



Pontificia Universidad  
Católica del Ecuador



Facultad  
de Medicina  
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA**

**"PACIENTE FEMENINA DE 41 AÑOS DE EDAD CON SÍNDROME DE  
SJÖGREN QUE DESARROLLA OSTEOMALACIA SECUNDARIA.  
HOSPITAL GENERAL DEL IESS QUITO SUR. SERVICIO DE NEFROLOGÍA.  
QUITO – ECUADOR. 2022. ESTUDIO DE CASO"**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**AUTOR:**

**Carolina Alexandra Portilla Ordoñez <sup>1</sup>**

**DIRECTOR:**

**Dr. Manuel Patricio Hidalgo Dillon <sup>2</sup>**

**QUITO, 2023**

<sup>1</sup> Estudiante egresada de la Carrera de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Interna. Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

## **DEDICATORIA**

*Dedico este trabajo de titulación a:*

*A Dios principalmente, su amor y su bondad no tienen fin, me llena de sabiduría y me da la mano para cumplir todos mis logros que son resultado de su ayuda.*

*A la virgen María, quien me ha cobijado con su infinito amor, bendiciones y me ha escuchado cuando más he necesitado. Te ofrezco todo mi trabajo que yo viva siempre para ayudar a los demás.*

*De manera especial dedico todo a mis padres Alex y Carmita. A mi padre por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, gracias por tu esfuerzo, por cada consejo y por cada una de tus palabras que me guiaron en este camino. A mi querida madre que ha sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, gracias por tu compañía y oraciones infinitas en todo momento.*

*Y a mí mismo, tantos años de esfuerzo y sacrificio tienen su recompensa, nunca olvides que el futuro pertenece a aquellos que creen en la belleza de sus sueños. Vive una vida que puedas recordar.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, un lugar que se convirtió en mi hogar, y darme la oportunidad de conocer a médicos valiosos de gran corazón que me ayudaron a construir mis sueños día a día.*

*A mi director de tesis el Dr. Patricio Hidalgo, por compartir sus conocimientos conmigo y ser una guía en el desarrollo en este proyecto de titulación.*

*A la Dra. Pamela Larrea, una médica admirable de gran corazón que me brindo su ayuda en cada momento de la elaboración de este trabajo.*

*A mis tíos Gustavo y Rosita, por ser como unos padres para mí, quienes me han brindado su apoyo, amor incondicional además de ser mi soporte constante en todo momento, no puede existir mejor bendición que ustedes.*

*A toda mi familia, quienes me han apoyado y colaborado de alguna manera cuando para cumplir esta meta.*

## **Índice de contenido**

Dedicatoria.....	2
Agradecimientos.....	3
Índice de Contenidos.....	4-5
Lista de abreviaturas.....	6
Lista de Figuras.....	7-8-9
Lista de Tablas.....	10
1 Capítulo I.....	11
1.1 Resumen.....	11
1.2 Justificación .....	13
2 Capítulo II.....	14
2.1 Definición .....	14
2.2 Clasificación .....	14
2.3 Perfil Epidemiológico.....	14
2.4 Factores de Riesgo .....	16
2.5 Patogenia.....	19
2.6 Manifestaciones clínicas glandulares.....	20
2.7 Diagnóstico .....	22
2.8 Criterios Diagnósticos.....	27
3 Capítulo III .....	30
3.1 Manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren .....	30
3.2 Manifestaciones Renales.....	31
3.3 Asociación Acidosis Tubular Renal con el Síndrome de Sjogren .....	32
3.4 Patogénesis Acidosis Tubular Renal en enfermedades autoinmunes .....	33
3.5 Clasificación Acidosis Tubular Renal.....	34
3.6 Etiología Acidosis Tubular Renal.....	34
3.7 Fisiopatología Acidosis Tubular Renal.....	37
3.8 Características clínicas de los diferentes tipos de Acidosis Tubular Renal .....	38
3.9 Pruebas específicas .....	39
3.10 Acidosis tubular renal y osteomalacia .....	40
3.11 Manifestaciones clínicas.....	41
3.12 Hallazgos de laboratorio.....	42
3.13 Criterios Diagnósticos.....	46
3.14 Pronóstico.....	47

4 Capítulo IV .....	48
4.1 Tratamiento Síndrome de Sjögren .....	48
4.2 Tratamiento inmunomodulador .....	49
4.3 Terapias biológicas usadas en el Síndrome de Sjögren .....	53
4.4 Tratamiento Acidosis Tubular Renal tipo I y II.....	56
4.5 Tratamiento Osteomalacia .....	56
5 CAPITULO V.....	58
PRESENTACIÓN DEL CASO.....	58
5.1 Datos de filiación .....	58
5.2 Antecedentes de la paciente .....	58
5.3 Presentación clínica .....	59
5.4 Intervenciones diagnóstico-terapéuticas .....	60
5.5 Evolución clínica .....	62
CAPÍTULO VI .....	70
DISCUSIÓN.....	70
CAPÍTULO VII.....	73
CONCLUSIONES.....	73
CAPITULO VIII.....	74
RECOMENDACIONES .....	74
Bibliografía.....	75

### **Lista de Abreviaturas**

SS	Síndrome de Sjögren
SSp	Síndrome de Sjögren primario
ATR	Acidosis Tubular Renal
HLA-DRB1	Human Leukocyte Antigen – DR isotype
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
MHC	Complejo mayor de Histocompatibilidad
LES	Lupus eritematoso sistémico
EBV	virus de Epstein-Barr
IFN	Interferón
DC	Células dendríticas
ANTI-RO O SSA	Anti-Sjögren's syndrome related antigen A
ATR	Acidosis Tubular Renal
NIT	Nefritis Intersticial Tubular
CA	Anhidrasa Carbónica
JAK-STAT	Janus-cinasas-transductores de la señal y activadores de la transcripción
RTX	Rituximab
IFN-Y	Interferón gama
TBUT	Tiempo de ruptura lagrimal
HTLV	Virus linfotrópico T humano
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
TBUT	Tiempo de ruptura lagrimal
PAS	Periodic Acid-Schiff
NH4	Amonio
SCL4A4	Familia de transportadores e solutos 4 miembro 4

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Geoepidemiología del síndrome de Sjögren. La figura muestra las principales prevalencias en países de América del Norte y del Sur, Europa y Asia, así como las principales características clínicas de cada población.....	15
<b>Figura 2:</b> Representación esquemática de los mecanismos patogénicos en la base del síndrome de Sjögren.....	20
<b>Figura 3.</b> Hiperlobulación de la lengua. La hiperlobulación y las fisuras de la lengua son cambios característicos asociados con la hipofunción salival en pacientes con síndrome de Sjögren.....	21
<b>Figura 4.</b> Agrandamiento bilateral de la glándula parótida. En esta mujer joven con síndrome de Sjögren es evidente un marcado agrandamiento de ambas glándulas parótidas.....	22
<b>Figura 5.</b> Tinción con verde lisamina de la córnea y la conjuntiva en el síndrome de Sjögren. La tinción con lisamina tiñe áreas de tejido desvitalizado (visto como un color verde) y, por lo tanto, puede detectar daño de órgano terminal a las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva.....	23
<b>Figura 6.</b> Esquema de recolección de saliva parotídea, submandibular/ sublingual para medición (sialometría).....	24
<b>Figura 7.</b> Vista del eje longitudinal de la glándula parótida derecha en un paciente con síndrome de Sjögren. Obsérvense las numerosas áreas redondeadas hipocogénicas (flecha), algunas de las cuales están limitadas por bandas lineales hiperecogénicas. También hay numerosos focos hiperecogénicos punteados (flecha discontinua), que representan áreas punteadas de calcificación dentro del parénquima glandular.....	25
<b>Figura 8.</b> Resonancia magnética de glándulas parótidas agrandadas en un paciente con síndrome de Sjögren. (A)En esta imagen axial secuencia T1, múltiples focos punteados de baja señal están presentes de forma difusa en ambas glándulas parótidas. (B)En esta imagen T2 secuencia, los mismos focos tienen una intensidad de señal alta. Un parénquima nodular fino o grueso no homogéneo es característico de la participación de la glándula parótida en el síndrome de Sjögren.....	26
<b>Figura 9.</b> Vista de bajo aumento que muestra un lóbulo de glándula salival con dos áreas focales de infiltración linfocítica (flechas). Este patrón histopatológico se conoce como "sialoadenitis linfocítica focal" y es característico del síndrome de Sjögren.....	27
<b>Figura 10.</b> Esquema de la fisiología del manejo ácido- base riñón.....	32

<b>Figura 11.</b> Patogénesis de la acidosis tubular renal en el síndrome de Sjögren.....	33
<b>Figura 12.</b> Defectos a nivel tubular que causan los diferentes tipos de acidosis tubular renal.....	34
<b>Figura 13.</b> (A y B) Imágenes de película simple de pseudofracturas de Looser-Milkman de la pelvis y el cuello femoral izquierdo (flechas) en un paciente con osteomalacia. (C) TC de la sínfisis púbica de un paciente con osteomalacia. Hay una pseudofractura (flecha blanca) en la rama superior del pubis a la derecha.....	43
<b>Figura 14.</b> Tomografía computarizada de un paciente de 53 años reveló trabéculas mal definidas con apariencia de vidrio esmerilado compatibles con osteomalacia.....	44
<b>Figura 15.</b> Tomografía computarizada (TC) del fémur derecho. Imagen en plano coronal muestra la fractura del cuello del fémur.....	45
<b>Figura 16.</b> Biopsia ósea diagnóstica de la cresta ilíaca muestra una acumulación de hueso no mineralizado llamado osteoidosis. Superficie (> 20%) y volumen (> 2%) osteoidosis son las características diagnósticas de la osteomalacia.....	46
<b>Figura17.</b> Efectos de los Glucocorticoides en las vías de señalización inmunitarias...	51
<b>Figura 18.</b> Demostración de terapias biológicas clínicamente evaluadas para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario (SSp) y sus moléculas diana.....	53
<b>Figura 19.</b> Terapia dirigida a células T y sus resultados en el síndrome de Sjögren primario.....	54
<b>Figura 20.</b> Terapia dirigida a citocinas en el síndrome de Sjögren primario.....	55
<b>Figura 21.</b> Radiografía húmero derecho. Fractura espiroidea, rotada, angulada y acortada, larga de tercio proximal húmero. Fuente: Hospital General IESS Quito Sur, Quito 2021.....	60
<b>Figura 22.</b> Radiografía de pelvis. Se evidencia fractura inveterada bilateral de cadera con deformidad e impactación en valgo con signos de anquilosis franca que compromete cuello y cabeza femoral. Lesión lítica a nivel de cuello femoral derecho y trocánter mayor, con disminución de la densidad mineral ósea. Fuente: Hospital General IESS Quito Sur, Quito 2022.....	61

<b>Figura 23.</b> Tomografía de pelvis .Fractura transcervical inveterada, bilateral angulada, desplazada e impactada en valgo con signos de esclerosis en bordes de fractura, angulada. Fuente: Hospital General IESS Quito Sur, Quito 2021 .....	62
<b>Figura 24.</b> Fotografía de la paciente en posición anquilosada anómala con flexión de rodillas de 110° grados.....	67
<b>Figura 25.</b> Fotografía paciente. Úlcera grado 4 Pérdida total del espesor del tejido con hueso, tendón o músculo expuestos a nivel de trocánter derecho.....	68
<b>Figura 26.</b> Fotografía paciente. Úlcera grado 4 Pérdida total del espesor del tejido con hueso, tendón o músculo expuestos a nivel de cóndilo medial de la tibia con exposición de ligamento colateral medial.....	68

## Tablas

<b>Tabla 1.</b> Criterios de clasificación de 2016 del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) para el síndrome de Sjögren primario.....	28
<b>Tabla 2.</b> Diagnóstico diferencial de sintomatología de ojo seco y boca seca.....	29
<b>Tabla 3.</b> Manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario.....	30
<b>Tabla 4.</b> Clasificación acidosis tubular renal.....	34
<b>Tabla 5.</b> Principales causas de acidosis tubular renal tipo 1 distal.....	35
<b>Tabla 6.</b> Principales causas de acidosis tubular renal 2 proximal.....	35
<b>Tabla 7.</b> Principales causas de acidosis tubular renal 4 hiperpotasémica.....	36
<b>Tabla 8.</b> Características clínicas y datos de laboratorio de la ATR I, II y IV.....	39
<b>Tabla 9.</b> Manifestaciones clínicas que nos pueden hacer sospechar en osteomalacia.....	41
<b>Tabla 10.</b> Hallazgos de laboratorio en las diferentes causas de osteomalacia.....	42
<b>Tabla 11.</b> Criterios diagnósticos de osteomalacia de la Japanese Society for Bone and Mineral Research. ....	46
<b>Tabla 12.</b> Algoritmo tratamiento del Síndrome de Sjögren.....	47
<b>Tabla 13.</b> Fármacos inmunomodulares en el tratamiento del síndrome de Sjögren.....	49
<b>Tabla 14.</b> Dosis recomendada de corticoides para enfermedades autoinmunes.....	51
<b>Tabla 15.</b> Dosis recomendada de pulsos de ciclofosfamida para enfermedades autoinmunes.....	52
<b>Tabla 16.</b> Dosis recomendada de álcali.....	56

## Capítulo I

### 1.1 Resumen

**Título:** “Paciente femenina de 41 años con Síndrome de Sjögren que debuta con osteomalacia. Hospital General del IESS Quito Sur. Servicio de Nefrología. Quito – Ecuador. 2022. Estudio de caso”

**Introducción:** El síndrome de Sjögren (SS) es un trastorno autoinmune sistémico crónico que se asocia típicamente con un infiltrado linfocítico y plasmocitario en las glándulas salivales. Este proceso inmunitario Sjögren también puede afectar a órganos no exocrinos, aproximadamente en un tercio de los pacientes con un síndrome de Sjögren primario presentan diversas manifestaciones renales, siendo la nefritis túbulo intersticial la más frecuente además de la disfunción tubular (acidosis tubular proximal o, con mayor frecuencia, distal, el síndrome de Fanconi e hipopotasemia). La enfermedad renal suele ser asintomática pero puede verse afectada cuando se complica y cursa con acidosis tubular renal.

Las alteraciones fisiopatológicas que ocasiona el Síndrome de Sjögren a nivel renal conducen a una total alteración del funcionamiento tubular renal que ocasiona a largo plazo complicaciones extremas como osteomalacia que se demuestra en el caso a reportar. Un adecuado diagnóstico permite diferenciarlas de otras patologías autoinmunes; esto a su vez cambia bruscamente la terapéutica permitiendo mejorar la evolución de los pacientes. Se realiza el reporte de caso y revisión de la literatura por la baja incidencia e infrecuencia de las complicaciones mencionadas.

**Objetivos:** Determinar las características clínicas, genéticas, fisiopatológicas, criterios diagnósticos, complicaciones, manejo integral y pronóstico en esta paciente con Síndrome de Sjögren que desarrolla osteomalacia.

Discutir y contrastar la literatura y evidencia médica disponible con los hechos del caso.

**Metodología:** Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 41 años con diagnóstico de Síndrome de Sjögren que debuta con osteomalacia confirmado por histopatología. Se trata de un estudio descriptivo observacional de tipo reporte de caso. Se realiza la recolección, descripción y análisis de la información obtenida de la historia clínica respetando las consideraciones bioéticas, se revisa la evidencia médica actualizada

utilizando varias herramientas como gráficos y fotografías, facilitando la presentación y discusión del caso clínico presentado.

**Resultados:** Se realizó una revisión extensa y completa acerca del proceso fisiopatológico del síndrome de Sjögren, implicaciones biológicas, moleculares que nos permitió esclarecer de mejor manera las complicaciones sistémicas y extraglandulares que se presentan en estos pacientes. Las cuales se analizaron en conjunto de la historia clínica de la paciente. Con la comprensión base de la patogenia a nivel sistémico de la patología se pudo comprender la evolución y pronóstico de la enfermedad para poder establecer un manejo integral a nivel farmacológico y no farmacológico basado en evidencia científica.

**Palabras clave:** síndrome de Sjögren, acidosis tubular, osteomalacia.

## **1.2 Justificación**

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune con manifestaciones clínicas proteicas. La prevalencia estimada del SSp oscila entre el 0,5 y el 2 % en varias poblaciones; sin embargo, permanece sin diagnosticar en la gran mayoría de los pacientes. Dos tercios de los pacientes con SSp desarrollan manifestaciones extraglandulares. La afectación renal manifiesta en el SSp es poco común y la literatura reciente estima una afectación clínicamente significativa en el 5% de los casos. La acidosis tubular renal manifiesta o latente causada por nefritis tubulointersticial autoinmune es una manifestación extraglandular común en el síndrome de Sjögren. La investigación y el tratamiento tempranos de la disfunción tubular renal pueden prevenir futuras complicaciones, como la osteomalacia.

En este contexto la detección temprana puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir complicaciones adicionales. El diagnóstico poco frecuente de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren sigue siendo un desafío clínico, lo que causa un retraso en el tratamiento.

El presente estudio de caso se realiza con el objetivo de realizar una revisión y análisis extenso acerca de las manifestaciones extraglandulares enfocado en las repercusiones a nivel renal y las complicaciones resultado de la acidosis metabólica descompensada prolongada que ocasiona que el síndrome de Sjögren debute con osteomalacia. Además de la aproximación diagnóstico – terapéutica, en relación con el abordaje de la paciente con síndrome de Sjögren, a fin de que el conocimiento sobre estas entidades pueda brindar las herramientas necesarias y contribuir de manera positiva en la práctica clínica y el bienestar del paciente.

