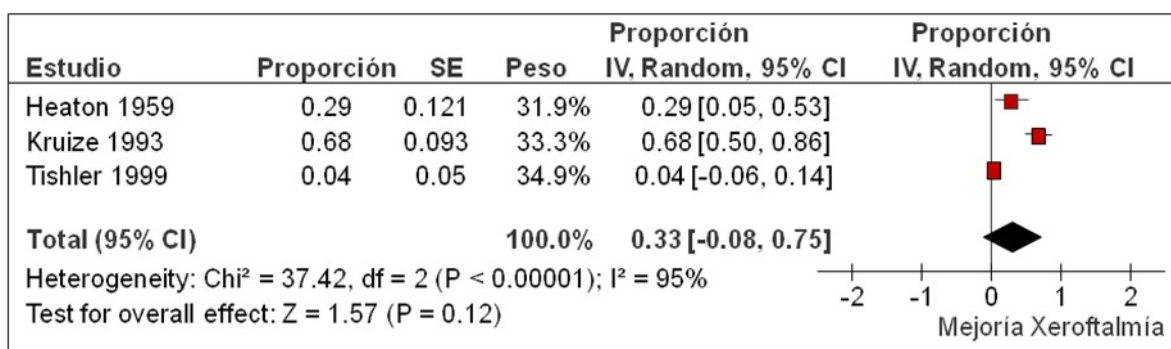


Figura 6. Antimalárico (Sin grupo control), desenlace: Mejoría xeroftalmía.

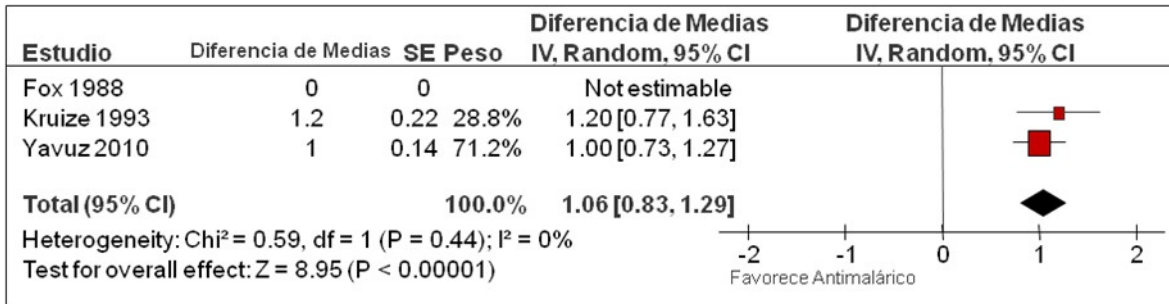


Figura 7. Antimalárico (Sin grupo control), desenlace: Mejoría xeroftalmía, test de Schirmer.