## Capítulo II

### 2.1 Definición

El síndrome de Sjögren (SS) recibe su nombre en honor al médico sueco Henrik Sjögren es una enfermedad autoinmune de comportamiento crónico que afecta especialmente a las glándulas exocrinas asociado con infiltrados linfocíticos y plasmocitarios a nivel de glándulas salivales, parótidas y lagrimales. Este proceso inmunitario también puede afectar órganos no exocrinos; la afectación renal en el síndrome de Sjögren primario (SSp) se produce en el 10-60% de los casos. La enfermedad renal más frecuente en el SSp es la nefritis túbulo-intersticial, responsable de la acidosis tubular renal (ATR) en el 20% de los pacientes (1). A menudo es latente, asintomático y puede manifestarse y diagnosticarse por complicaciones como la osteomalacia.

### 2.2 Clasificación

Se han catalogado en formas primarias y secundarias según la presencia o ausencia de comorbilidad con otras enfermedades del tejido conjuntivo. Las lesiones primarias se clasifican en dos tipos: glandulares y extraglandulares.

#### **Primario**

**Glandular:** Su manifestación se limita glándulas exocrinas, se desarrollan como de forma aislada y se asocia inmunogenéticamente con HLA-DRB1 y serológicamente con anticuerpos contra Ro/SS-A. (2)

**Extra glandular:** se presenta en estructuras epiteliales ductales en varios órganos, como el hígado, riñón, pulmones, piel y en el sistema nervioso central. (2)

#### **Secundario**

Frecuentemente vinculado con otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Los hallazgos inmunogenéticos y serológicos suelen ser los de la enfermedad acompañante.

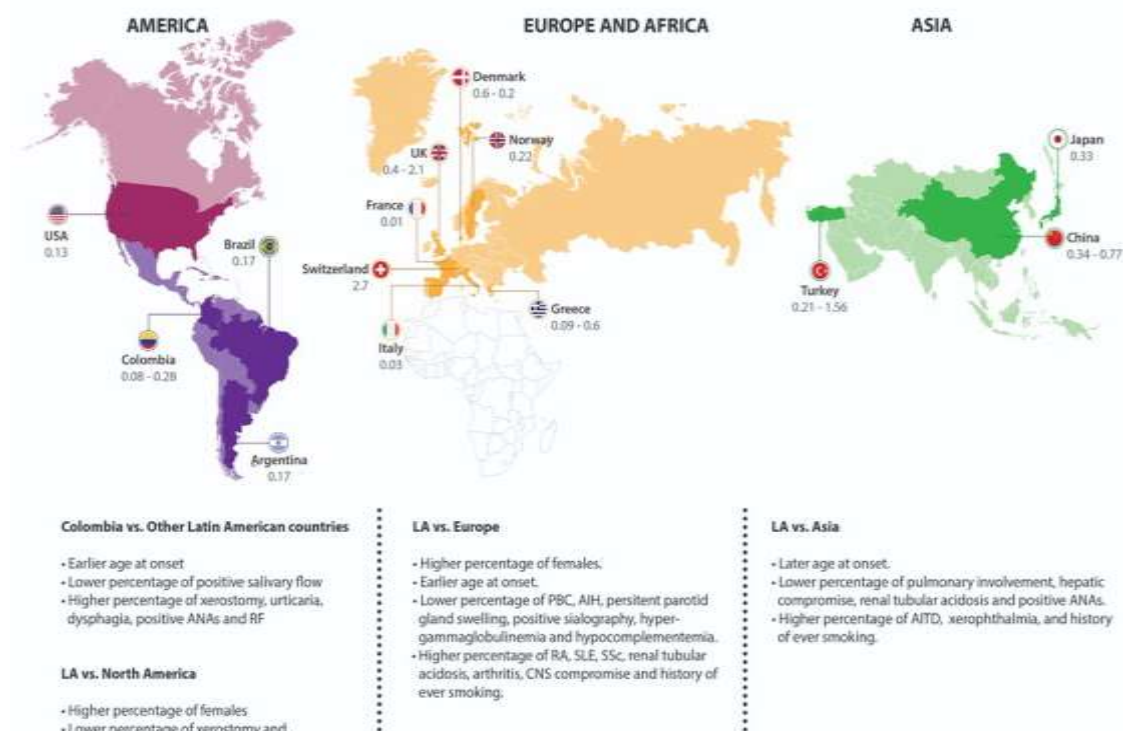
### 2.3 Perfil Epidemiológico

El síndrome de Sjögren primario se ubica entre las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes en 0.1-4.0% en la población general. Tiene una incidencia anual informada de 6,9 por 100.000 con una prevalencia de 60,8 por 100.000. (3) Las tasas de prevalencia informadas varían, en gran parte debido a las diferencias en los criterios de diagnóstico utilizados, pero oscilan entre 4,2 por 100.000. Puede presentarse en todas las razas. Las

mujeres suelen ser afectadas con mucha más frecuencia que los hombres en una proporción de 9:1. (4)

El síndrome de Sjögren aparece en todas las edades, pero la incidencia máxima se presenta en la cuarta década de la vida. El síndrome de Sjögren primario es más común en mujeres y aparece en dos picos de edad: entre los 20 y los 30 años y después de los 50 años. (4)

**Figura 1.** Geoepidemiología del síndrome de Sjögren. La figura muestra las principales prevalencias en países de América del Norte y del Sur, Europa y Asia, así como las principales características clínicas de cada población.



**Fuente:** Geoepidemiology of Sjögren's syndrome in Latin America - Scientific. Available from: Research Gate.

Aquí observamos que los grupos de población continental influyen significativamente en el espectro clínico del SS. Estas diferencias podrían atribuirse en parte al origen ancestral de las poblaciones que viven en cada continente que determina las características genéticas de los individuos; sin embargo, la exposición diferencial a factores ambientales,

infecciones previas y aspectos culturales varían entre y dentro de los grupos de población continentales, lo que también podría influir en las diferencias observadas. (4)

La tasa de mortalidad estandarizada por sexo y edad para los pacientes con SS fue de 4,66, y las tasas de supervivencia a los 5, 10, 20 y 30 años fueron del 96 %, 90 %, 81 % y 60 %, respectivamente. (5) Las causas de muerte más comunes en estos pacientes son: enfermedad cardiovascular e infecciones concomitantes. Un metaanálisis reciente mostró que los pacientes con SS en comparación con los controles tenían un mayor riesgo de eventos coronarios, cerebrovasculares y tromboembólicos, así como de insuficiencia cardíaca.

El síndrome de Sjögren puede presentarse de forma aislada o en combinación con otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Esta asociación se conoce como síndrome de Sjögren primario y secundario, respectivamente. El Síndrome de Sjögren primario es más común y representa aproximadamente el 90% de todos los casos. (1)

Como se ha descrito en estos datos epidemiológicos, el creciente fenómeno migratorio permitirá esclarecer el impacto de los factores ambientales en el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes que podrían ayudarnos en la identificación de factores genéticos y ambientales que actúen como modificadores del cuadro y curso clínico de la patología.

## **2.4 Factores de Riesgo**

Las interacciones entre los factores genéticos y no genéticos están involucradas en la susceptibilidad a la enfermedad, en el inicio y la progresión del proceso de la enfermedad.

### **Sexo**

El sorprendente predominio de SS en mujeres (15 a 20: 1, proporción de mujeres a hombres) señala el papel de las hormonas sexuales en el desarrollo de la enfermedad, como lo hace con otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como LES, artritis reumatoide y esclerosis sistémica. (3) (4) (5)

Los autoanticuerpos característicos del SS son detectables hasta 18 años antes del inicio de la enfermedad clínica, por lo que el proceso autoinmune puede iniciarse en una mujer durante sus años de edad reproductiva pero no expresarse clínicamente con SS u otros

síntomas hasta que los niveles de estrógeno caen bruscamente con el inicio de la menopausia. (6)

Hay varias teorías basadas en investigación en animales en las que se ha visto que el estrógeno protege contra la inflamación de las glándulas salivales y lagrimales, mientras que su retirada promueve la apoptosis de las células epiteliales de las glándulas salivales. Las mujeres con SS tienen una exposición acumulada al estrógeno más baja, en relación con las mujeres sin SS. (6)

De igual forma se han evidenciado concentraciones séricas bajas de dehidroepiandrosterona y dihidrotestosterona, lo que plantea un papel protector de los andrógenos, similar al de los estrógenos, en la patogenia del SS. (6) (7)

### **El papel potencial de la infección viral:**

Las primeras manifestaciones clínicas del SS normalmente ocurren mucho antes del diagnóstico, lo que impide el estudio de su auténtica etiología. Varias investigaciones proponen el rol viral en la fisiopatología del síndrome de Sjögren, pero no se ha implicado a ningún virus en particular. (7) El registro de una infección viral en curso o pasada se puede detectar en muchos pacientes, pero no se han encontrado virus en niveles altos en los tejidos diana.

Los estudios que justifican que el SSp posea una etiología viral incluyen: particularmente herpes virus, virus de Epstein-Barr (EBV) que causa la mononucleosis infecciosa que infectan con frecuencia las glándulas salivales. (7) (8) Se transmite a personas no infectadas a través de la saliva y puede inducir fuertes respuestas inmunitarias por parte de los linfocitos T y estimular la producción de autoanticuerpos por parte de los linfocitos B. Las infecciones primarias progresan a una infección latente de por vida con reactivación periódica.

### **Factores epigenéticos**

Los factores epigenéticos, como la metilación del ADN, la acetilación de histonas, las transcripciones de ARN no codificantes y la recombinación de genes, pueden desempeñar un papel en la modulación de la expresión génica. (7) La metilación del ADN se ha analizado en la sangre periférica y el tejido diana de pacientes con SS. Curiosamente, muchas de las regiones modificadas epigenéticamente se han identificado previamente como factores de riesgo genéticos para SS. (9)

## **Factores genéticos**

Se ha evidenciado una tendencia familiar a desarrollar SS, junto con un riesgo incrementado de presdisponer a una variedad de trastornos autoinmunes en familiares de pacientes con SS, así mismo una fuerte asociación de factores epigenéticos y factores del medio ambiente que desempeñen un papel importante en la patogénesis del SS.

De igual manera se ha determinado múltiples polimorfismos mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS), en estos se han involucrado cohortes de pacientes con SS de ascendencia europea y china. (9)

## **Genes HLA**

El SS revela la asociación genética más sólida dentro de los genes MHC, incluidos los de la región del antígeno leucocitario humano HLA-DR. (6)

## **Genes no HLA**

Los genes diferentes de los que se encuentran dentro de los loci HLA también se asocian con un mayor riesgo de enfermedad. Las asociaciones más fuertes en GWAS incluyen *IRF5* y *TNIP1*, que están involucrados en la inmunidad innata, y *BLK*, *STAT4*, *IL12A* y *CXCR5*, que están involucrados en la inmunidad adaptativa. (6)(9)

## **Vías de respuesta inmune**

La patogenia del SS incluye la alteración confluyente de la vía inmunitaria innata y adaptativa que involucran procesos patológicos humorales y mediados por células que no se conocen por completo.

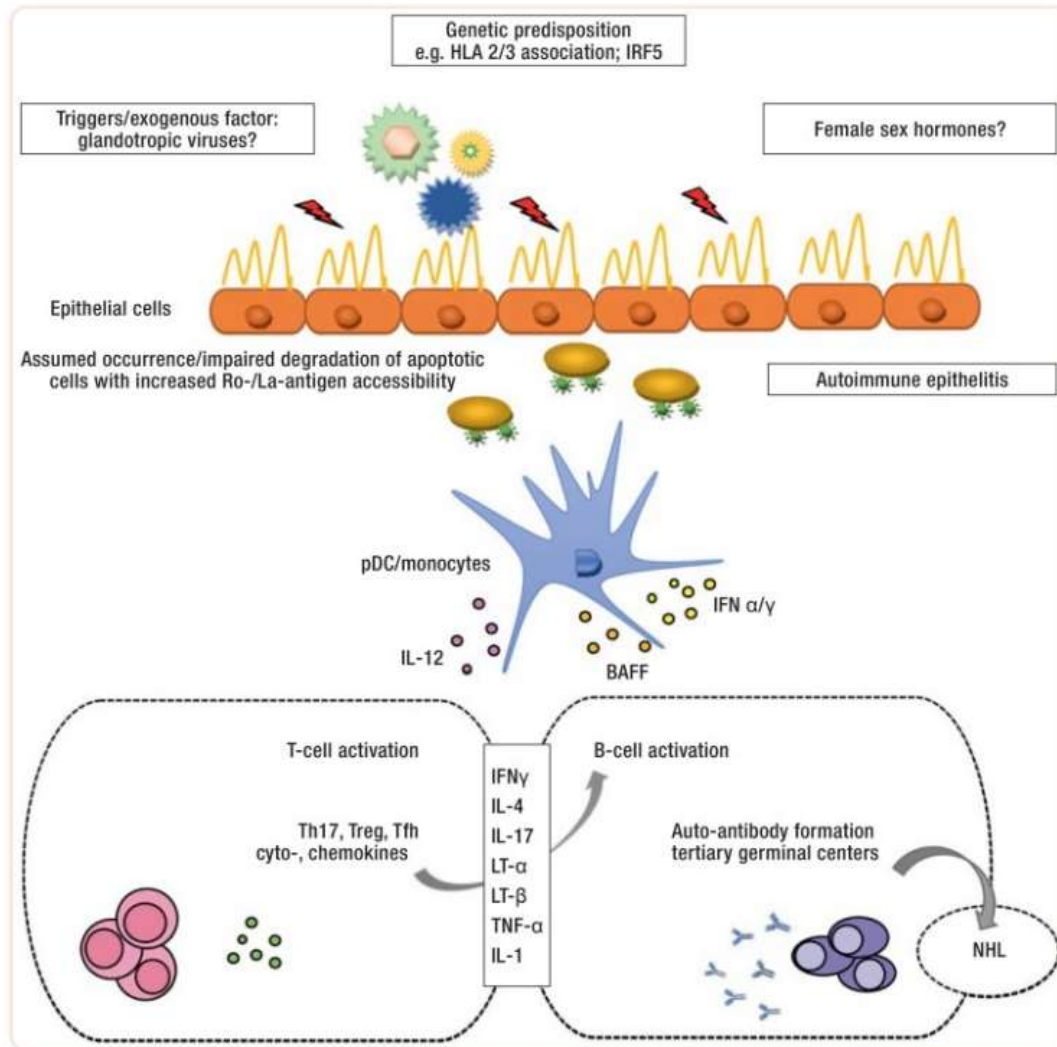
**Inmunidad adaptativa:** la intervención de esta en la patogenia de la SS es evidente a través de la observación de células T y B autorreactivas, con hiperactividad pronunciada de las células B, que parece ser la piedra angular del proceso de la enfermedad. (1) Los signos de esta condición están bien documentados en la literatura, como los hallazgos clínicos en diferentes tejidos del cuerpo y las observaciones en marcadores serológicos e histopatológicos a nivel de glándulas salivales, saliva, lágrimas, suero, células B de sangre periférica, anomalías intrínsecas de las células B y la presencia de estructuras similares a centros germinales, niveles elevados de citocinas y quimiocinas asociadas a células B, presencia de autoanticuerpos anti-SSA/SSB, hipergammaglobulinemia. (10)

**Inmunidad innata:** en la mayoría de los SSp, los genes y las proteínas inducidos por el interferón tipo I (IFN) y el IFN tipo (alfa) se sobreexpresan; el efecto del IFN tipo I no es solo local en las glándulas salivales sino también sistémico debido a su actividad de regulación positiva que podría explicar las principales manifestaciones extraglandulares de la enfermedad. (6)(10)

## **2.5 Patogenia**

Se cree que la predisposición genética, los factores desencadenantes exógenos (virus) y los cambios hormonales inician y mantienen la inmunopatogénesis de la enfermedad. Las células epiteliales glandulares supuestamente juegan un papel fisiopatológico central en el desarrollo de la epitelitis autoinmune, especialmente con respecto a la presentación de antígenos de los complejos de proteínas Ro/SSA y La/SSB que se encuentran en la superficie de células apoptóticas. (10)(11) Tanto el sistema inmunitario como: DC/monocitos, como el adaptativo: Linfocitos B y T; están implicados en el inicio de la enfermedad y la perpetuación de la respuesta inmunitaria. A través de la activación de varios CD4+ subgrupos de células T colaboradoras, las células B desempeñan una función importante en la producción de autoanticuerpos. La liberación de autoantígenos crea un microambiente inflamatorio, que participan en la formación de inmunocomplejos que perpetúan el círculo vicioso de hiperactivación del sistema inmunitario. (12) (7) (13).

**Figura 2:** Representación esquemática de los mecanismos patogénicos del síndrome de Sjögren.



**Fuente:** Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2017 May 26;114(20):354-36

## 2.6 Manifestaciones clínicas glandulares

-Boca seca, labios secos (queilosis), eritema e hiperlobulación de la lengua y otras superficies mucosas, dientes cariados. Además pueden manifestar sequedad de garganta, ronquera y disfonía.

-Ojos secos (inyección conjuntival, ulceración corneal, visión borrosa, disminución del brillo, agrandamiento de las glándulas lagrimales e irregularidad del reflejo de la luz corneal).

- Agrandamiento de las glándulas salivales y disfunción, con dificultad consecutiva para masticar y tragar alimentos y para hablar sin la ingesta frecuente de agua, saliva espesa y sensación de ardor en la boca.