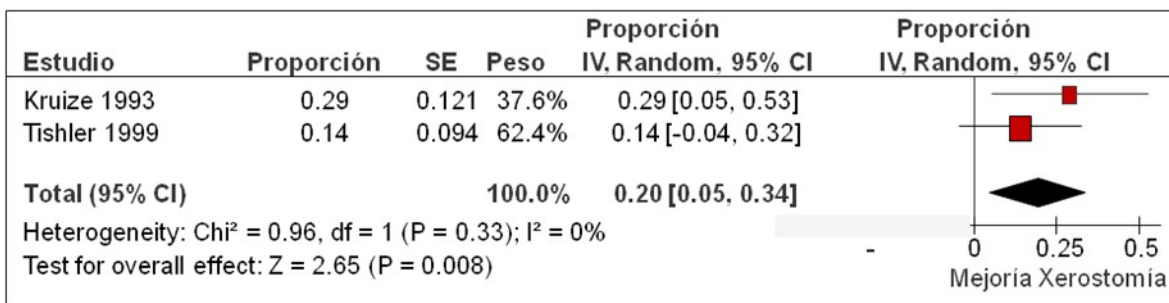


Figura 8. Antimalárico (Sin grupo control), desenlace: Mejoría xerostomía

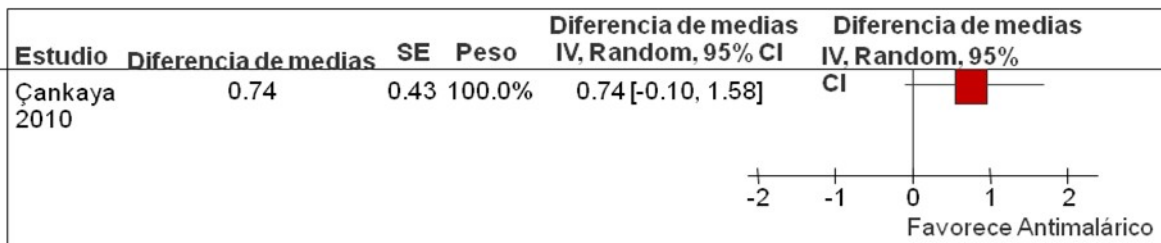


Figura 9. Antimalárico (Sin grupo control), Desenlace: Mejoría xerostomía

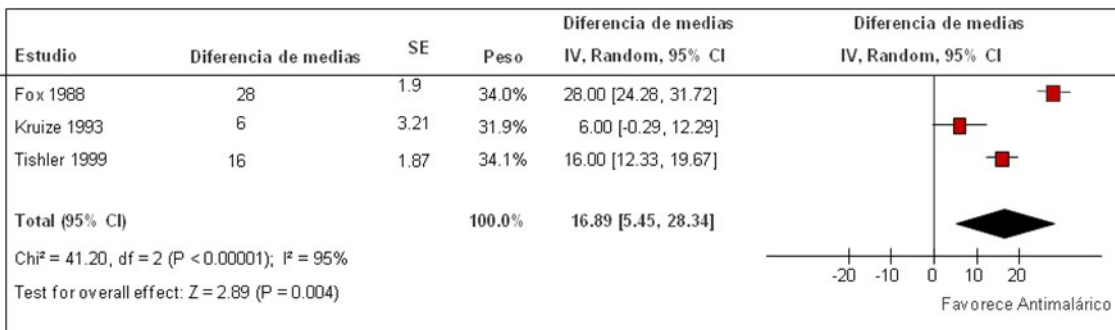


Figura 10. Antimalárico (Sin grupo control), Desenlace: Velocidad de sedimentación globular.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este meta-análisis es la poca cantidad de pacientes estudiados y la poca calidad de los estudios hasta el momento realizados para evaluar la efectividad y toxicidad de los antimaláricos; solo se encuentra una diferencia significativa en el cambio en los niveles de velocidad de sedimentación globular, pero los estudios son heterogéneos, no hay uniformidad en los desenlaces evaluados ni en la forma para medirlos y esta variabilidad se presenta tanto en los desenlaces clínicos como en los marcadores inflamatorios y funcionales. Revela el bajo nivel de evidencia en el tratamiento del síndrome de Sjögren ya previamente sugerido en otras revisiones (45) y no permite llegar a ninguna conclusión sobre la eficacia o toxicidad de los antimaláricos para el tratamiento del síndrome de Sjögren. Entre los principales problemas metodológicos de los estudios incluidos se encuentra la no presencia de grupo control en la gran mayoría, la falta de asignación aleatoria y de cegamiento.

Dentro de los límites de la presente revisión reportamos la no búsqueda en la base de datos EMBASE; sin embargo con el uso de otras bases de datos como ISI y CENTRAL se logra un porcentaje de traslapamiento con EMBASE cercano a un 80%.

En conclusión parece claro que hasta el momento no hay evidencia suficiente para establecer la efectividad del tratamiento con antimaláricos para el síndrome de Sjögren, a pesar de que estos puedan tener plausibilidad biológica, dados los cambios que ejercen en el componente inflamatorio de la enfermedad. Sin embargo, teniendo en cuenta el pronóstico benigno del SS, donde la carga de la enfermedad está dada principalmente por las secuelas de la hipofunción glandular, que no parecen modificarse con los tratamientos sistémicos hasta ahora disponibles, cabe el cuestionamiento de si es o no necesaria la terapia sistémica para el control del componente inflamatorio de la enfermedad, más allá del

tratamiento sintomático de la misma, excluyendo los escenarios clínicos severos poco comunes de compromiso vascular, nervioso, hepático y renal.

Es necesario igualmente clarificar cuales serian los desenlaces de significado clínico que deberían ser evaluados en futuros ensayos clínicos. Y establecer el beneficio en desenlaces relevantes para el paciente, especialmente en relación a mejoría en calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Carsons S. Sjögren's syndrome. Firestein: Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. WB Saunders Co. 2008. Cap. 69.
2. Clio P. Mavragani, Haralampos M. Moutsopoulos. The geoepidemiology of Sjögren's síndrome. *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) A305–A310.
3. Cañas, C.A., Tobón G.J., Herrera S. Arévalo M. Descripción de una cohorte de 74 pacientes del suroccidente colombiano con síndrome de Sjögren primario. *Acta Med Colomb* 2006; 31: 411- 415.
4. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Font J. Lessons From Diseases Mimicking Sjögren's Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2007) 32:275–283
5. C Vitali, S Bombardieri, R Jonsson, H M Moutsopoulos, E L Alexander, S E Carsons, et all. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–558.
6. Nikolov N.P., Illei G.G. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 2009,21:465–470.
7. Fye K.H., Terasaki P.I., Moutsopoulos H., et all. Association of Sjögren's syndrome with HLA-B8. *Arthritis Rheum* 1976; 19:883.

8. Chused T.M., Kassan S.S., Opelz G., et al. Sjögren's syndrome association with HLA-Dw3. *N Engl J Med* 1977; 296:895.
9. Arnett F.C., Bias W.B., Reveille J.D. Genetic studies in Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 1989; 2:403.
10. Jonsson M., Delaleu N., Jonsson R. Animal Models of Sjögren's Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2007) 32:215–224.
11. Deshmukh US, Ohyama Y, Bagavant H, et al. Inflammatory stimuli accelerate Sjögren's syndrome-like disease in (NZB_NZW)F1 mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1318–1323.
12. Deshmukh US, Nandula SR, Thimmalapura PR, et al. Activation of innate immune responses through Toll-like receptor 3 causes a rapid loss of salivary gland function. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:42–47.
13. Bulosan M, Pauley KM, Yo K, et al. Inflammatory caspases are critical for enhanced cell death in the target tissue of Sjögren's syndrome before disease onset. *Immunol Cell Biol* 2009; 87:81–90.
14. Nguyen CQ, Kim H, Cornelius JG, et al. Development of Sjögren's syndrome in nonobese diabetic-derived autoimmune-prone C57BL/6.NOD-Aec1Aec2 mice is dependent on complement component-3. *J Immunol* 2007; 179:2318–2329.

15. Katsifis GE, Moutsopoulos NM, Wahl SM. T lymphocytes in Sjögren's syndrome: contributors to and regulators of pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* Jun 2007;32(3):252–64.
16. Manoussakis MN, Boiu S, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou EK, Kavantzias N, Ziakas P, y col. Rates of infiltration by macrophages and dendritic cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of Sjogren's syndrome: correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3977–88 53.
17. Wildenberg ME, van Helden-Meeuwsen CG, van de Merwe JP, y col. Systemic increase in type I interferon activity in Sjögren's syndrome: a putative role for plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2008; 38:2024–2033.
18. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:2770–2775.
19. Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, et al. Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1534–1544.
20. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, et al. Peripheral blood gene expression profiling in Sjögren's syndrome. *Genes Immun* 2009; 10:285–296.

21. Ittah M, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, y col. Viruses induce high expression of BAFF by salivary gland epithelial cells through TLR- and type-I IFN dependent and -independent pathways. *Eur J Immunol* 2008; 38:1058– 1064.
22. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, y col. B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family expression in blood monocytes and T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2008; 67:185–192.
23. Sellam J, Miceli-Richard C, Gottenberg JE, y col. Decreased B cell activating factor receptor expression on peripheral lymphocytes associated with increased disease activity in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:790–797.
24. Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, y col. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1134–1144.
25. Mackay F., Schneider P., P. Rennert, J. Browning. BAFF AND APRIL: a tutorial on B cell survival. *Annu Rev Immunol* 21:231–264.
26. Mitsias D., Tzioufas A., Veiopoulou C., Zintzaras E., Tassios I., Kogopoulou O. y col. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2002;128(3):562–8.

27. Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, Pillemer S, Wahl SM. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis. *Am J Pathol* 2009;175(3):1167–77.
28. Espinosa A, Dardalhon V, Brauner S, Ambrosi A, Higgs R, Quintana FJ, y col. Loss of the lupus autoantigen Ro52/Trim21 induces tissue inflammation and systemic autoimmunity by disregulating the IL-23-Th17 pathway. *J Exp Med* 2009;206(8):1661–71.
29. Nguyen C., Hu M., Li Y., Stewart C., Peck A. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58:734–743.
30. Salam MA, Matin K, Matsumoto N, Tsuha Y, Hanada N, Senpuku H. E2f1 mutation induces early onset of diabetes and Sjögren's syndrome in nonobese diabetic mice. *J Immunol.* 2004 Oct 15;173(8):4908-18.
31. Nandula SR, Amarnath S, Molinolo A, Bandyopadhyay BC., Hall B., Goldsmith CM., y col. Female mice are more susceptible to developing inflammatory disorders due to impaired transforming growth factor beta signaling in salivary glands. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1798–1805.
32. Li X, Azlina A, Karabasil MR., Purwanti N., Hasegawa T., Yao C., y col. Degradation of submandibular gland AQP5 by parasympathetic denervation of chorda tympani and its recovery by cevimeline, an M3 muscarinic receptor agonist. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008 Jul;295(1):G112-G123

33. Valtysdóttir ST, Wide L, Hällgren R. Low serum dehydroepiandrosterone sulfate in women with primary Sjögren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA axis function. *J Rheumatol* 2001; 28:1259–1265.
34. Laine M., Porola P., Udby L., Kjeldsen L., Cowland JB., Borregaard N. Low salivary dehydroepiandrosterone and androgen-regulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2575–2584.
35. Cai FZ, Lester S, Lu T., Keen H, Bound K., Proudman SM., y col. Mild autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R31.
36. Barendregt PJ., Visser MR., Smets EM., Tulen JH., Van den Meiracker AH., Boomsma F. Fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:291–295.
37. Kovacs L, Papos M, Takacs R., Róka R., Csenke Z., Kovács A. Autonomic nervous system dysfunction involving the gastrointestinal and the urinary tracts in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:697–703.
38. Mandl T, Ekberg O, Wollmer P, Manthorpe R., Jacobsson LT. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:394–401.

39. Dawson L, Tobin A, Smith P., Gordon T. Antimuscarinic antibodies in Sjögren's syndrome: where are we, and where are we going? *Arthritis Rheum* 2005; 52:2984–2995.
40. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM Baillieres. Sjögren's Syndrome: autoimmune epithelitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:73–95.1 (2000).
41. Manoussakis MN, Kapsogeorgou KE. The Role of Epithelial Cells in the pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2007)32:225–230.
42. Mavragani CP., Moutsopoulos NM., Moutsopoulos HM. The management of Sjogren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(5):252–61.
43. Rojas A., Méndez P., Iglesias A., Rondón F., Sánchez A., Restrepo J. ENFERMEDAD QUÍSTICA PULMONAR Y SÍNDROME DE SJÖGREN. Informe del primer caso en Colombia y revisión de la literatura. *Rev. colomb. Reumatol.* junio 2002 9(2):131-139.
44. Mavragani CP., Moutsopoulos HM. Conventional Therapy of Sjogren's Syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2007) 32:284–291.
45. Ramos-Casals M., Tzioufas A., Stone JH., Sisó A., Bosch X. Treatment of Primary Sjögren Syndrome A Systematic Review. *JAMA*. 2010;304(4):452-460.

46. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE y Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2009;48:796–799.
47. Mariette X, Gottenberg JE. Pathogenesis of Sjögren's syndrome and therapeutic consequences. *Current Opinion in Rheumatology* 2010, 22:471–477.
48. Higgins JPT, Altman DG (editores). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editores), *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Intervention*. Version 5.0.0 (actualizada Febrero 2008). Available from www.cochranehandbook.org.
49. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
50. Heaton JM. Antimalarials in treatment of sjogren's syndrome. *Br Med J*. 1959 Jun 13;1(5136):1512-3.
51. Fox RI, Chan E, Benton L, Fong S, Friedlaender M, Francis V. Treatment of primary Sjögren's Syndrome with Hydroxychloroquine. *The American Journal of Medicine*, octubre 14, 1988; 85(suppl 4A): 62- 66.
52. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1993 May;52(5):360-4.