**Figura 3.** *Hiperlobulación de la lengua. La hiperlobulación y las fisuras de la lengua son cambios característicos asociados con la hipofunción salival en pacientes con síndrome de Sjögren.*



**Fuente:** Tomado de De Hochberg MC: *Rheumatology* , ed. 7, Filadelfia, 2019, Elsevier.

**Figura 4.** *Agrandamiento bilateral de la glándula parótida. En esta mujer joven con síndrome de Sjögren es evidente un marcado agrandamiento de ambas glándulas parótidas.*



**Fuente:** Tomado de De Hochberg MC: *Rheumatology* , ed. 7, Filadelfia, 2019, Elsevier.

## 2.7 Diagnóstico

Además de un historial médico completo y un examen físico, se recomiendan los siguientes pasos de diagnóstico cuando se sospecha SS:

### Pruebas de laboratorio

Se deben obtener o revisar pruebas de laboratorio básicas para definir la presencia de anomalías que se pueden ver en el SS. Estas anomalías incluyen leucopenia, trombocitopenia y anemia (hemograma completo con diferencial); hiperglobulinemia, globulinas totales, cuantificación de inmunoglobulinas; proteinuria y/o hematuria que reflejan la rara aparición de glomerulonefritis (análisis de orina); y hallazgos indicativos de posible acidosis tubular renal secundaria a nefritis intersticial, incluyendo proteinuria leve y pH urinario  $\geq 7$  frente a una acidosis metabólica. (2) (4) (14)

### Anticuerpos contra Ro/SSA y La/SSB

Los pacientes con SS primario a menudo poseen anticuerpos contra los antígenos Ro/SSA o La/SSB, y muchos pacientes poseen ambos. La frecuencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB ha variado entre los estudios, pero generalmente del 60 al 80 por ciento de los pacientes con SS primario presentan uno o ambos de estos auto anticuerpos. (15)

La reactividad del anticuerpo anti-Ro/SSA está dirigida a dos antígenos polipeptídicos distintos con pesos moleculares de 60 kD y 52 kD que están codificados por diferentes genes. Los pacientes con SS pueden expresar actividad contra las proteínas de 60 kD y 52 kD o contra cualquiera de las proteínas solas. (15)

### Evaluación oftalmológica

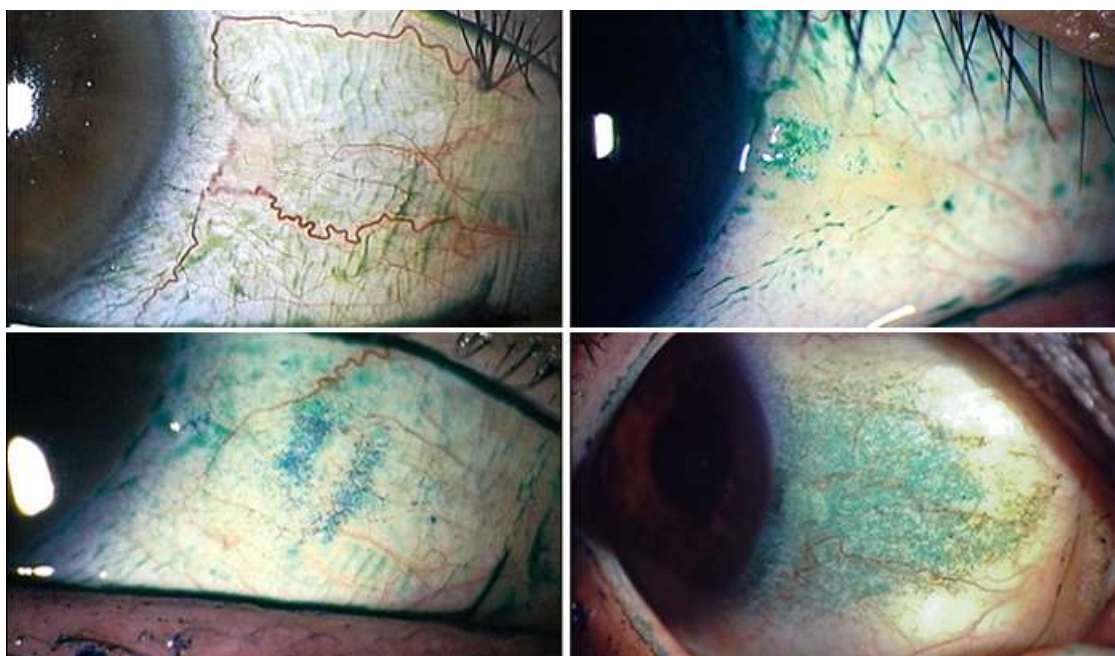
El examen oftalmológico del ojo seco se lleva a cabo con tres pruebas principales, dos de las cuales también son elementos de los criterios de clasificación para SSp:

**Prueba de Schirmer:** se colocan tiras de papel en la bolsa de ambos párpados inferiores durante 5 minutos. Normalmente, ambos ojos producen suficientes lágrimas para humedecer más de 15 mm de papel; 5 mm o menos de humedad de papel en cualquiera de los ojos es un signo de sequedad objetiva grave y aumenta la posibilidad de SS. (16)

**Tinción de la superficie ocular:** se realiza con un examen con lámpara de hendidura utilizando fluoresceína y colorante verde lisamina o rosa bengala para evaluar el daño conjuntival indicativo de sequedad ocular. (17)

**Tiempo de ruptura lagrimal (TBUT):** no está incluido en los criterios de clasificación de SS. Se coloca tinte de fluoresceína en el ojo del paciente y se mide el tiempo que tarda en aparecer la primera mancha seca. Un TBUT de menos de 10 segundos se considera anormal. (4)

*Figura 5. Tinción con verde lisamina de la córnea y la conjuntiva en el síndrome de Sjögren. La tinción con lisamina tiñe áreas de tejido desvitalizado (visto como un color verde) y, por lo tanto, puede detectar daño de órgano terminal a las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva.*

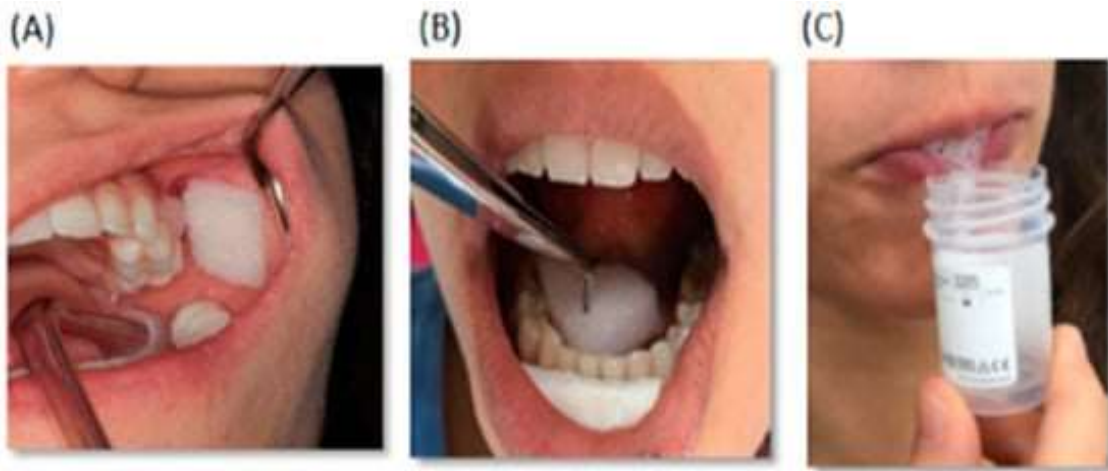


**Fuente:** Macr ABM. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome. UpToDate. 20 december 2022;12-7.

### **Sialometría completa**

La sialometría es la medida de la tasa de producción de saliva. La tasa de flujo salival total sin estimular es una prueba relativamente simple que evalúa la producción de saliva basal, principalmente de las glándulas sublinguales y submandibulares, y evita la necesidad de equipos especiales. (18) Disminuye con la edad y tiene una correlación negativa con la extensión de la caries dental. Se le pide al paciente que expectore una vez y luego que recoja toda la saliva en un recipiente previamente pesado. Después de 5 a 15 minutos, se vuelve a pesar el vial de recolección y se calcula el volumen de saliva usando la gravedad específica del agua (1 gramo/ml). Una colección de  $\leq 0,1$  ml/minuto durante este tiempo es indicativa de una función salival anormal.

**Figura 6.** Esquema de recolección de saliva (C) (A) parotídea, (B) submandibular/ sublingual para medición (sialometría)



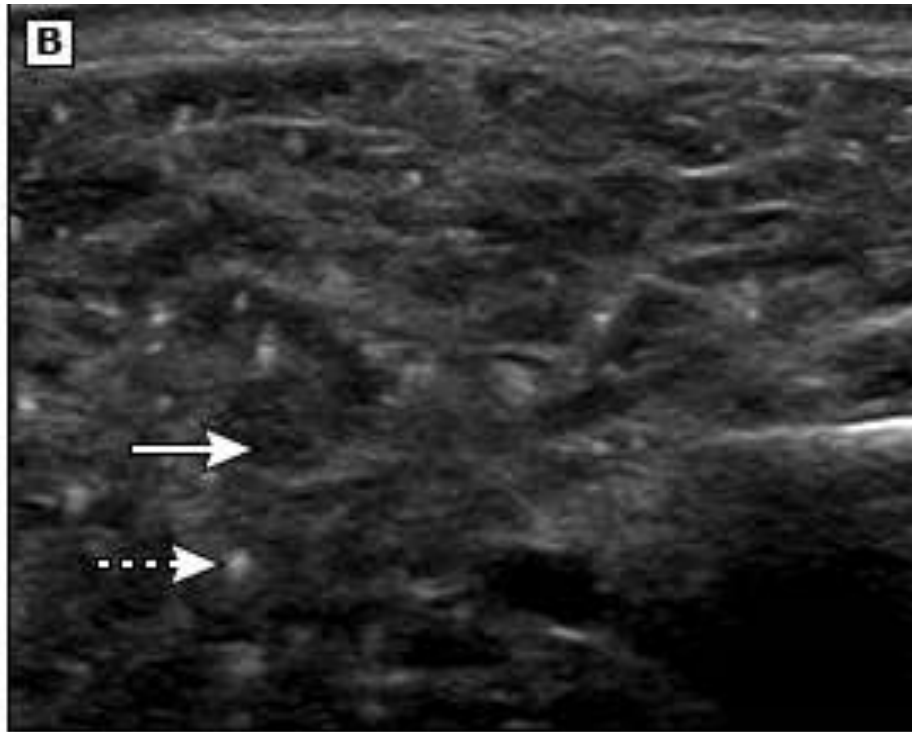
**Fuente:** Meleti M, Quartieri E, Antonelli R, Pezzi ME, Ghezzi B, Viani MV, et al. Perfiles metabólicos de saliva entera, parótida y submandibular/sublingual. *Metabolitos* [Internet] 2020; 10(8):318.

### **Ultrasonografía de las glándulas salivales**

La ecografía de las glándulas salivales revela anomalías características en la estructura eco del parénquima glandular que se pueden clasificar y utilizar para el diagnóstico de SS.

La glándula enferma en SS típicamente muestra múltiples áreas hipoecogénicas con bordes convexos. Las bandas lineales hiperecogénicas, los quistes y las calcificaciones pueden ser evidentes en la enfermedad más avanzada. (19)

**Figura 7.** Vista del eje longitudinal de la glándula parótida derecha en un paciente con síndrome de Sjögren. Obsérvense las numerosas áreas redondeadas hipocogénicas (flecha), algunas de las cuales están limitadas por bandas lineales hiperecogénicas. También hay numerosos focos hiperecogénicos punteados (flecha discontinua), que representan áreas punteadas de calcificación dentro del parénquima glandular.

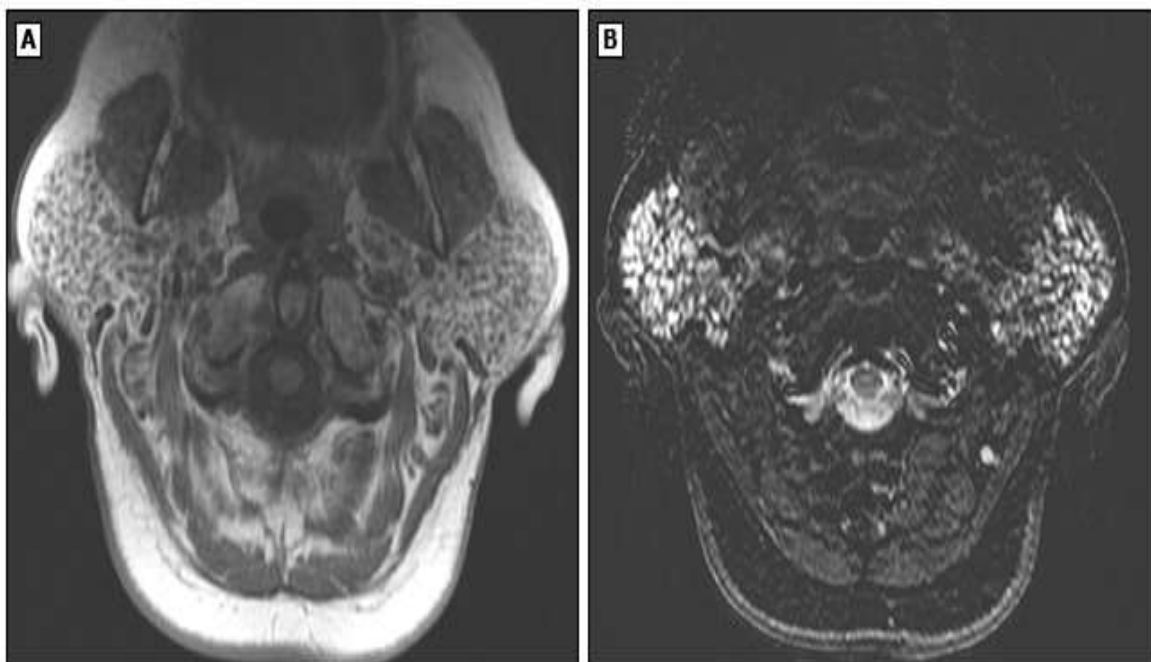


**Fuente:** Macr ABM. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome. UpToDate. 20 december 2022;12-7.

### **Imágenes por resonancia magnética**

La resonancia magnética de las glándulas parótidas en SS se caracteriza por la falta de homogeneidad del parénquima en las secuencias ponderadas en T1 y T2. Por lo general, existe un patrón nodular, caracterizado por múltiples áreas hipo e hipertensas de tamaño variable. (20 Se cree que este patrón en "panal de abeja" o "sal y pimienta" surge de la infiltración grasa, la fibrosis, la dilatación ductal y la infiltración linfoide de los lóbulos parotídeos. Los resultados de la resonancia magnética se correlacionan bien con los de la biopsia de la glándula salival. (19)

**Figura 8.** Resonancia magnética de glándulas parótidas agrandadas en un paciente con síndrome de Sjögren. (A) En esta imagen axial secuencia T1, múltiples focos punteados de baja señal están presentes de forma difusa en ambas glándulas parótidas. (B) En esta imagen T2 secuencia, los mismos focos tienen una intensidad de señal alta. Un parénquima nodular fino o grueso no homogéneo es característico de la participación de la glándula parótida en el síndrome de Sjögren.



Fuente: Macr ABM. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome. UpToDate. 20 december 2022;12-7.

### **Biopsia de la glándula salival**

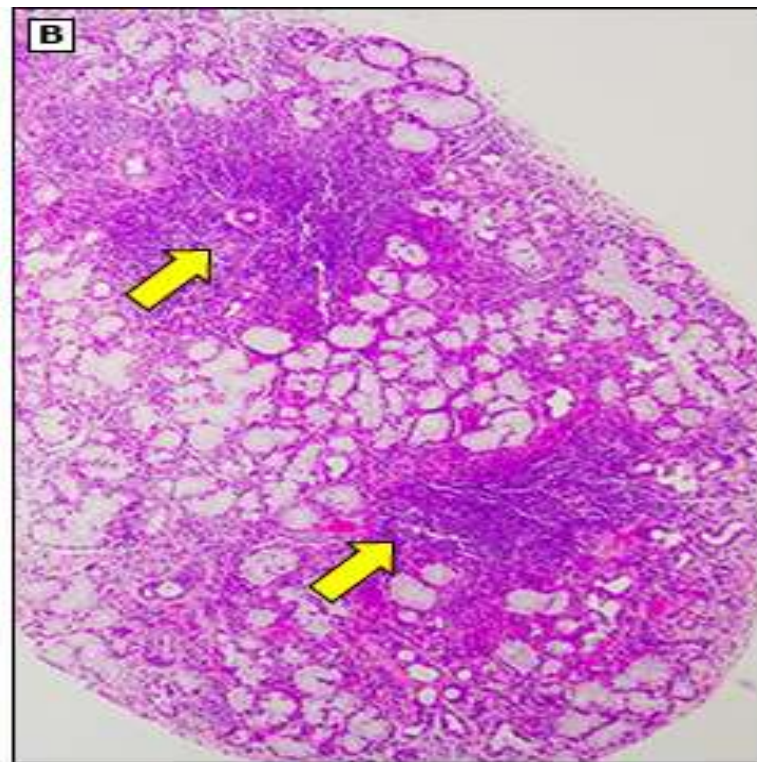
Una biopsia de la glándula salival labial puede servir como una herramienta de diagnóstico importante en pacientes con sospecha de SS. Las indicaciones para la biopsia de glándulas salivales en la práctica clínica incluyen:

-Confirmación de un diagnóstico de sospecha de SS, particularmente en pacientes sin otra evidencia de autoinmunidad.

-Exclusión de otras condiciones que pueden causar hipofunción salival y agrandamiento de la glándula bilateral.

La biopsia debe contener al menos cuatro lóbulos de tejido de las glándulas salivales para que se considere aceptable para la evaluación. La característica histológica clave es una colección o colecciones focales de linfocitos fuertemente agregados, denominados focos linfocíticos, que típicamente son periductales. Este patrón histológico se conoce como sialoadenitis linfocítica focal. (20)

**Figura 9.** Vista de bajo aumento que muestra un lóbulo de glándula salival con dos áreas focales de infiltración linfocítica (flechas). Este patrón histopatológico se conoce como "sialoadenitis linfocítica focal" y es característico del síndrome de Sjögren.



*Fuente:* Macr ABM. Diagnosis and classification of Sjögren's syndrome. UpToDate. 20 december 2022;12-7.

## 2.8 Criterios Diagnósticos

El diagnóstico del síndrome de Sjögren (SS) se puede realizar en individuos con un hallazgo objetivo de sequedad ocular y/u oral para quienes existe evidencia sustancial de una base autoinmune subyacente para la disfunción glandular exocrina. (21)

Se aplica a pacientes con  $\geq 1$  síntoma de sequedad ocular u oral como:

-Ojos secos persistentes y molestos diarios durante  $> 3$  meses

- Sensación recurrente de arena en los ojos
- Uso de sustitutos de lágrimas > 3 veces/día
- Sensación diaria de boca seca durante > 3 meses.
- Beber líquidos con frecuencia para ayudar a tragar alimentos secos

**Tabla 1.** Criterios de clasificación de 2016 del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) para el síndrome de Sjögren primario.

<i>Criterio</i>	<i>Puntaje</i>
Glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal que contengan >50 células inflamatorias por 4mm <sup>2</sup>	3
Anti-Ro/SSA positivo	3
Puntuación de tinción ocular >5 (o puntuación de van Bijsterveld >4) en al menos un ojo	1
Prueba de Schirmer <5 mm/5 minutos en al menos un ojo	1
Tasa de flujo de saliva total no estimulada <0.1ml/minuto	1

**Fuente:** American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):9-16

El diagnóstico del síndrome de Sjögren primario se establece con un puntaje de 4 o más utilizando los criterios de clasificación de 2016 del American College of Rheumatology/European. (22)

Los criterios de exclusión incluyen antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, infección activa por hepatitis C, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped.(22)

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de sintomatología de ojo seco y boca seca.

Pacientes con antecedentes de radiación cabeza y cuello
<b>Drogas</b>
Antidepresivos
Parasimpaticolíticos
Neurolépticos
Aumento del consumo de alcohol
Diabetes mellitus
Dislipidemia
<b>Viral</b>
Virus de inmunodeficiencia humana
virus de la hepatitis c
Virus linfotrópico T humano HTLV
Enfermedad de injerto contra huésped
Sarcoidosis

**Fuente:** Macr ABM. Diagnosis and classification of Sjögren’s syndrome.

UpToDate. 20 december 2022;12–7.

## Capítulo III

### 3.1 Manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren

Cada vez está más claro que las manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren se agrupan en dos tipos principales, según el mecanismo fisiopatológico subyacente.

La infiltración linfocítica propia de la patología autoinmune, activación de células dendríticas del epitelio de órganos distintos de las glándulas exocrinas produce nefritis intersticial. (1) Estas manifestaciones clínicas aparecen pronto y normalmente son de evolución benigna. Por el contrario, el depósito de inmunocomplejos de crioglobulina como consecuencia de la hiperreactividad de los linfocitos B ocasiona manifestaciones extraepiteliales como glomerulonefritis, vinculadas a un aumento de la morbilidad y riesgo de linfoma. (22)

*Tabla 3. Manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario*

<i>Manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario</i>
<b>Cutáneas y Vasculares</b>
Vasculitis de vasos pequeños Púrpura palpable Fenómeno de Raynaud Reacciones de fotosensibilidad Xerosis
<b>Musculo-Esqueléticas</b>
Poliartralgia, poliartritis Miopatía, polimiositis
<b>Vías Respiratorias Superiores e Inferiores</b>
Fibrosis o neumonitis intersticial Bronquitis crónica Bronquiectasias Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>Renales</b>
Acidosis tubular renal I y II Nefritis intersticial tubular Glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia
<b>Neurológicas</b>
Neuropatía sensitivomotora periférica Neuropatía sensitiva pura Disfunción medular espinal

**Fuente:** Goldman L, Ausiello D. Cecil Tratado de Medicina Interna. Vol. II. 26a ed. Barcelona: Elsevier; 2021. p 1746

### **3.2 Manifestaciones Renales**

#### **Acidosis tubular renal**

##### **Definición**

La acidosis tubular renal (ATR) surge de la incapacidad del riñón para excretar hidrogeniones o retener suficiente bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), resultando en un síndrome clínico. -Se caracteriza por exponer una acidosis metabólica tipo hipercloremia y alteración de la acidificación urinaria. (23)

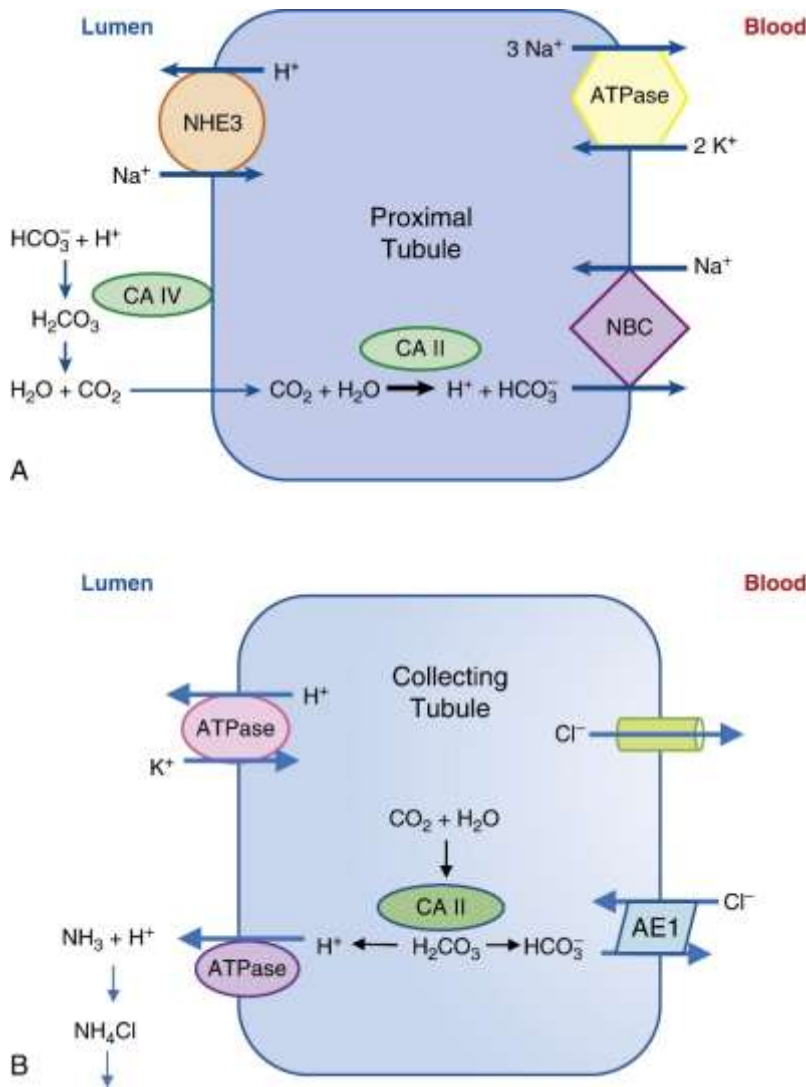
##### **Breve reseña de la homeostasis ácido- - base renal**

El riñón desempeña dos funciones principales en la homeostasis ácido-base. Primero, la carga de bicarbonato filtrada (aproximadamente 4000 mmol/día) debe reabsorberse, principalmente en el túbulo proximal y más allá en el asa de Henle y la nefrona distal. (24)

Este proceso de recuperación en el túbulo proximal requiere mínimamente lo siguiente: secreción de hidrógeno ( $\text{H}^+$ ) de una cantidad equivalente a través del intercambiador luminal  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE-3) y la  $\text{H}^+$ -ATPasa vacuolar; anhidrasa carbónica luminal tipo IV (CAIV) y anhidrasa carbónica citosólica tipo II (CAII); y la salida basolateral de bicarbonato a través del cotransportador electrogénico de bicarbonato dependiente de  $\text{Na}^+$  (NBC-1). (24) (25)

En segundo lugar, el riñón debe regenerar bicarbonato nuevo (aproximadamente  $50 \pm 100$  mmol/día) en el proceso de secreción de ácido, principalmente en los conductos colectores, para igualar la cantidad de carga de ácido recién producida por el metabolismo. Además de suficiente tampón en la luz, este proceso requiere actividades de varias proteínas de transporte de las células intercaladas  $\alpha$  secretoras de ácido, incluida la  $\text{H}^+$ -ATPasa vacuolar luminal, CA II, y el intercambiador de cloruro-bicarbonato basolateral, AE1. (24) (25)

**Figura10.** Esquema de la fisiología del manejo ácido-base renal.



**Fuente:** Swenson, Sanghavi S, Albert T. Acid-base balance. Elsevier; 2017.

### 3.3 Asociación de la Acidosis Tubular Renal con el Síndrome de Sjogren

Aproximadamente un tercio de los pacientes con síndrome de Sjogren presentan manifestaciones sistémicas. Sin embargo, la afectación renal extraglandular no es infrecuente. Patológicamente, la enfermedad se caracteriza por infiltración linfocitaria con daño tisular en los órganos afectados. (1) Con base en los informes de biopsias en la literatura disponible, la nefritis tubulointersticial (NIT) es la anomalía histológica que más se presentó; siendo así la ATR distal y proximal las manifestaciones más frecuentes en las poblaciones aunque es bastante variable oscilan con una presentación del 6.8 al 70%. (25)

### 3.4 Patogenia

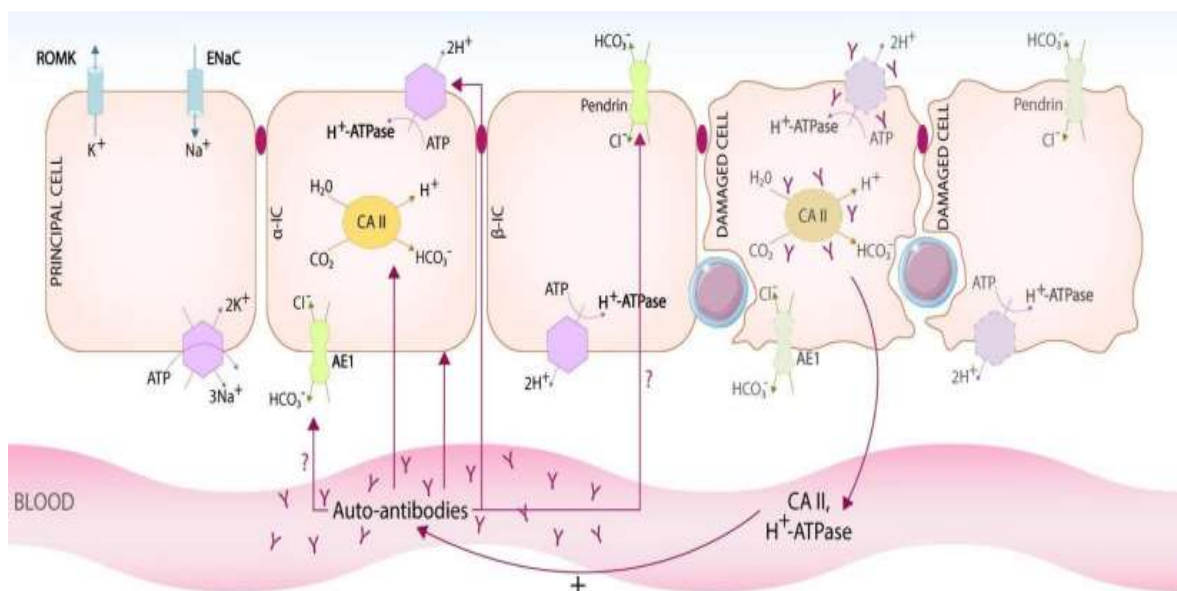
#### Patogénesis de la acidosis tubular renal en enfermedades autoinmunes.

Se ha demostrado que en pacientes con acidosis tubular renal distal, la expresión de  $H^+$ -ATPasa, pendrina por células intercaladas está alterada/no existe. La falta de expresión de diferentes transportadores implicados en la acidificación urinaria parece ser el resultado de una pérdida de polaridad en las células intercaladas, más que de una disminución en su número. (24) (26)

Además del infiltrado inflamatorio intersticial difuso compuesto por linfocitos y células plasmáticas que se observa en el tejido renal se muestra la presencia de autoanticuerpos contra células intercaladas,  $H^+$ -ATPasa y CA II. Los autoanticuerpos generados por el proceso autoinmunitario son consecuencia del daño celular con liberación de antígenos en sangre que tienen efectos patogénicos. (26)

El defecto de acidificación puede deberse a lesiones funcionales de células intercaladas y cambios de polaridad, posiblemente determinados por procesos inflamatorios, con la falta de expresión de  $H^+$ -ATPasa. (26)

**Figura 11.** Patogénesis de la acidosis tubular renal en el síndrome de Sjogren



**Fuente:** Ungureanu O, Ismail G. Acidosis tubular renal distal en pacientes con enfermedades autoinmunes: una actualización sobre patogenia, presentación clínica y estrategias terapéuticas. Biomedicinas [Internet] 2022; 10(9):2131.

### 3.5 Clasificación

La ATR comprende un grupo de trastornos caracterizados por una baja excreción neta de ácido y acidosis metabólica hiperclorémica persistente, a pesar de la tasa de filtración glomerular conservada. Se clasifica principalmente en cuatro tipos según la fisiopatología y las características clínicas y de laboratorio.

**Tabla 4.** Clasificación acidosis tubular renal.

<b><i>Tipo</i></b>	<b><i>Característica</i></b>
<b><i>ATR distal</i></b>	Alteración acidificación distal (Disminución de secreción de H <sup>+</sup> )
<b><i>ATR proximal</i></b>	Disminución de la Reabsorción proximal de HCO <sub>3</sub>
<b><i>ATR mixto</i></b>	Comprende: ATR distal + proximal
<b><i>ATR hipoadosteronismo</i></b>	Insuficiencia o resistencia a la aldosterona, con disminución de la secreción de H <sup>+</sup>

**Fuente:** Mustaqiem R, Arif A. Renal Tubular Acidosis. NCBI BOOKSHELF. 18 July 2022; 2–4.

### 3.6 Etiología

Las diferentes formas de ATR, que ocasionan acidosis metabólica, pueden ser causadas por una amplia variedad de trastornos, la mayoría de los cuales son raros. Las causas más frecuentes varían según el tipo de ATR.

**Tabla 5.** Principales causas de acidosis tubular renal tipo 1 distal.

<b>Primario</b>
Idiopático Autosómico dominante (principalmente debido a mutaciones que causan defectos en el intercambiador de aniones en las células intercaladas del túbulo distal/ conducto colector)
<b>Secundario</b>
<u>Trastornos autoinmunes</u> Síndrome de Sjögren Hepatitis autoinmune Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide
<u>Drogas</u> Anfotericina B Carbonato de litio Ibuprofeno
<b>Otros</b>
Uropatía obstructiva Enfermedad de Wilson Rechazo de trasplante renal

**Fuente:** Emmett M, Palmer BF. Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis [Internet]. UpToDate. 2021.

**Tabla 6.** Principales causas de acidosis tubular renal 2 proximal.

<b>Primario</b>
Idiopático Familiar Autosómico recesivo, defecto del cotransportador de bicarbonato de sodio de la célula del túbulo proximal.

Deficiencia de anhidrasa carbónica tipo 2
<b>Trastornos adquiridos</b>
<u>Drogas</u>
Ifosfamida
Tenofovir – antirretrovirales
Inhibidores de la anhidrasa carbónica
Aminoglucosidos
<u>Trastornos de la proteína M</u>
Amiloidosis
Mieloma múltiple
<u>Metales pesados</u>
Cadmio
Mercurio
Cobre
<b>Deficiencia de vitamina D o resistencia a la vitamina D</b>
<b>Trasplante renal</b>
<b>Hemoglobinuria paroxística nocturna</b>
<b>Síndrome de Sjögren</b>

**Fuente:** Emmett M, Palmer BF. Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis [Internet]. UpToDate. 2021.

**Tabla 7.** Principales causas de acidosis tubular renal 4 hiperpotasémica.

<b>Nefropatía diabética</b>
<b>Fármacos</b>
Diuréticos ahorradores de potasio
Beta bloqueantes
AINES
Inhibidores de renina
Heparina
<b>Autoinmune</b>
Lupus eritematoso sistémico
<b>Genético</b>
<b>Enfermedad de células falciformes</b>

## Pseudoaldosteronismo

**Fuente:** Emmett M, Palmer BF. Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis [Internet]. UpToDate. 2021.

Como observamos en las distintas tablas la acidosis tubular renal tanto distal como proximal se asocia frecuentemente con enfermedades inmunomediadas, incluido el síndrome de Sjögren.

### 3.7 Fisiopatología Acidosis Tubular Renal

#### Tipo I o Distal

El túbulo distal es responsable de generar nuevo bicarbonato bajo la influencia de la aldosterona. El daño a las células intercaladas alfa del túbulo distal no provoca una nueva generación de bicarbonato y, por lo tanto, no genera iones de hidrógeno ( $H^+$ ). (26) (27) Esto eleva el pH de la orina debido a la incapacidad para excretar ácido y generar orina ácida en el túbulo distal, incluso en estados de acidosis metabólica. Se asocia con hipopotasemia debido a la falla de la H/K ATPasa. (27)

#### Tipo II o Proximal

Normalmente, del 85% al 90% del bicarbonato se reabsorbe en el túbulo proximal y solo el 10% se reabsorbe en el túbulo distal. Debido a una fuga de bicarbonato, la reabsorción de  $HCO_3^-$  proximal alterada en el túbulo proximal da como resultado un exceso de  $HCO_3^-$  en la orina que conduce a acidosis metabólica. (24) A menudo se asocia con el síndrome de Fanconi y es más raro que el tipo 1. La hipopotasemia es común debido a la diuresis osmótica debido a la disminución de la reabsorción de  $HCO_3^-$  que aumenta la velocidad de flujo hacia el túbulo distal y aumenta la excreción de K. (28)

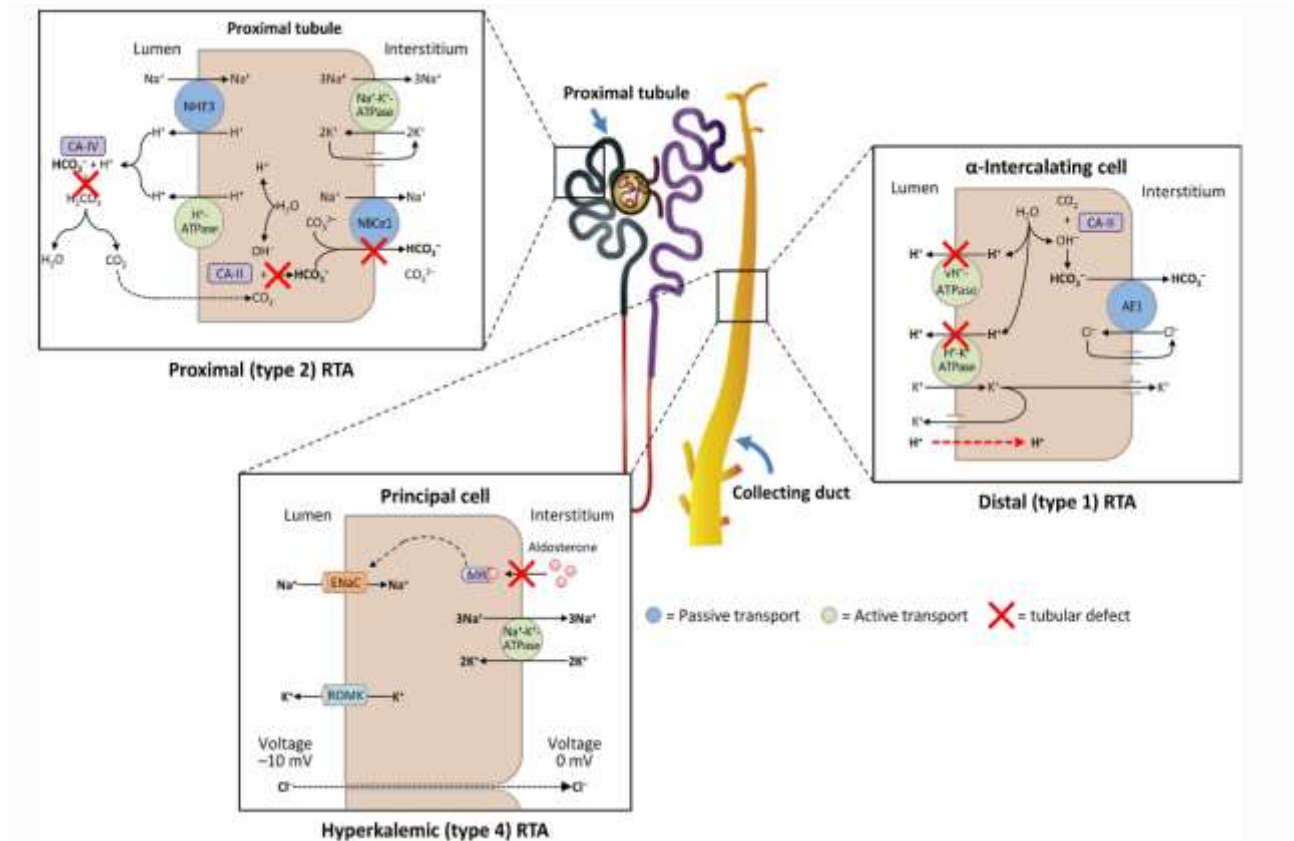
#### Tipo IV o Hiperpotasémico

Los principales amortiguadores de la orina son el amoníaco y el fosfato. La excreción de amonio requiere la síntesis renal de amoníaco y la secreción de iones de hidrógeno desde las células tubulares colectoras hacia la luz tubular donde quedan atrapados como amonio ( $NH_4^+$ ). El hipoaldosteronismo causa hiperpotasemia y acidosis metabólica. (29)

La hiperpotasemia altera la génesis de amoníaco en el túbulo proximal y reduce la disponibilidad de  $NH_3$  para amortiguar los iones de hidrógeno urinarios y disminuye la excreción de iones de hidrógeno en la orina la capacidad de acidificar la orina en este tipo

de ATR se debe a la cantidad inadecuada más que a la ausencia total de  $\text{NH}_3$  disponible para amortiguar los protones. Incluso si solo se secretan unos pocos protones distalmente, el pH de la orina caerá y es por eso que estos pacientes tienen un pH de la orina inferior a 5,5. (29) (30)

**Figura 12.** Defectos a nivel tubular que causan los diferentes tipos de acidosis tubular renal.



**Fuente:** Palmer, B.F., Kelepouris, E. & Clegg, D.J. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. *Adv Ther* **38**, 949–968 (2021).

### 3.8 Características clínicas de los diferentes tipos de Acidosis Tubular Renal

El personal de salud debe considerar la presencia de ATR en cualquier paciente ante la presencia de estos síntomas:

**Tabla 8.** Características clínicas y datos de laboratorio de la ATR I, II y IV.

	ATR tipo I	ATR tipo II	ATR tipo IV
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> plasmático</b>	Puede estar por debajo de 10mEq/L	Por lo general de 12-20 mEq/L	Usualmente mayor a 17 mEq/L

<b>pH de la orina</b>	>5.3	<5.3	>5.3
<b>Potasio plasmático</b>	Bajo o normal	Bajo o normal	Elevado
<b>Nefrolitiasis</b>	Si	No	no
<b>Osteomalacia</b>	Presente	Presente	Ausente

**Fuente:** Emmett M, Palmer BF. Etiology and diagnosis of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis [Internet]. UpToDate. 2021.

### **Tipo I o Distal**

Este tipo se presenta con raquitismo, falta de crecimiento, osteomalacia debido a acidosis metabólica. La hipercalciuria, la hipocitratúria y la orina alcalina conducen a nefrocalcinosis e infecciones urinarias recurrentes; puede resultar debido a la nefrocalcinosis. La hipopotasemia puede provocar debilidad muscular y arritmias cardíacas. (27)

### **Tipo II o proximal**

La acidosis metabólica crónica extrae calcio de los huesos y provoca osteomalacia. La hipopotasemia a medida que el potasio se une al  $\text{HCO}_3$  en la orina y la pérdida de fosfato en la orina provoca raquitismo hipofosfatémico. También existe la pérdida de glucosa, urato y aminoácidos en la orina. (28)

### **Tipo IV o hiperpotasémico**

Caracterizado por un síndrome clínico conocido como síndrome de Guibaud-Vainsel o enfermedad del cerebro de mármol, con osteopetrosis, ATR de tipo mixto, calcificación cerebral y retraso mental. Otras características clínicas incluyen fracturas óseas debido al aumento de la fragilidad ósea y retraso del crecimiento. El crecimiento óseo facial excesivo provoca dismorfismo facial y pérdida auditiva conductiva y ceguera debido a la compresión nerviosa. (30)

## **3.9 Pruebas específicas**

### **- Prueba de carga ácida**

Infundir ácido en la sangre con 100 mg/kg de cloruro de amonio y controlar el pH de la orina cada hora y el  $\text{HCO}_3$  plasmático a intervalos de 3 horas. Una persona sana podrá

excretar ácido y disminuirá el pH de la orina. Aquellos con RTA distal no pueden excretar ácido y el pH de la orina permanecerá básico a pesar del suero cada vez más ácido. El  $\text{HCO}_3$  plasmático debe caer por debajo de 21 mmol/l. Si el pH de la orina permanece por encima de 5,5 a pesar de que el  $\text{HCO}_3$  en plasma es de 21 mmol/L, se confirma el diagnóstico de ATR tipo 1. (31)

- **Prueba de infusión de bicarbonato**

La excreción fraccional de bicarbonato se mide después de una infusión de bicarbonato. La concentración de bicarbonato sérico se acerca al nivel normal en el cuerpo después de la infusión, que es más que el umbral de reabsorción del paciente con ATR proximal tipo 2. El pH de la orina aumenta debido a la aparición de más del 15% de bicarbonato filtrado en la orina. (32)

- **Na urinario:**

La ATR tipo 4 se presenta con Na urinario persistentemente alto a pesar de una dieta restringida de Na debido a deficiencia o resistencia a la aldosterona. (31)

### **3.10 Acidosis tubular renal y osteomalacia**

#### **Osteomalacia – Definición**

La osteomalacia es una enfermedad en la que la calcificación de una matriz ósea recién formada es defectuosa o una matriz ya calcificada se desmineraliza parcialmente, lo que provoca una disminución de la resistencia ósea. (33)

#### **Fisiopatología de la osteomalacia ocasionada por acidosis**

La etiopatogenia de la osteomalacia puede ser multifactorial, pero por lo general implica o está relacionado a un cuadro clínico previo de acidosis metabólica. Los efectos a nivel esquelético de la acidosis son ocasionados por la disolución ósea fisicoquímica y mediada por células. El hueso se compone principalmente de una fase mineral identificada como apatita de calcio sustituida con carbonato, que contiene entre un 2% y un 9% de carbonato, lo que lo convierte al hueso en el mayor reservorio de iones amortiguadores. Este mineral es muy susceptible a las variaciones del pH y se disolverá rápidamente cuando se exponga a pequeñas disminuciones en el pH. (34) (35)

Esta disolución fisicoquímica de apatita carbonatada canaliza la liberación preferencial rápida de  $\text{HCO}_3^-$ , el pH ácido comienza a estropear la respuesta celular del hueso, lo que

conduce a una disminución de la síntesis de osteoblastos (OB), células de depósito óseo y un aumento de la formación de osteoclastos (OCL) y células de reabsorción ósea. Este desequilibrio en la remodelación ósea con lleva a la disolución preferencial del hueso y a la fuga continua de  $\text{HCO}_3^-$  por la orina. (34)

En la acidosis tubular proximal la pérdida renal de fosfato es el principal factor que contribuye a la osteomalacia, mientras que en la ATR distal está implicada una combinación de acidosis e hipofosfatemia, y la deficiencia de vitamina D coexistente puede ser un factor agravante. Los mecanismos que conducen a la osteomalacia pueden incluir liberación de tampón óseo en respuesta a la acidosis metabólica y amortiguación inducida por acidosis de la actividad de la fosfatasa alcalina de los osteoblastos. Además, la patogenia de la osteomalacia inducida por acidosis tubular renal en SS está relacionada con una nefropatía tubulointersticial autoinmune. (34) (35) (36)

El soporte en la teoría de que la acidosis crónica es promotora de la osteomalacia proviene de aquellos pacientes en quienes la corrección de la acidosis resulta en la remineralización del hueso.

### 3.11 Manifestaciones clínicas

El hueso escasamente mineralizado tiene menor resistencia, es más maleable y está predispuesto a las fracturas.

**Tabla 9.** Manifestaciones clínicas que nos pueden hacer sospechar en osteomalacia

<b>Manifestaciones clínicas</b>
<i>Dolor óseo</i>
De característica: espontáneo, difuso, profundo y poco preciso.
Localización: pelvis, columna y parrilla costa
<i>Debilidad muscular</i>
A nivel pélvico con dificultad para la marcha

**Fuente:** Albright JA, DaSilva MF. Osteomalacia and Rickets. ELSEVIER. January 1, 2023; 1.

No obstante, los pacientes muestran pocas manifestaciones clínicas y estas pueden presentarse mediante fracturas, con síntomas como dolor óseo intenso y ocurrir con poco o ningún traumatismo. Comúnmente las fracturas que aparecen son bilaterales,

perpendiculares a la corteza y suelen afectar el cuello femoral, el pubis y las ramas isquiáticas. (37)

### 3.12 Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos patológicos de laboratorio en la osteomalacia van a depender en gran medida de la causa de la osteomalacia

**Tabla 10.** Hallazgos de laboratorio en las diferentes causas de osteomalacia

Trastorno	Fosfato sérico	Calcio sérico	Hormona paratiroidea	25-hidroxivitamina D	Fosfatasa alcalina
Deficiencia de vitamina D	Disminuido	Normal	Elevado	Disminuido	Elevado
Osteoporosis	Normal	Normal	Normal	Normal-Disminuido	Normal
Osteogénesis imperfecta	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal-Disminuida
Acidosis tubular renal proximal	Disminuido	Disminuido	Normal o Disminuida	Normal o disminuida	Elevada

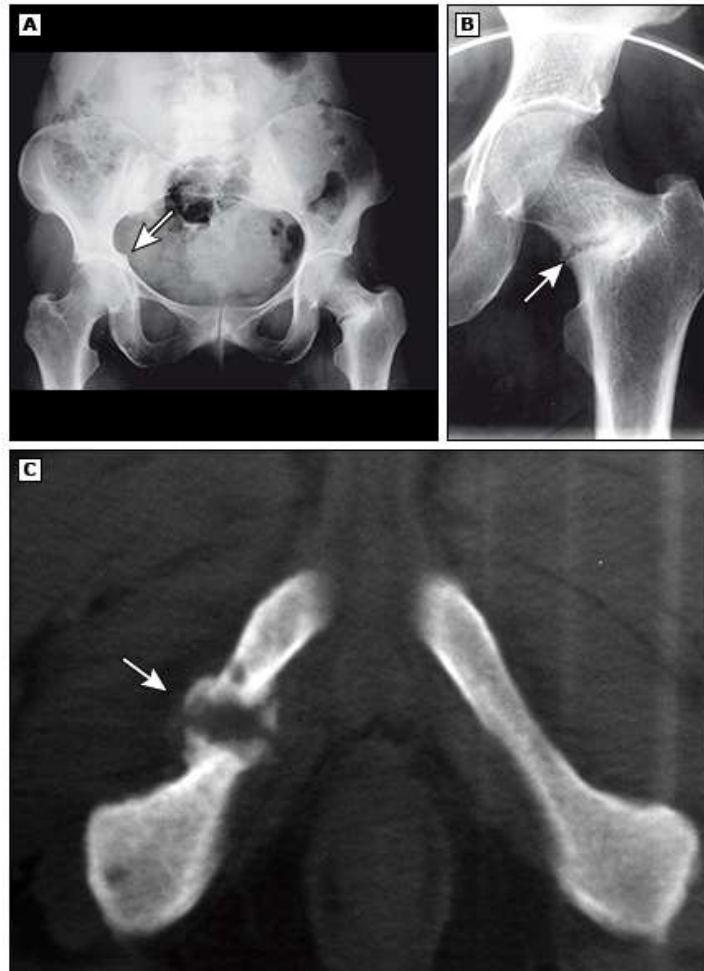
**Fuente:** Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. UpToDate. 2023.

### Técnicas de Imagen

La radiología en la osteomalacia puede ser inespecífica, con un patrón radiológico que puede mostrarse borroso y pérdida de detalle de la trama trabecular en las vértebras (aspecto de cristal esmerilado) y adelgazamiento de la cortical. (37) Cuando la enfermedad está más en etapas más avanzadas puede haber modificaciones de la anatomía. En los huesos largos disminuye el espesor de la cortical y pueden aparecer bandas radiotransparentes perpendiculares a la cortical, conocidas como pseudofracturas o líneas de Looser. (38)

**Figura 13.** (A y B) Imágenes de película simple de pseudofracturas de Looser-Milkman de la pelvis y el cuello femoral izquierdo (flechas) en un paciente con osteomalacia.

(C) TC de la sínfisis púbica de un paciente con osteomalacia. Hay una pseudofractura (flecha blanca) en la rama superior del pubis a la derecha.



**Fuente:** Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. UpToDate. 2023.

**Figura 14.** Tomografía computarizada de un paciente de 53 años reveló trabéculas mal definidas con apariencia de vidrio esmerilado compatibles con osteomalacia.



**Fuente:** Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. UpToDate. 2023.

**Figura 15.** Tomografía computarizada (TC) del fémur derecho. Imagen en plano coronal muestra la fractura del cuello del fémur

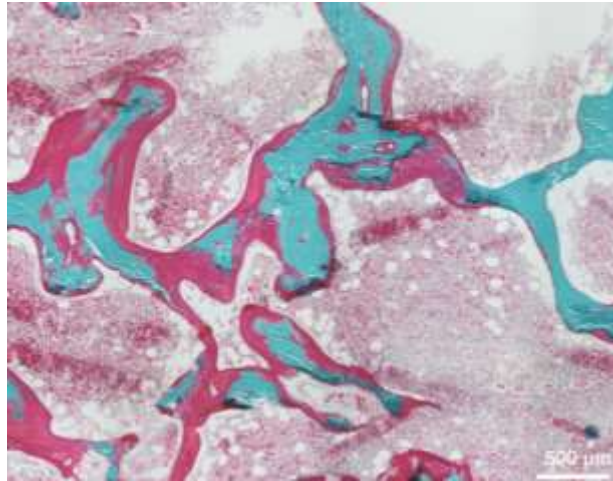


**Fuente:** Cukierman T, Gatt ME, Hiller N, Chajek-Shaul AT. A Fractured Diagnosis. The New England Journal of Medicine. 2015.

### **Biopsia ósea**

La biopsia ósea de la cresta transilíaca con marcado doble con tetraciclina y evaluación histopatológica es el gold estándar para diagnosticar la osteomalacia. Sin embargo, se realiza con poca frecuencia porque clínicamente es invasivo y porque el diagnóstico generalmente se puede hacer a partir de una combinación de factores clínicos (p. ej., dolor y sensibilidad en los huesos, fracturas y/o debilidad muscular); hallazgos de laboratorio, que nos orientan a la probable etiología. (39)

**Figura 16.** Biopsia ósea diagnóstica de la cresta ilíaca muestra una acumulación de hueso no mineralizado llamado osteoidosis. Superficie (> 20%) y volumen (> 2%) osteoidosis son las características diagnósticas de la osteomalacia



**Fuente:** Rolvien T, Amling M. Bone biology in the elderly: clinical importance for fracture treatment. *Innov Surg Sci* . el 8 de diciembre de 2016;53

### 3.13 Criterios Diagnósticos

La osteomalacia puede ser un reto y difícil de diagnosticar. Debe sospecharse en casos de dolor óseo asociado a trastornos metabólicos de tipo crónicos, malabsorción gastrointestinal, enfermedad hepática crónica o enfermedad renal crónica.

**Tabla 11.** Criterios diagnósticos de osteomalacia de la Japanese Society for Bone and Mineral Research.

1.Hipofosfatemia o hipocalcemia
2. Elevación de fosfatasa alcalina ósea
3.Manifestaciones clínicas: debilidad muscular, dolor óseo o fracturas patológicas
4. Masa ósea baja: densidad mineral ósea inferior al 80%
5. Imagen: zonas de looser en la radiografía
Osteomalacia definida: > 4 criterios; osteomalacia posible: criterios 1 y 2 más uno de los últimos tres criterios (c, d, e).

**Fuente:** Fukumoto S, Ozono K, Michigami T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia — Proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. July 2015,7

### **3.14 Pronóstico de pacientes de síndrome Sjögren con osteomalacia.**

La osteomalacia es un trastorno óseo metabólico que se puede prevenir. La mayoría de los casos están relacionados con la deficiencia de vitamina D, acidosis tubular; generalmente se puede tratar adecuadamente. Si otros factores clínicos han contribuido al desarrollo de la osteomalacia, será necesario adaptar y ajustar el tratamiento según sea necesario.

Una vez identificada la etiología y con un plan de tratamiento adecuado, los valores de laboratorio pueden comenzar a normalizarse a las pocas semanas del inicio. Así mismo, el alivio de los síntomas también se presenta en una fase similar. Los pacientes requieren un registro y control de laboratorio a intervalos después de comenzar la terapia. En general, la curación de la osteomalacia puede tardar de meses a un año, según la causa.

(33)

## Capítulo IV

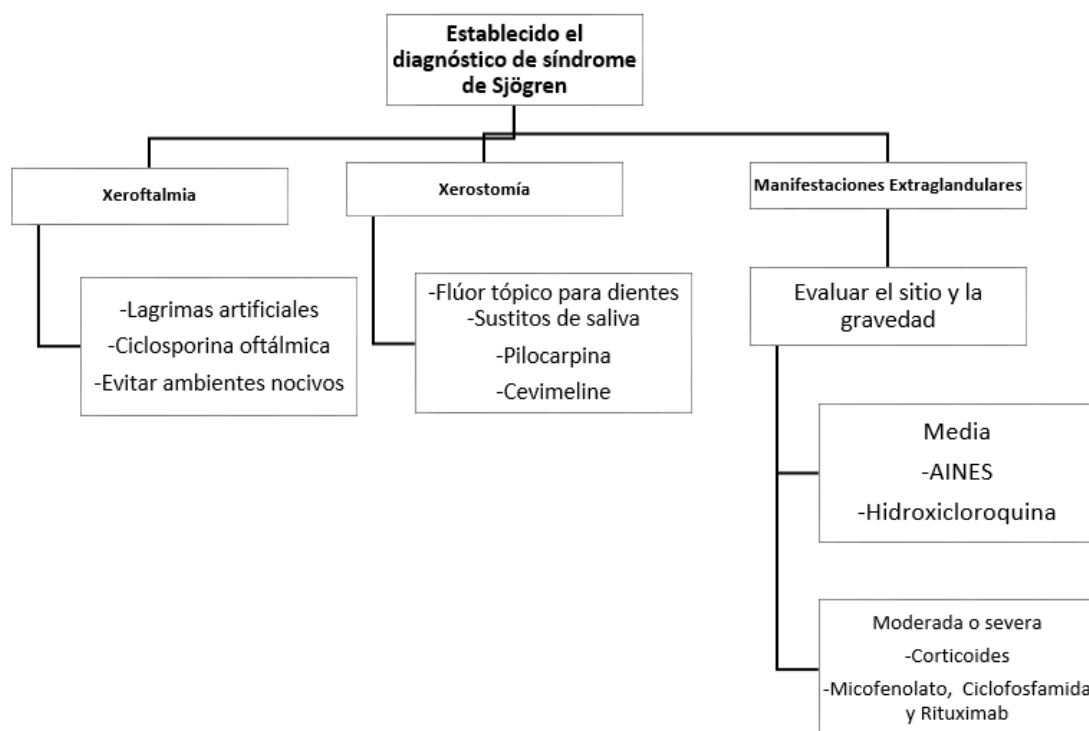
### Tratamiento

#### 4.1 Tratamiento Síndrome de Sjögren

El tratamiento del síndrome de Sjögren generalmente requiere un enfoque multidisciplinario que involucra a médicos especialistas, reumatólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos y otros subespecialistas, según la extensión de la enfermedad extraglandular, que tiene como principal objetivo reducir los signos y síntomas de sequedad ocular y bucal y controlar las manifestaciones sistémicas en todos los casos, es prudente minimizar el uso de medicamentos que puedan exacerbar los síntomas de la sequedad, como los antihistamínicos, antidepresivos, relajantes musculares y otros fármacos con propiedades anticolinérgicas. (40)

Además de medidas generales no farmacológicas como educación, modificación de los factores ambientales y evitar el tabaquismo, consumo de alcohol, mantener una adecuada hidratación, evitar bebidas azucaradas. Además se asocian medidas farmacológicas a través de lágrimas, saliva artificial y secretagogos.

*Tabla 12. Algoritmo tratamiento del Síndrome de Sjögren.*



**Fuente:** Firestein G, Budo R, Gabriel S. Tratado de Reumatología. ELSEVIER; November, 2020

Para el tratamiento de los ojos secos, se aconseja al paciente que evite la calefacción central y aire acondicionado. Usar lágrimas artificiales como tratamiento de primera línea, una preparación oftálmica de ciclosporina, 0.05%, ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

En ensayos clínicos se ha evidenciado que la ciclosporina oftálmica al 0,05 % reduce los signos y síntomas de los ojos secos, incluida una mejora estadísticamente significativa en el flujo lagrimal medido por la prueba Schirmer. (40)

Los síntomas de la boca seca se pueden controlar reemplazando la saliva existente o estimulando el flujo salival residual. Se ha visto que el uso de pilocarpina un fármaco secretagogo que actúa estimulando el receptor de acetilcolina muscarínico M3 (M3R) a nivel de glándulas exócrinas aumenta el flujo de saliva y lágrimas administrando una dosis de 5 mg, tres o cuatro veces al día ha mostrado eficacia en alivio de síntomas. (40) (41)

#### 4.2 Tratamiento inmunomodulador

*Tabla 13. Fármacos inmunomodulares en el tratamiento del síndrome de Sjögren.*

<b><i>Inmunosupresores e Inmunomodulares clásicos</i></b>		Glucocorticoides
		Hidroxicloroquina
		Ciclofosfamida
		Metotrexato
		Ciclosporina
<b><i>Terapias Biológicas</i></b>	Terapia Dirigida a Células B	Rituximab
		Epratuzumab
	Terapia Dirigida a Células T	Efalizumab
		Abatacept
	Terapia Dirigida a Citocinas	Infliximab
		Etanecrpt

**Fuente:** Firestein G, Budo R, Gabriel S. Tratado de Reumatología. ELSEVIER; November, 2020

Actualmente, el armamento terapéutico del síndrome de Sjögren primario carece de un fármaco modificador de la enfermedad comprobado. Los corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores se emplean para el tratamiento de manifestaciones extraglandulares que amenazan los órganos. Generalmente se tratan con altas dosis de corticosteroides y otros agentes inmunosupresores, como azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida o rituximab. (41)

Las recomendaciones de tratamiento con respecto a la inmunosupresión varían según la afectación del órgano. En pacientes con manifestaciones orgánicas graves, el uso de dosis altas de metilprednisolona y ciclofosfamida es de eficacia comprobada. (41)

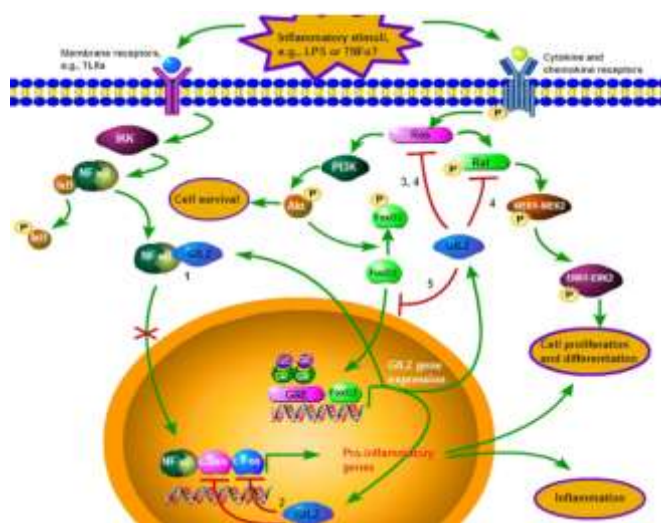
### **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides se difunden pasivamente atravesando la membrana de la célula y se unen al receptor intracelular de glucocorticoides. La unión del fármaco a este receptor crea un complejo, que luego se traslada al núcleo, donde puede interactuar directamente con secuencias de ADN específicas. (42)

Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides resultan de lo siguiente:

- Unión y bloqueo de sitios promotores de genes proinflamatorios, como la interleucina (IL)-1-alfa y la IL-1-beta.
- Reclutamiento de factores de transcripción para secuencias promotoras de genes que codifican productos génicos antiinflamatorios, incluidos I-kappa-B-alfa, receptor II de IL-1, IL-10, alfa-2-macroglobulina, e inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora .
- Bloqueo de la síntesis de casi todas las citoquinas inflamatorias conocidas. Esto se logra principalmente al competir o bloquear la función de los factores de transcripción, como el factor nuclear kappa-B (NF-kB) y la proteína activadora 1 (AP-1), que son necesarios para la transcripción de mediadores proinflamatorios.

**Figura17.** Efectos de los Glucocorticoides en las vías de señalización inmunitarias.



**Fuente:** Fan H. Targeting the Side Effects of Steroid Therapy in Autoimmune Diseases: The Role of GILZ. Discovery Medicine. 2012 February 8

**Tabla 14.** Dosis recomendada de corticoides (metilprednisolona) para enfermedades autoinmunes

<b>Dosis inicial</b>	3 pulsos 500mg
<b>1er Mes</b>	1mg/kg/día
<b>2do Mes</b>	0.6mg/kg/día
<b>3er Mes</b>	0.3mg/kg/día
<b>4to Mes</b>	0.25mg/kg/día
<b>5to Mes</b>	0.2mg/kg/día
<b>Dosis de Mantenimiento</b>	15mg/día

**Fuente:** Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. UpToDate. 2022 July 7.

La terapia con glucocorticoides sistémicos se asocia con un aumento inmediato en el riesgo de infección, especialmente con patógenos bacterianos, virales y fúngicos comunes, debido a sus efectos inhibidores dependientes de la dosis sobre la función de los fagocitos.

## Ciclofosfamida

La ciclofosfamida también tiene efectos inmunosupresores, causa linfopenia (tanto de linfocitos B como de linfocitos T) y supresión selectiva de la actividad de los linfocitos B. Se ha descrito una disminución de la secreción de inmunoglobulinas en pacientes tratados con dosis bajas de ciclofosfamida por enfermedades autoinmunes. La ciclofosfamida también influye en la actividad de los linfocitos T, aunque no se ha establecido el mecanismo exacto. Además, la ciclofosfamida (o un análogo activado, 4-hidroperoxiciclofosfamida) puede mejorar la respuesta inmunitaria al inhibir las células T supresoras. (43)

**Tabla 15.** Dosis recomendada de pulsos de ciclofosfamida para enfermedades autoinmunes

Dosis	Tiempo de Infusión
1gr diluido en 250ml de Solución Salina al 0.9%	60 minutos

**Fuente:** Huang L, Hsueh C. Successful treatment of Sjögren's syndrome with cyclophosphamide pulse therapy: report of one case. 2018 August 14

El tratamiento con pulsos de Ciclofosfamida intravenosa consiguió normalizar los parámetros de actividad inmunológica. A lo largo de los años, las dosis totales han sido progresivamente menores y en cualquier caso, ajustadas a la experiencia y a la prudencia, teniendo presente que tratamientos relativamente cortos de ciclofosfamida intravenosa podrían asociarse a mayor número de recidivas y, tratamientos prolongados, serían responsables de mayores efectos adversos. (43)

La supresión de la médula ósea es la toxicidad más común de la ciclofosfamida. La neutropenia depende de la dosis; los pacientes que reciben dosis bajas de ciclofosfamida rara vez desarrollan una neutropenia significativa. Se ha producido insuficiencia de la médula ósea e inmunosupresión grave, lo que ha provocado infecciones graves y en ocasiones mortales; también se ha informado fiebre neutropénica.

La cistitis hemorrágica es la forma más común de toxicidad de la vejiga relacionada con la ciclofosfamida, aunque también se han informado pielitis, ureteritis y hematuria. La hidratación agresiva antes o inmediatamente después de la ciclofosfamida y el vaciado

frecuente de la vejiga pueden reducir la frecuencia y la gravedad de la toxicidad vesical aguda.

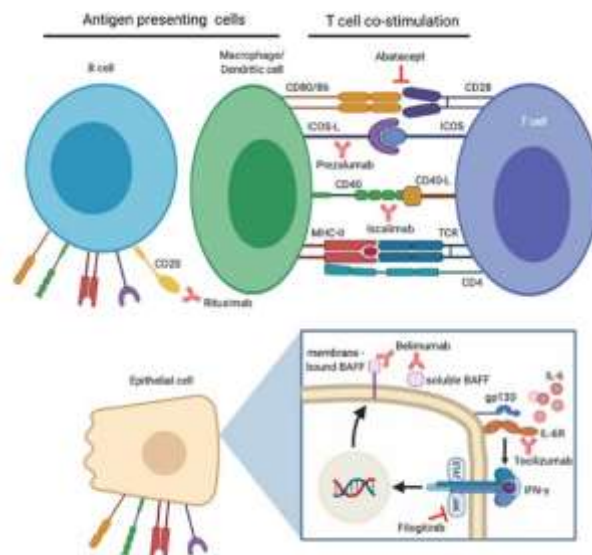
### 4.3 Terapias biológicas usadas en el Síndrome de Sjögren

#### Rituximab

La hiperactividad de los linfocitos B es un factor importante que contribuye a la patogenia del SSp y su número puede reducirse con el anticuerpo anti-CD20 rituximab. Los linfocitos B junto con otras células presentadoras de antígeno específicos (macrófagos/células dendríticas) y epiteliales están implicadas en la coestimulación mejorada de linfocitos T en el SSp. Se ha observado que el rituximab (RTX) puede inhibir vías coestimuladoras específicas y los efectos proinflamatorios de la citocina IL-6 pueden prevenirse mediante el efectos del IFN- $\gamma$  además de mitigarse mediante la inhibición de la vía JAK/STAT. (44)

Sin embargo, a pesar del posible mecanismo de RTX, las investigaciones sobre la eficacia de RTX en el SSp siguen siendo controvertidas. Después de varios estudios de muestra pequeña con resultados satisfactorios en pacientes con diagnóstico de enfermedad temprana, negaron la potencia de RTX en la eliminación de células B en SSp en pacientes con enfermedad prolongada. (44) (45) Por lo tanto, existe discrepancia en cuanto a su uso; sin embargo, se considera su uso debido a que produjo algunas mejoras clínicas, biológicas e histológicas.

**Figura 18.** Demostración de terapias biológicas clínicamente evaluadas para el tratamiento del síndrome de Sjögren primario (SSp) y sus moléculas diana.



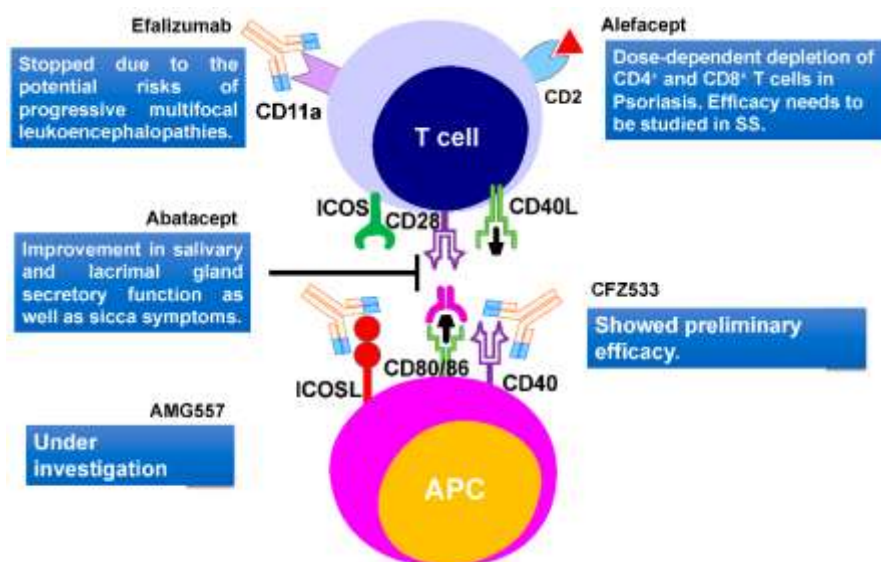
## Abatacept

Bloquea la interacción de CD80/86 presente en APC con el ligando CD28, que se encuentra en la superficie de los linfocitos T, que es importante para la proliferación de células T y la producción de citocinas, se demostró la efectividad y seguridad de abatacept en pacientes con SS en etapas tempranas. (46) El tratamiento de pacientes con SS primario con abatacept condujo a una reducción de la inflamación de la glándula salival y a un aumento en la producción de saliva. Además, este tratamiento provocó un aumento significativo de los linfocitos B circulantes en la sangre.

## Efalizumab

Se dirige a la molécula de adhesión CD11a subunidad del antígeno 1 asociado a la función leucocitaria (LFA-1). Se cree que el LFA-1 está involucrado en la interacción indirecta con la activación y reactivación de las células T. (47) Este fármaco se aprobó inicialmente para la psoriasis y mostró efectos positivos el uso de efalizumab en pacientes con SS comenzó en 2006 pero se detuvo debido a los riesgos potenciales de leucoencefalopatías multifocales progresivas.

**Figura 19.** Terapia dirigida a células T y sus resultados en el síndrome de Sjögren primario.



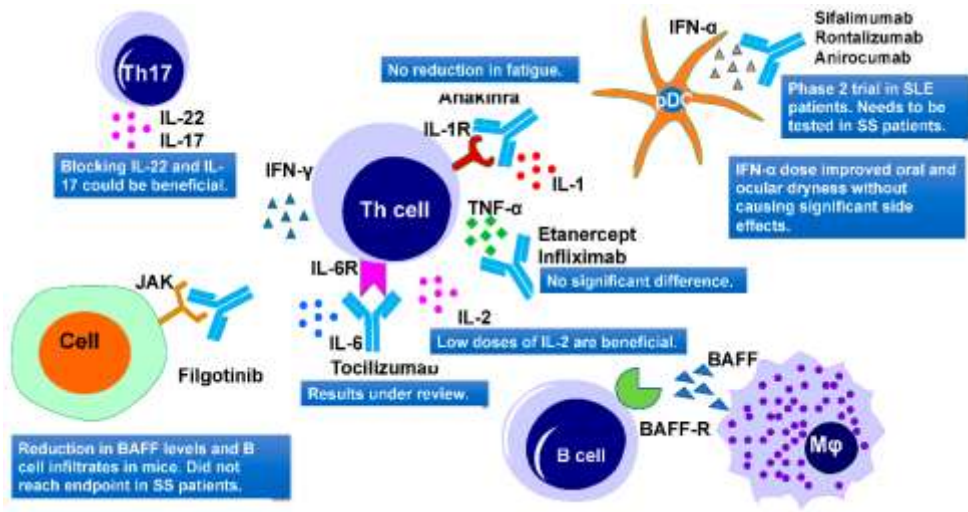
**Fuente:** Srivastava A, Makarenkova HP. Inmunidad Innata y Terapias Biológicas para el Tratamiento del Síndrome de Sjögren. Revista Internacional de Ciencias Moleculares [Internet] 2020;21(23):9172.

### Infliximab

El impacto de la focalización de TNF- $\alpha$  con infliximab se informó por primera vez en un estudio de prueba pequeño que involucró a 16 pacientes con SSp. Los resultados mostraron una reducción de la fatiga, el dolor articular y los síntomas secos. (47)

Para confirmar estos resultados, sus coautores realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado. Sin embargo, este ensayo no mostró ninguna mejora en las tasas de flujo de saliva, los valores de la prueba de Schirmer y la histología de las glándulas salivales, pero informó mejoras en la fatiga de los pacientes

*Figura 20. Terapia dirigida a citocinas en el síndrome de Sjögren primario.*



**Tomado de:** Srivastava A, Makarenkova HP. Inmunidad Innata y Terapias Biológicas para el Tratamiento del Síndrome de Sjögren. Revista Internacional de Ciencias Moleculares [Internet] 2020;21(23):9172

#### 4.4 Tratamiento Acidosis Tubular Renal tipo I y II

Se justifica la corrección de la acidemia crónica con la administración de álcali para prevenir los efectos catabólicos a nivel osteomuscular. La corrección de la acidosis metabólica requiere el reemplazo de bicarbonato oral o citrato de potasio.

*Tabla 16. Dosis recomendada de álcali.*

Fármaco	Dosis
Bicarbonato de sodio	1-2mEq/kg/día
Citrato de potasio	15-30ml 4 veces al día

El reemplazo de citrato de potasio puede ser necesario para pacientes con hipopotasemia, nefrolitiasis o nefrocalcinosis. La mayor parte del bicarbonato se absorbe en el túbulo proximal, por lo que la ATR distal es relativamente fácil de corregir. El túbulo proximal absorberá el bicarbonato administrado y corregirá la acidosis metabólica. (48) Se requieren dosis altas de bicarbonato superiores a 10 mmol/kg por día para tratar la ATR tipo 2. El aumento de la concentración de bicarbonato sérico va a aumentar la carga de bicarbonato filtrado por encima de la capacidad de absorción reducida del túbulo proximal, lo que dará un aumento de la diuresis de bicarbonato, por lo que se va a requerir una mayor cantidad de citrato de potasio o bicarbonato de sodio para compensar estas pérdidas de orina. (49)

El aumento de la concentración de bicarbonato en la orina inducido por el tratamiento con álcalis también aumenta las pérdidas urinarias de potasio porque el aumento del aporte de sodio y agua al túbulo distal estimula la secreción de potasio. La administración de sales de potasio minimiza el grado de hipopotasemia asociado con la terapia alcalina. (49)

#### 4.5 Tratamiento Osteomalacia

Siempre que sea posible, se deberá investigar y tratar la causa de la osteomalacia. En caso de déficit de vitamina D, el tratamiento consiste en la administración de vitamina D y calcio. Debe asegurarse una ingesta de calcio adecuada 1-2 g al día. Las necesidades diarias de vitamina D son 400-800 U/día y cuando hay osteomalacia por déficit de vitamina D se precisa administrar 30.000-100.000 U semanales durante varios meses,

seguidas de la dosis de mantenimiento cuando se alcancen niveles adecuados de vitamina D. (50)

Deben realizarse controles periódicos de los niveles de calcio, fosfato y fosfatasa alcalina, ya que la respuesta individual puede ser variable. Una vez corregido el trastorno, para lo que suelen necesitarse varios meses, se debe continuar con dosis fisiológicas de vitamina D. El tratamiento se mantendrá hasta la resolución de la osteomalacia. La elevación de los parámetros de laboratorio y de la densitometría mineral ósea indica que se ha recuperado el trastorno metabólico óseo. Este objetivo no se consigue rápidamente, se pueden tardar muchos meses, incluso más de un año.

## CAPITULO V

### PRESENTACIÓN DEL CASO

#### 5.1 Datos de filiación

Paciente femenina de 41 años de edad, nacida y residente en Quito, estado civil: soltera, instrucción: superior, ocupación: ninguna, lateralidad diestra, tipo de sangre O+, religión católica.

#### 5.2 Antecedentes de la paciente

**Transfusiones:** no refiere

Alergias: no refiere

**Antecedentes patológicos personales:**

- **Clínicos:** no refiere

-**Gineco- Obstétricos:**

Fum: 14-12/2023

Ciclos: Irregulares

Dismenorrea: Si

Número de Parejas Sexuales:1

Enfermedades de Trasmisión Sexual: No

Gestas: 0 Partos: 0 Abortos: 0

- **Quirúrgicos:** no refiere

**Antecedentes patológicos familiares:**

Madre cáncer de ovario - hipotiroidismo

Abuelo materna hipertensión arterial

**Hábitos:**

Alimentario: 3 veces al día

Miccional: 8 veces al día

Defecatorio: 1 vez al día

Sueño: 13 horas al día

Perniciosos: niega consumo de alcohol o drogas.

Exposición a biomasa: no refiere

### **5.3 Presentación clínica**

Paciente que acude al servicio de emergencias del hospital en diciembre del 2021 por dolor intenso eva 10/10 localizado en brazo derecho refiere que se encontraba en terapia de rehabilitación física, misma que llevaba realizando por varias ocasiones debido a dificultad para deambulacion, de 3 meses de evolucion sin causa aparente, que ha condicionado uso de silla de ruedas permanente además de adoptar posición anómala, sin antecedentes traumáticos ni caídas, la molestia se presenta aparentemente posterior al cambio de posición.

Al examen físico se evidenció lo siguiente: TA: 135/62 mmHg; FC: 96 lpm, FR: 18rpm, SatO2:94% al are ambiente. Peso: 46 kg. Talla 1.51 m. IMC 20.17 kg/m2.

#### Pertinentes negativos

Neurológico: Glasgow 15/15 Paciente consciente, orientada en tiempo, espacio y persona.

Cabeza: normocefálica, pupilas isocóricas, normorectivas a la luz y acomodación.

Mucosas orales: húmedas, orofaringe normal no congestiva

Cuello: móvil no se palpan adenopatías.

Pulmones: murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos.

Corazón: ruidos cardíacos rítmicos, no se auscultan soplos.

Abdomen: suave, depresible no doloroso a la palpación superficial ni profunda. Ruidos hidroaéreos presentes.

#### Pertinentes positivos

Extremidades Superiores: miembro superior derecho presencia de hematoma en cara lateral de brazo derecho, no deformidad, pulsos presentes y limitada capacidad funcional.

Extremidades Inferiores: se evidencia caderas y rodillas flexas en 110 grados, extensión cero. Rotación externa e interna no valorables. Dolor a la palpación de cadera bilateral, limitación arcos de movimiento e incapacidad extensora bilateral. Neurovascular distal conservado

#### 5.4 Intervenciones diagnóstico-terapéuticas

Dentro del abordaje diagnóstico se solicita radiografía antero/posterior de húmero derecho donde se evidencia fractura diafisaria oblicua de tercio proximal de humero derecho.

*Figura 21. Radiografía húmero derecho. Fractura espiroidea, rotada, angulada y acortada, larga de tercio proximal húmero. Fuente: Hospital General IESS Quito Sur, Quito 2021*



Además se solicita radiografía antero/posterior de pelvis donde se evidencia el hallazgo incidental de fracturas subcapitales de caderas bilateral inveteradas.

**Figura 22.** Radiografía de pelvis. Se evidencia fractura inveterada bilateral de cadera con deformidad e impactación en valgo con signos de anquilosis franca que compromete cuello y cabeza femoral. Lesión lítica a nivel de cuello femoral derecho y trocánter mayor, con disminución de la densidad mineral ósea. Fuente: Hospital General IESS Quito Sur, Quito 2022.



**Figura 23.** Tomografía de pelvis .Fractura transcervical inveterada, bilateral angulada, desplazada e impactada en valgo con signos de esclerosis en bordes de fractura, angulada. Fuente: Hospital General IESS Quito Sur, Quito 2022



### 5.5 Evolución clínica

4/01/2022 Paciente es internada a cargo del servicio de traumatología para resolución de fractura aguda de húmero derecho. Se realiza procedimiento quirúrgico de reducción cerrada más fijación interna con colocación de material de osteosíntesis. Paciente es dada de alta posterior a recuperación quirúrgica y se inicia derivación por prestador externo por limitada capacidad resolutive del hospital para estabilización y colocación de prótesis primaria no segmenta de cadera en un segundo tiempo.

07/04/2022 Paciente es abordada posteriormente de manera ambulatoria después de pérdida de seguimiento por motivos de pandemia por el servicio de nefrología del hospital en donde su antecedente histórico inicia en marzo 2018 con cuadro de sospecha de colagenopatía presentó alteración de la función renal (cr1.5 - 1.8 mg/dl, sedimento urinario artralgiás, caída de cabello, importante xeroftalmía, cambios en su agudeza visual, xerostomía y dificultad para deglutir sólidos) se realizó biopsia externa que reportó: glomerulonefritis. Sin embargo por no cumplir criterios para colagenopatía, se planteó una nueva investigación por antecedentes de fractura sin traumas con revisión

de placas de anterior biopsia renal debido a alteración insidiosa de azoados con proteinuria.

Resultado exámenes complementarios que se solicitaron:

**Biometría Hemática:**

Leucocitos: 5.84 K/uL

Hemoglobina: 13.6 g/dl

Hematocrito: 39.9 %

Volumen corpuscular medio: 98.30 fl

Plaquetas.: 379.000 K/uL

Monocitos %: 5.7

Eosinófilos %: 0.3

Linfocitos %: 30.1

Neutrófilos %: 63.5

**Química sanguínea:**

Cloro: 113 mEq/L

Potasio: 2.99 mEq/L\*\*

Sodio: 139 mEq/L

Fósforo: 2.0 mg/dl \*\*

Vitamina D 25 hidroxil: 10 ng/ml \*\*

Fosfatasa alcalina.: 613.7UI/l

**Elemental y microscópico de orina:**

PH: 6.0\*\*

Cetonas: Negativo

Bilirrubinas.: Negativo

Leucocitos en orina: Negativo

Nitritos: Negativo

Hemoglobina: Negativo

Proteínas: Negativo

Urobilinógeno: Normal

Glucosa en Orina: Negativo

Nitritos: Negativo

Densidad urinaria: 1.020

### **Anticuerpos**

Anti DNA: Negativo

Anti LA /SSB cuantitativo: 29.00 U/ML: \*\*positivo

Anti RO /SSA >200.0 U/ML \*\*positivo

Anti SM-RNP: 2.2 U/ML negativo

Anti- Centrómero: 0.9 negativo

Anticuerpos antinucleares: 1/2560\*\* positivo. Patrón nuclear moteado fino.

### **Biopsia renal reporte:**

Parénquima renal constituido por corteza y medula, que contienen 10 glomérulos, los mismos que no presentan alteraciones evidentes a la microscopia óptica con la tinción PAS en los que hay 6 glomérulos, en el Jones hay 14, dos con esclerosis global, alrededor del cual se dispone escasos linfocitos. En el intersticio hay focos de infiltrado inflamatorio linfocitario. Las células del epitelio tubular están desprendidas. Se evidencia nefritis túbulo intersticial focal + necrosis tubular.

### **Evolución clínica**

27/04/2023 Paciente acude con resultados en los cuales llama la atención química sanguínea que refleja hipopotasemia, hipofosfatemia y disminución de vitamina D. Positividad para enfermedad autoinmune y anticuerpos compatibles con síndrome de Sjogren. EMO: acidez urinaria. En biopsia renal se evidencia nefritis túbulo intersticial.

Se solicita valoración por oftalmología para confirmar síndrome de Sjögren. Además se decide repetir EMO para confirmar pH y una gasometría.

**Elemental y microscópico de orina:**

pH: 5.2\*\*

Cetonas: Negativo

Bilirrubinas.: Negativo

Leucocitos en orina: Negativo

Nitritos: Negativo

Hemoglobina: Negativo

Proteínas: Negativo

Urobilinógeno: Normal

Glucosa en Orina: Negativo

Nitritos: Negativo

Densidad urinaria: 1.070

**Gasometría**

pH: 7.26

HCO<sub>3</sub>: 13.3 mEq/L

PCO<sub>2</sub>: 20.7 mmHg

PO<sub>2</sub>: 97 %

BE: - 15

30/04/2022 La paciente es valorada por el servicio de oftalmología quienes realizan las pruebas pertinentes para detección de ojo seco. Test de Schirmer prueba realizada en 5 minutos, ojo derecho: 5mm, ojo izquierdo: 2mm. Tiempo de ruptura lagrimal: ojo derecho: 3 segundos, ojo izquierdo: 4 segundos. Test conjuntival con fluoresceína: ocular staining score ojo derecho: 19 puntos grado II, ocular staining score ojo izquierdo: 3 puntos grado I.

17/05/2023 Después de una investigación más amplia, evaluando y analizando los resultados de oftalmología, laboratorios, histopatológicos y exámenes de imagen se confirma enfermedad autoinmune: La paciente cumple criterios diagnósticos del *ACR/EULAR* dándole un puntaje > 5 de manera que se confirma síndrome de Sjögren con manifestación tubular – acidosis tubular renal tipo II proximal corroborado con el reporte de biopsia renal en el que se evidenció nefritis túbulo intersticial + necrosis tubular además de los datos de laboratorio que reflejan un pH urinario bajo, hipopotasemia y acidosis metabólica que debuta con cuadro de osteomalacia y fracturas patológicas espontáneas secundarias a enfermedad y proceso autoinmune apoyando este diagnóstico en los diferentes datos de laboratorio: hipofosfatemia, hipocalcemia, elevación de fosfatasa alcalina; además de la sintomatología presente en la paciente con dificultad para la deambulación, fracturas patológicas sin traumatismo previo.

Se instauró corrección de trastornos hidroelectrolíticos – metabólicos con citrato de potasio 10mEq tres veces al día para corregir acidemia, colecalciferol vitamina D3/1000 UI 1 tableta diaria para aumentar la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal, carbonato de calcio 500mg 1 tableta diaria para evitar proceso de resorción ósea por acidemia crónica y uso de corticoides a usarse en el tratamiento inmunomodulador. Además de tramadol 100mg/ml 10 gotas cada día para dolor por fracturas inveteradas a nivel de caderas y tras corrección se repite química sanguínea y gasometría.

### **Química sanguínea:**

Cloro: 114Meq/L

Potasio: 3.24 Meq/L\*\*

Sodio: 136 Meq/L

Calcio: 6.2 mg/dl \*\*

### **Gasometría**

pH:7.39

PCO2:31mmHg

HCO3:14.4

Lactato:1.44

O2SAT:97.6%

BE:-9.6

22/06/2022 Tras corrección de trastorno hidroelectrolítico- metabólico se decide ingresarla para inició de esquema inmunosupresor a base de pulsoterapia con corticoides más ciclofosfamida. Se inicia fase de inducción con metilprednisolona 1gramo intravenosa diluido en SS al 0.9% durante 3 días. Al 4to día se inició 1er pulso con ciclofosfamida 1gramo intravenoso. Se da también Cotrimoxazol (Trimetroprim 800mg +Sulfametoxazol 160mg) 1 tableta 3 veces a la semana para profilaxis contra Pneumocystis.

19/10/2022 La paciente tras el curso de inducción de la inmunosupresión en el cuarto pulso de ciclofosfamida presenta úlceras de decúbito a nivel de rodillas y caderas por posición anquilosada anómala. Las lesiones se profundizan y comprometen tejido subcutáneo, músculo y parte de trocánter se infectan; se suspende tratamiento inmunomodulador.

**Figura 24.** Fotografía de la paciente en posición anquilosada anómala con flexión de rodillas de 110° grados.



**Figura 25.** Fotografía paciente. Úlcera grado IV. Pérdida total del espesor del tejido con hueso, tendón o músculo expuestos a nivel de trocánter derecho.



*Figura 26. Fotografía paciente. Úlcera grado IV. Pérdida total del espesor del tejido con hueso, tendón o músculo expuestos a nivel de cóndilo medial de la tibia con exposición de ligamento colateral medial.*



27/10/2023 Paciente ingresa por lesiones sobreinfectadas que requieren limpiezas quirúrgicas por cirugía plástica sin mejoría alguna.

22/04/2023 Paciente ingresa con mal estado general, entrando en fase agónica se solicitan exámenes de laboratorio que reportan: leucocitosis, trombocitosis y se realiza una gasometría que reporta acidosis mixta severa.

### **Biometría hemática**

Leucocitos: 27.140 K/uL \*\*

Hemoglobina: 11.2 g/dl

Hematocrito: 35.5 %

Linfocitos: 19.2%

Neutrófilos: 77%

Plaquetas: 574.000 K/uL \*\*

### **Química sanguínea**

Cloro: 108 Meq/L

Potasio: 4.3 Meq/L

Sodio: 139 Meq/L

Creatinina: 1.77mg/dl \*\*

### **Gasometría**

pH: 6.81

BE: -32.2 mmol/L\*\*

HCO<sub>3</sub>: 6.2 \*\*

Lactato: 17

O<sub>2</sub>SAT: 95.1%

PCO<sub>2</sub>: 13.3 mmHg

25/04/2023 Paciente con desenlace fatal secundario a sepsis fallece el 25 de Abril de 2023 a causa de sobreinfección de úlceras.

## CAPÍTULO VI

### DISCUSIÓN

En la presente investigación de estudio de caso se presenta a una paciente femenina de 41 años con síntomas iniciales inespecíficos que no nos harían sospechar en una patología autoinmune. El progreso y la evolución crónica del síndrome de Sjögren no diagnosticado con afectación tubular renal que provocó en la paciente un estado de acidemia severa generando un cuadro de resorción ósea ininterrumpido ocasionando fragilidad ósea que la predispone a fracturas espontáneas.

El síndrome de Sjögren es una patología autoinmune sistémica que afecta especialmente a las glándulas exócrinas: salivales y lagrimales. Por lo general, este síndrome puede manifestarse con síntomas extraglandulares autoinmunes generalizados. Las manifestaciones sistémicas no exocrinas pueden incluir compromiso vascular, cutáneo, neurológico, pulmonar, renal o hepático. La acidosis tubular renal es una asociación interesante y relativamente frecuente en el síndrome de Sjögren primario; la inflamación renal subclínica puede encontrarse en más del 50% de los pacientes pero la afectación renal clínicamente importante sucede en aproximadamente el 5% de los pacientes y rara vez se presenta como manifestación inicial de la enfermedad. (51)

La mayor parte de los síntomas están relacionados con un defecto secretor de los túbulos distales, todos los segmentos de la nefrona pueden estar involucrados en el SSp, lo que ocasiona a ATR distal y proximal, síndrome de Fanconi, diabetes insípida y, con menor frecuencia, síndrome de Gitelman y síndrome de Bartter como consecuencia de una nefritis intersticial crónica. La hipopotasemia, la hipocalcemia, acidosis metabólica hiperclorémica son las manifestaciones comunes del trastorno tubular renal.

La acidosis tubular renal sin tratamiento durante tiempo prolongado promueve la aparición de una enfermedad ósea metabólica en forma de raquitismo y osteomalacia. Otras teorías postuladas incluyen el efecto directo sobre el hueso que incrementa la actividad osteoclástica en el medio ácido, el manejo anormal del fosfato renal que con lleva a la hipofosfatemia y el deterioro inducido por la acidosis del metabolismo y la acción de la vitamina D. (52)

Así la osteomalacia es una patología producto del deterioro de la mineralización de la matriz ósea. La función renal está estrechamente relacionada con esta regulación que al

mismo tiempo se complica en pacientes con síndrome de Sjögren primario que desarrollan osteomalacia ya sea por nefritis tubulointersticial o acidosis tubular renal distal o proximal.

En el presente estudio del caso investigado, un retraso en el diagnóstico, de hasta 3 años, puede haber contribuido a la enfermedad ósea metabólica, desafortunadamente, la enfermedad había progresado hasta el desarrollo de fracturas tal como en este caso, la osteomalacia es la primera manifestación evidente del Síndrome de Sjögren. A pesar de la baja prevalencia de los casos de osteomalacia que revelan síndrome Sjögren, esta enfermedad autoinmune debe figurar en la lista de etiologías de la osteomalacia.

La valoración adecuada del paciente con sospecha de síndrome de Sjögren requiere una historia clínica detallada, un examen físico completo, estudios de laboratorio, histopatológicos y exámenes de imagen para un acercamiento diagnóstico apropiado, los que nos pueden contribuir a la instauración de un tratamiento y manejo integral de los pacientes. Así mismo, se debe realizar la evaluación oportuna de las posibles complicaciones en estos pacientes.

En una revisión exhaustiva de la literatura acerca de casos clínicos previamente informados de osteomalacia en SSp, los síntomas más frecuentes fueron dificultad para la deambulación, dolor óseo y debilidad muscular (85,3 %), seguidos de fractura y pseudofracturas (44,1 %), y los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron niveles elevados de fosfatasa alcalina (79,4 %) seguido de niveles reducidos de calcio y fosfato (70,6 %). Estos datos fueron compatibles con la paciente de nuestro caso, sin embargo el desconocimiento y la baja frecuencia de pacientes con SSp que desarrollan osteomalacia excluye y entorpece el diagnóstico.

La elección de tratamiento más utilizada para pacientes con nefritis intersticial secundaria a SSp es un curso de glucocorticoides ya que esto puede prevenir el desarrollo de fibrosis intersticial y atrofia tubular además de resolver parcialmente la disfunción tubular así como los síntomas glandulares también se informó que la prednisona sola o con inmunosupresores, como hidroxicloroquina, ciclofosfamida o rituximab, mejoró la función renal de los pacientes con SSp que reportaban nefritis túbulo intersticial en la biopsia. (53)

Adicionalmente la implementación de la terapia biológica en SSp se está difundiendo rápidamente, con nueva evidencia sobre posibles objetivos terapéuticos pero aún es muy

complejo predecir la eficacia de estas posibles terapias basándose únicamente en la evidencia biológica molecular de las anomalías inmunitarias asociadas con el fenotipo de la enfermedad aun así la búsqueda e investigación en futuros estudios probablemente nos permita dilucidar el uso de estas. Sin embargo, el tratamiento instaurado a base de pulso de corticoides, ciclofosfamida y terapia con álcali en la paciente mostró una respuesta clínica, bioquímica relevante.

La investigación crítica del caso estudiado permite corroborar que la evaluación, de la paciente presentada ha sido conforme a guías y criterios universales de manejo del síndrome de Sjögren como resultado el abordaje evaluación –diagnóstico-terapéutico de nuestra paciente fue exitoso en el tiempo que se instauró sin embargo las complicaciones desencadenadas fueron un obstáculo para mejorar la calidad de vida de nuestra paciente. No obstante se pudo identificar las limitaciones con que se cuentan en relación a la atención, manejo, diagnóstico del SSp en el sistema de salud público – privado ecuatoriano. Más el propósito de este estudio de contribuir, proporcionar y proveer nueva información que pueda ser utilizada en la práctica clínica y que esta pueda ser utilizada en beneficio y ayuda de los pacientes se ha reflejado en toda esta investigación.

## CAPÍTULO VII

### CONCLUSIONES

- El síndrome de Sjögren primario puede presentarse más allá de la sequedad de ojos y boca con manifestaciones sistémicas que pueden comprometer la vida de los pacientes generando complicaciones y repercusiones en la calidad de vida.
- La investigación temprana, oportuna y el tratamiento de la disfunción tubular renal en la ATR distal y proximal puede prevenir complicaciones futuras, como osteomalacia.
- Actualmente, parece que no hay una explicación más conveniente para la osteomalacia por ATR proximal o distal que la combinación de acidosis e hipofosfatemia que presentan los pacientes.
- El manejo clínico del paciente que cursa con osteomalacia incluye una búsqueda exhaustiva de la etiología, patogenia subyacente a esta.
- La evidencia general sobre la función de la terapia inmunomoduladora habitual en el síndrome de Sjögren primario es limitada se necesitan más estudios para validar los hallazgos y beneficios de esta.
- El tratamiento con glucocorticoides en dosis altas se ha utilizado con éxito en pacientes con osteomalacia relacionada con ATR adicionalmente corregir la acidosis mediante la administración de agentes alcalinizantes con vitamina D suplementaria parece ser suficiente.
- Con respecto al estudio de caso presentado, se concluye que la limitación y la baja prevalencia de manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren retrasan el diagnóstico lo que promueve la progresión de la patología y la aparición de complicaciones que ponen en riesgo la vida de la paciente.

## CAPITULO VIII

### RECOMENDACIONES

- La evaluación y el tratamiento del síndrome de Sjögren debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario. Los pacientes deben someterse a una evaluación exhaustiva previa al tratamiento para confirmar el diagnóstico; determinar la gravedad y la extensión de la enfermedad, así como el subconjunto de la enfermedad.
- Se deben tomar en cuenta las posibles interacciones entre los factores ambientales propuestos, así como la posibilidad de que diferentes factores ambientales puedan ser importantes para la transición a la autoinmunidad y a la enfermedad clínicamente manifiesta.
- Reconocer las manifestaciones extraglandulares de los pacientes con Síndrome de Sjögren es importante para la atención del paciente a fin de evitar retrasos en la atención y el tratamiento.
- Se necesitan más estudios de las enfermedades autoinmunes en nuestro país, los datos acerca de prevalencia, características clínicas, algoritmos diagnósticos, esquemas terapéuticos acerca del síndrome de Sjögren son muy escasos.

## Bibliografía

1. Radhakrishnan J. Enfermedad renal en el síndrome de Sjögren. UpToDate. 2023. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-in-primary-sjogrenyndrome?search=ENFERMEDAD%20RENAL%20SINDROME%20DE%20SJOGREN&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/kidney-disease-in-primary-sjogrenyndrome?search=ENFERMEDAD%20RENAL%20SINDROME%20DE%20SJOGREN&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. McCrae B, Dasilva M. Síndrome de Sjogren. ClinicalKey. 2023.
3. Flament T, Bigot A, Chaigne B. Pulmonary manifestations of Sjögren's. European Respiratory Update. 2016; 25. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/25/140/110#:~:text=Airway%20disease%20is%20the%20most,the%20trachea%2C%20bronchi%20or%20bronchioles>.
4. Carsons S, Patel B. Síndrome de Sjogren. StatPearls. 2023.
5. Fernández D, Rincón D, Bernal S. Prevalencia y características demográficas del síndrome de Sjögren en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. Reumatología Clínica. 2016; 16(4). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.09.005>
6. Baer A, Umesh S. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. UpToDate. 2023. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-sjogrens-syndrome?search=patogenia%20sindrome%20de%20sjogren&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-sjogrens-syndrome?search=patogenia%20sindrome%20de%20sjogren&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Bjork A, Mofors J, Wahren-Herlenius. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. J Intern Med. 2020; 287. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-sjogrens-syndrome?search=patogenia%20sindrome%20de%20sjogren&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-sjogrens-syndrome?search=patogenia%20sindrome%20de%20sjogren&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
8. Warno S, Fajarin J. Infections as Risk Factor of Sjögren's Syndrome. Open Access Rheumatology: Research and Reviews. 2023.
9. Isine A, Jonsson R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome. Arthritis Research. 2002; 4(6). Available from: (DOI 10.1186/ar599)
10. Chivasso C, Sarrand J, Perret J. The Involvement of Innate and Adaptive Immunity in the Initiation and Perpetuation of Sjögren's Syndrome. International Journal of Molecular Sciences. 2021. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22020658>
11. Anzola L, Rivera J. Sjögren Syndrome: New Insights in the Pathogenesis and Role of Nuclear Medicine. Journal of Clinical Medicine. 2020. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11175227>

12. Verstappen G, Pringle S, Bootsma H. Epithelial–immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021; 17. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00605-2>
13. Maria N, Vogelsan P, Versnel M. The clinical relevance of animal models in Sjögren's syndrome: The interferon signature from mouse to man. *Arthritis Research & Therapy*. 2015; 17(1). Available from: doi: 10.1111/joim.13032
14. Carsons S, Patel B. Síndrome de Sjogren. *StatPearls*. 2023. Available from: DOI: 10.1186/s13075-015-0678-2
15. Zampeli E, Mavrommati M, Moutsopoulos H. Reactividad inmune anti-Ro52 y/o anti-Ro60: asociaciones de autoanticuerpos y enfermedades. *PubMed*. 2020; 126(4).
16. Brott N, Ronquillo Y. Prueba de Schirmer. *StatPearls Publishing*. 2023.
17. Rasmussen A, Stone D, Kaufman E. Reproducibility of Ocular Surface Staining in the Assessment of Sjögren Syndrome–Related Keratoconjunctivitis Sicca: Implications on Disease Classification. *ACR Open Rheumatology*. 2019; 1(5). Available from: DOI 10.1002/acr2.1033
18. Goto T, Kishimoto T, Iwawaki Y, Fujimoto K. Reliability of Screening Methods to Diagnose Oral Dryness and Evaluate Saliva Secretion. *Dentistry journal*. 2020.
19. Lorenzon M, Spina E, Tulipano F. Salivary Gland Ultrasound in Primary Sjögren's Syndrome: Current and Future Perspectives. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2022; 14.
20. Van Ginkel M, Glaudemans A, Van der Vegt B. Imaging in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2020.
21. Rodriguez A, Bustamante , Andres. Síndrome de Ojo Seco Asociado a Enfermedades Sistémicas. *Permanyer Mexico*. 2019.
22. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease. *UpToDate*. 2023.
23. Palmer B, Kelepouris E, Clegg D. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2024; 38.
24. SANGHAVI S, ALBERT TJ, SWENSON E. ACID-BASE BALANCE. *ClinicalKey*. 2023. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01587-5>
25. Jean S, Ching P, Wallingford A. Distal Renal Tubular Acidosis in Sjögren's Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2020; 12(10).
26. Ramponi G, Folci M, Badalamenti S, Angelini C. Biomarkers and Diagnostic Testing. *Frontiers in immunology*. 2020; 11. Available from: 10.7759/cureus.10962

27. Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis: Core Curriculum 2016. Core Curriculum in Nephrology. 2016; 68(3). Available from: doi: 10.3389/fimmu.2020.562101
28. Tinawi M. Pathophysiology, Evaluation and Management of Metabolic. Archives of Clinical and Biomedical Research. 2021; 5.
29. Batlle D, Arruda J. Hyperkalemic Forms of Renal Tubular Acidosis: Clinical and Pathophysiological Aspects. ACKD. 2018. Available from: DOI: 10.26502/acbr.50170153
30. Karet F. Mechanisms in Hyperkalemic Renal Tubular Acidosis. SCIENCE IN RENAL MEDICINE. 2019; 20.
31. Emmett M, Palmer B. Etiología y diagnóstico de la acidosis tubular renal distal (tipo 1) y proximal (tipo 2). UpToDate. 2023.
32. Seok J, Seong C, Woo J. Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis with Nephrocalcinosis. Chonnam Medical Journal. 2011. Available from: DOI: 10.4068/cmj.2011.47.3.170
33. Zimmerman L, McKeon B. Osteomalacia. StatPearls Publishing. 2022.
34. Krieger N. Mechanism of acid-induced bone resorption. Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2014. Available from: DOI: 10.1097/01.mnh.0000133975.32559.6b
35. Sutanto S, Ariane A, Anggoro S. Osteomalacia Induced by Renal Tubular Acidosis Type 1. Indonesian Journal of Rheumatology. 2017; 9(2).
36. Agrawal C. Rickets in renal tubular acidosis: A clinical appraisal. Journal of experimental Nephrology. 2017; 1(1).
37. Beck S, Dieter Z, Nilsson O. FGF23 and its role in X-linked hypophosphatemia-related morbidity. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019.
38. Cohen A, Drake M. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. UpToDate. 2023.
39. Rolvien T, Amling M. Bone biology in the elderly: clinical importance for fracture treatment. Innov Surg Sci. 2016; 1(2). Available from: DOI 10.1515/iss-2016-0025
40. CLAIR W, LEVERENZ D. Síndrome de Sjögren. ClinicalKey. 2016.
41. Leverenz C. Sjögren Syndrome. ClinicalKey. 2023.
42. Huapeng F. Abordar los efectos secundarios de la terapia con esteroides en enfermedades autoinmunes: el papel de GILZ. Discovery Medicine. 2012.
43. Van J. Inmunodepresores. ClinicalKey. 2023.

44. Verstappen G, Nimwegen J, Vissink A. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clinical Immunology*. 2017; 187.
45. Chowdhury F, Tappuni A, Bombardieri M. Biological Therapy in Primary Sjögren's Syndrome: Effect on Salivary Gland Function and Inflammation. *Frontiers in Medicine*. 2021.
46. Baer A, Gottenberg J, St Clair W. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Clinical Science*. 2020.
47. Srivastava A, Makarenkova H. Innate Immunity and Biological Therapies for the Innate Immunity and Biological Therapies for the. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020.
48. Emmett M, Palmer B. Treatment of distal (type 1) and proximal (type 2) renal tubular acidosis. *UpToDate*. 2023.
49. Palmer B, Kelepouris E, Clegg D. Acidosis Tubular Renal y Estrategias de Manejo: Una Revisión Narrativa. *SpringerLink*. 2020.
50. Courtesy , Thomas , Thacher R. Osteomalacia and Rickets. 21st ed. Philadelphia: Nelson textbook of pediatrics; 2020.
51. Baccouche H, Alaya Z, Bouajina E. Primary Sjogren's Syndrome Presenting as Osteomalacia. *Rheumatology:Current Research*. 2016.
52. Hiya B, Alpesh G, Shailendra S, Nikhil T. Síndrome de Sjögren primario que se manifiesta como enfermedad ósea metabólica esclerótica. *BMJ Case Reports*. 2021.
53. Cherif E, Hassine L, Kaouache Z, Khalfallah N. Osteomalacia como manifestación inaugural del síndrome de Sjögren. *BMJ Case Reports*. 2013. Available from: 10.4172/2161-1149.1000187