53. Tishler M, Yaron LI, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58:253–256.
54. Yavuz S, Asfuroğlu E., Bicakcigil M. y Toker E. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology International* 2010 marzo 23
55. Çankaya H, Alpöz E, Karabulut G, Güneri P, Boyacıoğlu H, y Kabasakal Y. Effects of hydroxychloroquine on salivary flow rates and oral complaints of Sjögren patients: a prospective sample study. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:62-67
56. Wang Y, Yan T, Shen J, Guo H, Xiang X. Preventive effect of *Ophiopogon japonicus* polysaccharides on an autoallergic mouse model for Sjogren's syndrome by regulating the Th1/Th2 cytokine imbalance. *J Ethnopharmacol.* 2007 Nov 1;114(2):246-53.
57. Lazaro D. Elderly-onset systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical course and treatment. *Drugs Aging.* 2007;24(9):701-15.
58. Zhang HF, Hou P, Xiao WG. Clinical observation on effect of total glucosides of paeony in treating patients with non-systemic involved Sjögren syndrome. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2007 Jul;27(7):596-8.
59. Bai H, Yu P, Yu M. Effect of electroacupuncture on sex hormone levels in patients with Sjögren's syndrome. *Zhen Ci Yan Jiu.* 2007;32(3):203-6.

60. Lyons JS, Severns ML. Detection of early hydroxychloroquine retinal toxicity enhanced by ring ratio analysis of multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol*. 2007 May;143(5):801-809.
61. Dawson LJ, Caulfield VL, Stanbury JB, Field AE, Christmas SE, Smith PM. Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Apr;44(4):449-55.
62. Steinfeld S, Simonart T. New approaches to the treatment of Sjögren's syndrome: soon beyond symptomatic relief?. *Dermatology*. 2003;207(1):6-9.
63. Ostuni PA, Ianniello A, Sfriso P, Mazzola G, Andretta M, Gambari PF. Juvenile onset of primary Sjögren's syndrome: report of 10 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Nov-Dec;14(6):689-93.
64. Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Avellini C, Carotti M. Interferon alpha-2 (IFN alpha 2) increases lacrimal and salivary function in Sjögren's syndrome patients. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Jul-Aug;14(4):367-71.
65. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus*. 1996 Jun;5 Suppl 1:S31-6.
66. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Antimalarials in Sjögren's syndrome--the Greek experience. *Lupus*. 1996 Jun;5 Suppl 1:S28-30.

67. Ivanova AV, Bezuglov MF. Comparative evaluation of various methods of treatment of patients with Sjögren's disease and syndrome at the hospital-polyclinic stages. Ter Arkh. 1988;60(4):80-2.
68. Vasil'ev VI, Simonova MV, Safonova TN, Mach ES. Comparative evaluation of the treatment of Sjögren's syndrome with anti-rheumatic preparations. Ter Arkh. 1988;60(4):67-72.
69. Lakhanpal S, Duffy J, Griffing WL, Conn DL, Luthra HS. Sjögren's syndrome: treatment with D-penicillamine and hydroxychloroquine. J Rheumatol. 1985 Oct;12(5):1028-9.
70. Chlebowski J, Propkopczuk J. Trial of Sjögren's syndrome treatment with arechin (Resochin). Pol Tyg Lek. 1966 Jun 27;21(26):997-8.

ANEXO 1.

1. Identificación:

a. Nombre del artículo:

b. Publicación:

c. Autores:

2. Revisor:

3. País:

4. Clasificación:

Ensayo clínico Cuasi experimentos Antes y después

5. Criterios de Inclusión:

Criterios de Inclusión:

Criterios de Exclusión:

6. Evaluación de Sesgos

DOMINIO	Sí/ No / No es claro	Explicación
¿Controlado?		
¿Generación de la secuencia apropiada?		
¿ocultamiento de la secuencia?		
¿Cegamiento Pacientes?		
¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces clínicos y serológicos?		
¿Cegamiento de evaluadores de desenlaces funcionales?		
¿Datos completos?		
¿Se evitó el sesgo de		

reporte selectivo?		
¿Ajuste por variables de confusión?		
¿Libre de otras fuentes de sesgo?		

7. Características de los pacientes

a. Pacientes

b. Intervención

c. Desenlaces

8. Resultados: