

## Alteraciones renales del síndrome de Sjögren primario. Metabolismo anormal de calcio y fósforo\*

Carlo Vinicio Caballero Uribe<sup>1</sup>, Arnoldo Kraus<sup>2</sup>, Rafael Villar<sup>3</sup>,  
Marcela Abasta<sup>4</sup>, Donato Alarcón Segovia<sup>5</sup>

**Introducción:** La prevalencia de las alteraciones renales en pacientes con síndrome de Sjögren es de 6.2 a 30%. La mayoría de los estudios se han realizado en población mixta de pacientes (síndrome de Sjögren primario (SSP) y secundario). En México se desconoce la prevalencia de estas alteraciones, motivo por el cual se realizó este estudio haciendo énfasis en el metabolismo del calcio y del fósforo.

**Material y métodos:** Se estudiaron 23 pacientes con diagnóstico de SSP según criterios de Skouplu. A todos se les realizó de manera prospectiva los siguientes estudios: química sanguínea, pruebas de función hepática, gasometría arterial, examen de orina y determinaciones de calcio, fósforo y creatinina en sangre y orina, antes y después de carga oral de calcio (1200 mg). Se tomaron placas simples de abdomen.

**Resultados:** Fueron 22 mujeres (95.8%) y un hombre (4.2%). El promedio de edad fue de 47 años. Todos tenían depuración de creatinina normal; 14 eran hipercalcémicos (HC) (200 mg de calcio en orina) ( $310 \pm 156$  mg/día), y 9 normocalcémicos (NC) ( $63.8 \pm 45.8$  mg/día). El 36% de los pacientes hipercalcémicos tuvo un inicio extraglandular de la enfermedad, a diferencia de los normocalcémicos, ninguno de los cuales tuvo inicio extraglandular de la enfermedad ( $p:0.043$ ). Como grupo, los pacientes HC tuvieron una mayor viscosidad sérica que los NC, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p:0.4$ ). Los resultados de la proporción calcio/creatinina (P Ca/creat), fracción excretada de calcio (FeCa) y porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos (% RTP) fueron mayores en los HC ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.01$ , respectivamente) que en los NC. La frecuencia de hipercalcemia fue de 60.8%; acidosis tubular renal (13%); hipostenuria (17%), y litiasis renal del 13%.

**Conclusiones:** A diferencia de reportes previos, la alteración renal más frecuentemente encontrada en el SSP es la hipercalcemia. Los pacientes con un inicio extraglandular de la enfermedad, en especial artralgias, artritis o fenómeno de Raynaud, constituyen un subgrupo de riesgo para presentar estas anomalías, y deben ser estudiados intencionadamente en busca de alteraciones renales.

**Palabras claves:** Síndrome de Sjögren primario, hipercalcemia, síndrome de Sjögren, acidosis tubular renal, nefropatía del síndrome de Sjögren.

El síndrome de Sjögren primario es un padecimiento inflamatorio crónico que afecta principalmente las glándulas exocrinas y que se manifiesta usualmente por la presencia de xerostomía y xeroftalmía. La

enfermedad puede ser primaria (SSP) o secundaria (SSS) según se asocie o no con otros padecimientos autoinmunes (1).

Las manifestaciones extraglandulares son secundarias a un infiltrado linfocítico y de células plasmáticas en casi cualquier órgano(2). Se han encontrado infiltrados linfoides extraglandulares en pulmón, hígado, piel y riñón(3).

\* Realizado en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

<sup>1</sup> Internista-Reumatólogo profesor de medicina, Uninorte.

<sup>2</sup> y <sup>5</sup> Profesores Dpto. Reumatología, INNSZ, México, DF.

<sup>3</sup> y <sup>4</sup> Profesores Dpto. Nefrología INNSZ, México, DF.

La prevalencia de alteraciones renales en el SSP varía de 6.2 a 30% (4, 5). La mayoría de los estudios de nefropatía del síndrome de Sjögren han incluido pacientes con formas secundarias de la enfermedad (4, 5, 6, 7, 8, ), y son pocos los estudios en la forma primaria de ésta (9, 10, 11, 12, 13).

Se ha descrito desde el punto de vista histopatológico: un compromiso de tipo intersticial ocasionado por la participación de infiltrados linfocíticos además de atrofia tubular y fibrosis (6). Las consecuencias clínicas de ese daño consisten en hipostenuria, acidosis tubular renal distal (ATR Tipo I), la cual puede causar ocasionalmente una nefropatía perdedora de potasio (14); y menos comúnmente acidosis tubular renal proximal (ATR Tipo II) (4, 6, 7, 8, 15,16).

Por otra parte, también se han descrito formas menos frecuentes, pero bien definidas, de alteraciones a nivel renal, como la presencia de glomerulonefritis por complejos inmunes, la cual a menudo se asocia con crioglobulinemia mixta (17).

El objetivo de este trabajo es establecer la prevalencia y el significado de las alteraciones renales de pacientes mexicanos con síndrome de Sjögren primario (SSP), haciendo énfasis en el estudio del metabolismo de calcio y fósforo por medio de un estudio transversal en un grupo no seleccionado de enfermos atendidos en el Servicio de Reumatología e Inmunología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

## Material y métodos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SSP que presentaran 2 de los siguientes 3 criterios:

### 1) *Queratoconjuntivitis sicca:*

- a) Prueba de Schirmer positiva (< de 5mm en 5 minutos) y/o
- b) Tinción ocular de rosa de Bengala positiva de acuerdo a descripción de Bloch y cols. (18)

### 2) *Compromiso de glándulas salivales demostrado por:*

- a) Sialografía anormal de parótidas según descripción de Alarcón- Segovia y cols. y/o (19)
- b) Gammagrafía anormal de parótidas según descripción de Alarcón- Segovia y cols. y/o (20)
- c) Biopsia de glándula salival menor con evidencia de sialcadentis según descripción de Tarpley y cols. (21).

### 3) *Evidencia por laboratorio de autoinmunidad:*

- a) Factor reumatoide positivo a título igual o mayor de

1:160 por el método de Singer-Plotz (22).

b) Anticuerpos antinucleares positivos a título igual o mayor a 1:160 por la técnica de inmunofluorescencia (23) y/o

c) Anticuerpos anti-SSA o SSB positivos (24).

Fueron excluidos los pacientes con evidencia de otra enfermedad autoinmune, o con enfermedades capaces de simular SSP por su afección parotídea como sarcoidosis, amiloidosis, infecciones virales, bacterianas o por micobacterias (1).

A todos los pacientes se les realizó de manera prospectiva los siguientes estudios: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, gasometría arterial y venosa, albúmina, examen general de orina, urocultivo, determinación de fósforo, calcio y creatinina en sangre y orina, antes y después de carga oral de calcio de 1.200 mg (Prueba de Pak) (25). La depuración de creatinina fue ajustada según el área de superficie corporal.

En aquellos casos con bicarbonato sérico  $\leq$  de 20 meq en presencia de pH urinario  $\geq$  de 5.3 se realizó la prueba clásica de acidificación de Wrong y Davis (26), y se consideró como defecto en la acidificación renal tubular cuando había incapacidad para disminuir el pH por debajo de 5.3 en presencia de acidosis sistémica después de una dosis estandarizada de cloruro de amonio de 0.1 g/Kg de peso. Se realizó la recolección de orina al inicio de la carga de amonio y a intervalos de una hora por un período de 6 horas. Las determinaciones de pH urinario se hicieron 30 minutos después de la micción.

Se midieron niveles plasmáticos de hormona paratiroidea por radioinmunoanálisis (RIA) utilizando un anticuerpo que reconoce la molécula media (9).

Se calcularon los valores de la proporción calcio/ creatinina (P Ca/creat) (Normal < 0.2), fracción excretada de calcio (FeCa) (Normal: < de 1) y el porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos (Normal: < 90%) (9).

Así mismo, se realizaron determinaciones para análisis serológico de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA por técnica de nefelometría, anticuerpos antinucleares con células Hep 2 como sustrato, anticuerpos contra DNA por técnica de Farr, anti-SSA y anti-SSB por técnica de inmunodifusión y factor reumatoide.

Las características clínicas de estos pacientes se obtu-

vieron de la base de datos de síndrome de Sjögren primario del Servicio de Reumatología del INNSZ, la cual incluye 95 variables clínicas de diagnóstico y tratamiento (27) y a la que pertenecen los pacientes incluidos en el estudio.

A todos los pacientes se les tomó placas simples de abdomen y tomografías lineales de abdomen en aquellos casos que lo requerían.

No se realizaron biopsias renales dentro del estudio por considerarlo no ético en ausencia de manifestaciones renales que lo ameritaran.

Finalmente, fueron excluidos los pacientes con historia previa de enfermedad renal o que tuvieran documentada alguna causa diferente de disfunción tubular renal (28).

Los pacientes que habían tenido consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en un período de 6 meses previos a la realización del estudio fueron excluidos. A aquellos que tenían historia de consumo de AINES en un período mayor de 6 meses y menor de 1 año a la realización del estudio, se les tomó una historia detallada que incluía dosis diaria y tipo de AINE.

También se recolectó la historia de consumo de analgésicos. Sólo se permitió la utilización de paracetamol en forma ocasional para controlar las molestias de la enfermedad, en especial el dolor. Esto se definió como consumo de una dosis (500 mg) diaria en promedio.

**Análisis estadístico:** Los datos numéricos se expresan como promedio. Cuando se requirió se utilizó la prueba de probabilidad exacta de Fisher (2-colas) y la U de Mann-Whitney. La significancia estadística se aceptó con una  $p < 0.05$ .

## Resultados

### 1) Características clínicas y serológicas

Las características clínicas de los pacientes pueden verse en la tabla 1.

El estudio metabólico identificó dos grandes grupos constituidos por los pacientes hipercalcémicos (HC) (14 pacientes: 60.8%) y normocalcémicos (NC) (9 pacientes: 40.2%) (ver tabla 2).

**Tabla 1**  
Características clínicas

Número de pacientes	23
Sexo (F : M)	22:1
Edad (años)	47
Duración del SS (años)	4.5
<b>Forma de inicio:</b>	
Glandular	17 (73,9 %)
Extraglandular	5 (21,7 %)
Artralgias	21 (91.3 %)
Artritis	11 (47.8 %)
Raynaud	4 (17.3 %)
Compromiso esofágico	4 (17.3 %)
Compromiso pulmonar	0

**Tabla 2**  
Características clínicas

	Hiper-calcémicos	Normo-calcémicos
Número de pacientes	14	9
Edad (años)	47.5 ± 8.8	46.6 ± 4.4
Duración del SS (años)	4.1 ± 3.3	5 ± 4.6
<b>Forma de inicio:</b>		
Glandular	8 (57 %)	9
Extraglandular	5 (36 %)**	0
Raynaud	3	1
Artritis	7	4
Artralgias	12	9
Fisher: ** p= 0.043		

El título de factor reumatoide fue alto cuando se analizó el total del grupo. Se hizo un análisis cuantitativo de los títulos de factor reumatoide en cada paciente. La suma de títulos dio un promedio de  $1:3335 \pm 4902$ ; en 5 pacientes el FR fue negativo. Se realizó el mismo análisis cuantitativo con los títulos de inmunoglobulinas G.A y M, siendo los promedios para IgG de  $3046.5 \pm 1377$  mg/dl; IgA de  $326.52 \pm 183.5$  mg/dl y de IgM de  $485.23 \pm 275.8$  mg/dl. La viscosidad sérica fue en promedio  $1.88 \pm 0.55$  unidades.

Al analizar los resultados serológicos con base en los resultados de la calciuria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Tabla 3**  
Características serológicas

	Hiper-calcúricos	Normo-calcúricos
F. reumatoide (título)	2897.7 ± 1917	3897.0 ± 7384
IgG	3428.6 ± 1669	2588.1 ± 772
IgM	483.6 ± 333	487.1 ± 202
IgA	352.4 ± 201.8	295.4 ± 163.2
V. sérica	2.02 ± 0.6	1.7 ± 0.3
<b>Valores normales</b>		
V. sérica: 1.6-1.9 Uds		
IgG 552.9-3680.1 mg/dl		
IgM 86.2-286.6 mg/dl		
IgA 207.6-559.2 mg/dl		

Aunque no hubo diferencias entre ambos grupos en relación a la viscosidad sérica, sí es necesario mencionar que el promedio de viscosidad sérica está por encima del valor normal de viscosidad (VN: 1.6 a 1.9 Uds) en los HC, no así en los NC, cuyos valores promedio se encuentran en límites de la normalidad. Siete de los 14 pacientes HC tenían viscosidad sérica anormal, contra sólo dos de los 9 pacientes NC; aunque el análisis estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas (p:0.4).

## 2) Función renal y metabolismo del calcio y del fósforo

Las características generales, en relación a las pruebas de función renal y de electrolitos séricos, se muestran en la tabla 4.

Al realizar la carga oral con calcio de 1.200 mg, y como se mencionó previamente, se constituyeron dos grandes grupos por la cantidad de calciuria. Los HC tuvieron calciuria de 310 ± 156 mg, y los NC de 63.8 ± 45.8 mg.

En ambos grupos los pacientes tuvieron creatinina sérica normal, depuración de creatinina normal, fósforo, potasio y calcio séricos en valores normales. Al comparar ambos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas; pero los pacientes HC tuvieron mayor tendencia a presentar niveles normales elevados de potasio y bajos de fósforo en relación a los NC (tabla 4).

**Tabla 4**  
Función renal

	Hiper-calcúricos	Normo-calcúricos
Creatinina (mg/dl)	0.68	0.7
DCr (ml/min)	81	90.5
Calciuria (mg/día)	310 ± 156	63.8 ± 45.8
Fosfaturia (mg/día)	569 ± 288	436 ± 213
Fósforo (mg/dl)	3.14 ± 0.8	3.6 ± 0.5
Potasio (mg/dl)	4.4 ± 0.2	4.1 ± 0.6
Calcio (mg/dl)	9.4	9.37
PTH (picomoles)	50	40
<b>Valor normal</b>		
Creatinina: 0.6 - 1.3		
Calciuria: < 200		
Calcio: 9-11 mg/dl      PTH: 29-89 pmoles		

El metabolismo del calcio y del fósforo expresado en índices de función renal tales como proporción calcio/creatinina (p Ca/creat), fracción excretada de calcio (FeCa) y porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos (% RTP), tanto en los pacientes HC como en los NC, se muestra en la tabla 5.

**Tabla 5**  
Metabolismo de calcio y fósforo

	Hiper-calcúricos	Normo-calcúricos
Nº de pacientes (%)	14 (60.8%)	9 (39.2%)
P Ca/creat	0.340 ± 0.19	0.122 ± 0.9 *
FeCa	2.15 ± 1.18	0.800 ± 0.51**
% RTP	83.0% ± 6.27	91.20 ± 2.8%***
VN: Valor normal		
PCa/creat: Proporción calcio/creatinina. VN: < 0.2		
FeCa: Fracción excretada de calcio. VN: < 1		
%RTP: Porcentaje reabsorción tubular de fosfatos. VN: < 90%		
* P < 0.001		
** P < 0.0001		
*** P < 0.01		
U-Mann Whitney		

Los pacientes HC tuvieron una mayor P Ca/creat ( $p < 0.001$ ): FeCa ( $p < 0.0001$ ) y una disminución en el % de reabsorción tubular de fosfatos ( $p < 0.01$ ) que los pacientes NC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores de PTH en ambos grupos de pacientes.

### 3) *Alteraciones relacionadas con el metabolismo anormal de calcio y de fósforo*

En 3 pacientes (13%) se detectó la presencia de litiasis renal con los estudios de radiografía simple de abdomen y tomografía lineal. Dos de estos pacientes pertenecían al grupo de HC, y uno al de NC. Una paciente (4.2%) tenía hiperparatiroidismo.

En 3 pacientes (13%) se confirmó el diagnóstico de acidosis tubular renal (ATR) mediante la prueba de acidificación de Wrong y Davis. Dos de éstos pertenecían al grupo de HC, y uno al de NC. En 4 había inadecuada concentración de la orina, considerándose hipostenúricos (17%).

### 4) *Historia de medicamentos*

Ningún paciente tenía historia de consumo de esteroides o de inmunosupresores. En relación al antecedente de consumo de AINES en el período previo a los 6 meses que se utilizaron como criterio de exclusión, 14 pacientes (60.8%) no tenían historia de consumo previo de AINES, y 9 sí la tenían (40.2%).

En el grupo de pacientes HC había 7 (50%) con historia de ingesta de AINES, y en el de NC, 2 pacientes (22.2%) con la misma historia, sin que se alcanzaran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p:0.4$ , NS). Ningún paciente tuvo historia de consumo de analgésicos mayor a la estipulada en el protocolo de estudio.

### **Discusión**

Las alteraciones renales en síndrome de Sjögren han sido poco estudiadas. La mayoría de los estudios anteriores se han realizado en poblaciones con un número muy pequeño de pacientes, sin criterios bien definidos de selección y una población «mixta», es decir, tanto Sjögren primario como secundario (12). Hasta el momento hay 3 estudios (10, 11, 12) en enfermos con SSP que en general han confirmado los hallazgos previos en relación a la presencia de trastornos en los mecanismos de concentración y acidificación de la orina.

No pudimos encontrar referencias previas en la literatura donde se les haya realizado a los pacientes con SSP un estudio metabólico como el de la carga oral de calcio (Prueba de Pak) para determinar las posibles alteraciones del metabolismo renal del calcio de estos pacientes.

En este trabajo, además de investigar intencionalmente las alteraciones renales, se decidió estudiar en detalle las posibles anormalidades del metabolismo renal del calcio y del fósforo, teniendo en cuenta que los pacientes con acidosis tubular renal primaria pueden presentar frecuentemente alteraciones en el metabolismo del calcio y del fósforo (14, 28).

Nuestros hallazgos son interesantes: Encontramos que los pacientes con un inicio extraglandular de la enfermedad eran los que presentaban más frecuentemente alteraciones renales, siendo esta asociación estadísticamente significativa. Por otra parte, había una tendencia a presentar mayor viscosidad sérica en el grupo de alteraciones renales (en especial los pacientes hipercalcémicos).

Los estudios previos sugerían asociación de alteraciones renales con menor edad, mayor duración de la enfermedad, menor depuración de creatinina y mayor incidencia en la reabsorción tubular de fosfatos (9), la presencia de anticuerpos antinucleares positivos (12) o púrpura hipergammaglobulinémica (11). Y aunque los estudios no son comparables, ya que no tuvieron en cuenta las mismas variables, tomados en conjunto sugieren que las alteraciones renales ocurren como consecuencia de una afección más generalizada y grave del síndrome de Sjögren. Igualmente, sugieren que aquellos pacientes con inicio extraglandular de la enfermedad, en especial los que presentan artralgias, artritis y fenómeno de Raynaud, constituyen el grupo de detección temprana de anormalidades subclínicas en los cuales estaría indicado el estudio detallado de la función renal mediante la Prueba de Pak.

En relación a la hiperglobulinemia y la viscosidad sérica, fue interesante encontrar que, como grupo, los pacientes con alteraciones renales tenían una viscosidad sérica por encima de los valores normales al compararlos con aquellos sin alteraciones renales.

Previamente se ha reportado la asociación de varios estados hipergammaglobulinémicos, como es el caso del lupus eritematoso generalizado (29), cirrosis biliar primaria (30), púrpura hipergammaglobulinémica (31, 32), alveolitis fibrosante (33), hepatitis crónica activa

(30), hipergammaglobulinemia idiopática (34), crioglobulinemia (35), tiroiditis autoinmune (36) y otras enfermedades autoinmunes (37), con la presencia de alteraciones renales, en especial acidosis tubular renal distal, la cual se presenta frecuentemente en síndrome de Sjögren (4, 6, 7, 8). Sin embargo, sólo en alrededor de la mitad de los casos reportados se ha encontrado una asociación de las alteraciones renales con la presencia de hiperglobulinemia (38).

Así como se han propuesto varias teorías en la génesis del síndrome de Sjögren (39), también se han propuesto varias hipótesis que han tratado de explicar las alteraciones renales (8, 38, 40, 41). Nuestros resultados parecen apoyar la hipótesis de que la hiperglobulinemia y la hiperviscosidad resultante podrían explicar la génesis de las alteraciones renales mediante mecanismos de sobrecarga de filtrado de proteínas que interfiera directamente con la función tubular (8) o bien, que la alteración no se ocasione a nivel tubular sino de la circulación peritubular debido a los incrementos de la viscosidad sérica con un efecto deletéreo mediado por la hiperglobulinemia (40).

Utilizando la carga oral de calcio (Prueba de Pak) pudimos encontrar que la alteración más frecuente de nuestros pacientes era la hipercalciuria. No se encontraron alteraciones a nivel de la hormona paratiroidea, y los niveles de calcio sérico estuvieron normales, lo cual sugiere que estas alteraciones son de origen renal, resultando quizás como consecuencia de un daño generalizado intrarrenal (6, 9), y no de alteraciones a nivel de la regulación hormonal de calcio (9). Aunque no se evaluó ningún metabolito de la vitamina D3 para poder afirmarlo.

Nuestros hallazgos en relación a la frecuencia de acidosis tubular renal distal (13%), nefrolitiasis (13%) e hipostenuria (17%) son similares a los reportados previamente en la literatura mundial (9, 10, 11, 12, 13, 38, 40, 41, 42), lo cual indica que probablemente la distribución de estas anomalías sea universal.

En relación a la ingesta de AINES es importante recalcar que ningún paciente los había consumido 6 meses previos a la realización del estudio. Se sabe que los AINES tienen efectos deletéreos a nivel renal (43), con la posible excepción del sulindac (44), aunque esto es controversial (43). Los AINES pueden ocasionar nefritis intersticial (45), donde las alteraciones de proteinuria tubular leve y disminución de la depuración de creatinina puede ser similar a la observada por las alteraciones renales en síndrome de Sjögren (42). De-

bido a lo anterior no podemos excluir totalmente un efecto negativo del consumo previo de AINES sobre las depuraciones de creatina de nuestros pacientes, en las que hubo tendencia a ser menores en el grupo de hipercalciúricos que en el de normocalciúricos.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que el daño renal por AINES depende de la cantidad y tiempo de consumo de estos (45). Ninguno de nuestros pacientes consumió AINES seis meses previos a la realización del estudio, y la mayoría (60.8%) no tuvo alguno antecedente de ingesta de AINES. Esto último, unido al hecho de que los parámetros de función renal estaban en límites normales, descarta razonablemente un efecto significativo del consumo de AINES en nuestros pacientes.

El 26% de nuestros pacientes tuvo alteraciones en el manejo de fosfatos, lo cual es similar a los valores previamente reportados, que oscilan entre el 21.8 (12) y el 35.3% (9).

Como conclusión, observamos que la disfunción tubular renal subclínica es frecuente y fácilmente demostrable en una gran cantidad de pacientes con síndrome de Sjögren primario. Así mismo, aquellos con inicio extraglandular de la enfermedad, en especial la presencia de artralgias, artritis o fenómeno de Raynaud, son un subgrupo de riesgo para presentar estas anomalías y deben ser estudiados intencionalmente mediante la Prueba de Pak, realizándose un seguimiento estrecho de la función renal.

## Referencias

1. Daniels, T.E., Talal, N. «Diagnosis and differential diagnosis of Sjögren's Syndrome». In *Sjögren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects*, pp. 1193-9, Springer-Verlag-Heldelberg 1987.
2. Alexander, EL., Arnett, FC., Provost, TT. et al. *Sjögren Syndrome: Association of Anti-Ro (SSA) antibodies With vasculitis, hematologic abnormalities and serologic hyperreactivity*. Ann. Intern. Med. 1983; 98:155-9.
3. Moutsopoulos, H. *NIH Conference Sjögren's Syndrome (Sicca Syndrome). Current Issues*. Ann. Intern. Med. 1980; 92: 212-26.
4. Shearn. *Latent renal tubular acidosis in Sjögren's Syndrome*. Ann. Rheum. Dis. 1968; 27: 27-32.
5. Talal, N., Zisman, E., Schur, P. *Renal tubular acidosis, glomerulonephritis and immunologic factors in Sjögren's syndrome*. Arthritis and Rheum. 1968; 11: 774-86.
6. Tu, WH., Shearn, MA., Lee, JC. et al. *Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome*. Ann. Intern. Med. 1968; 69:1163-70.
7. Shearn, M., Tu, W. *Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren's syndrome*. Am. J. Med. 1965; 39: 312-8.

8. Shioji, R., Furuyama, T., Onodera, S. *Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis*. Am. J. Med. 1970; 456-63.
9. Shiozawa, S., Shiozawa, K., Shimizu, S. *Clinical studies of renal disease in Sjögren's syndrome*. Ann. Rheum. Dis. 1987; 46: 768-72.
10. Siamopoulos, K., Mavridis, A., Elisaf, M. et al. *Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome*. Scand J. Rheumatol 1986, suppl, 61: 156-60.
11. Pokorny, G., Sonkodi, S., Ivanyl, B. et al. *Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome*. Scand J. Rheumatol 1989; 18: 231-4.
12. Viergever, P., Swaak, T. *Renal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome*. Clin. Rheumatol 1991; 10: 23-7.
13. Siamopoulos, K.C., Elisaf, M., Drosos, A.A. et al. *Renal tubular Acidosis in Primary Sjögren's Syndrome*. Clin. Rheumatol 1992; 11: 226-230.
14. Dowd, J., Lipsky, P. *Sjögren's Syndrome. Presenting As Hypokalemic Periodic Paralysis*. Arthritis Rheum. 1993; 36: 1735-38.
15. Kahn, M., Merrit, A., Wohl, M. et al. *Renal concentrating defect in Sjögren's syndrome*. Ann. Intern. Med. 1962; 56: 883-95.
16. Walker, B., Alexander, F., Tannenbaum, J. *Fanconi syndrome with renal tubular acidosis and light chain proteinuria*. Nephron 1971; 8: 103-7.
17. Moutsopoulos, H., Balow, J., Cawley, T.J. et al. *Immune complex glomerulonephritis in sicca syndrome*. Am. J. Med. 1978; 64: 955-60.
18. Bloch, K.J., Buchanan, W., Wohl, M.J. et al. *Sjögren syndrome. A clinical, pathological and serological study of 62 cases*. Medicine 1965; 44: 187-231.
19. Alarcón-Segovia, D., Ibáñez, G., Hernández-Ortiz, J. et al. *Salivary gland involvement in diseases associated with Sjögren's syndrome. 1. Radionuclide and roentgenographic studies*. J. Rheumatol 1974; 1:159-62.
20. Alarcón-Segovia, D., González-Jiménez, Y., Garza, L.R. et al. *Radioisotopic evaluation of salivary gland dysfunction in Sjögren's syndrome*. Am. J. Roentgenol Radium Ther Nucl. Med. 1971; 112:373-79.
21. Tarpley, T.M.; Anderson, L.G. White, C.L. *Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome*. Oral Surg 1974; 37: 64-74.
22. Singer, J.M., Plotz, C.M. *The latex fixation test I. Application to the serologic diagnosis of Rheumatoid arthritis*. Am. J. Med. 1956; 21: 888-92.
23. Tan E. *Relationship of nuclear staining patterns with precipitating antibodies*. in SLE. J. Lab. Clin. Med. 1967; 70: 800-4.
24. Alsphaugh, M., Tan, E. *Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome*. J. Clin. Invest. 1975; 55:1067-70.
25. Pak, C., Kaplan, R., Bone, J. et al. *A simple test for the diagnosis of absorptive, resorptive, and renal hypercalciurias*. N. Eng. J. Med. 1975; 292: 497-505.
26. Wrong, O., Davis, H.E. *The excretion of acid in renal disease*. Q. J. Med. 1959; 28: 259-314.
27. Jakez, J. *Síndrome de Sjögren Primario. Un análisis multivariado en 105 pacientes*. Tesis para obtener Título de Especialista en Reumatología. 1991.
28. Sebastian, A., Morris, R.C. «Renal tubular acidosis». In *Strauss and Welt's Diseases of Kidney*. 3rd ed. Little Brown and Co., Boston, Vol. 2, pp. 1029-54, 1979.
29. Tu, W., Shearn, M.A. *Systemic lupus erythematosus and latent tubular dysfunction*. Ann. Intern. Med. 1967; 67:100-8.
30. Golding, P.L., Smith, M., Williams, R. *Multisystem involvement in chronic liver disease. Studies on the incidence and pathogenesis*. Am. J. Med. 1973; 55: 772-82.
31. McCurdy, D., Cornwell, G., DePratti, V. *Hyperglobulinemic renal tubular acidosis. Report of two cases*. Ann. Intern. Med. 1967; 67: 110-7.
32. Mason, A., Golding, P. *Hyperglobulinemic renal tubular acidosis: A report of nine cases*. British Med. J. 1970; 3: 143-6.
33. Mason, A., McIlmuray, M., Golding, P.L. et al. *Fibrosing alveolitis associated with renal tubular acidosis*. British Med. J. 1970; IV: 596-9.
34. Pastermack, A., Linder, E. *Renal tubular acidosis. An immunopathological study on four patients*. Clin. Exp. Immunol. 1970; 7: 115-23.
35. Lo, Spalluto J., Dorward, B., Miller, E. et al. *Cryoglobulinemia based on interaction between a gamma macroglobulin and 7s gammaglobulin*. Am. J. Med. 1962; 32: 142-47.
36. Mason, A., Golding, P.L. *Renal tubular acidosis and autoimmune thyroid disease*. Lancet 1970; II: 1004-7.
37. Ehrensteinn, M., Isenberg, D. *Hypergamma-Globulinemia And Autoimmune Rheumatic Diseases*. Ann. Rheum. Dis. 1992; 51: 1185-1187.
38. Talal, N. *Sjögren's syndrome, lymphoproliferation and renal tubular acidosis*. Ann. Intern. Med. 1971; 74: 633-4.
39. Alarcón-Segovia, D. (Editorial) *Primary Sjögren's Syndrome. Six characters in search of an author*. J. of Rheumatol 1989; 16: 1177-9.
40. Saito, H., Furuyama, T., Shioji, R. et al. *Polyacrylamide gel electrophoretic and immunological studies on urinary proteins in Sjögren's syndrome with special reference to tubular proteinuria*. Ann. Intern. Med. 1967; 67: 110-7.
41. Winer, R.L., Cohen, A.H., Sawhney, A.S. et al. *Sjögren's syndrome with immune complex tubulointerstitial renal disease*. Clin. Immunopathol 1977; 8: 494-503.
42. Kassan, S., Talal, N. «Renal disease with Sjögren's syndrome». In *Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects*, pp. 96-101. Springer-Verlag-Heldelberg 1987.
43. Carmichael, H., Shankel, S.W. *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function*. Am. J. Med. 1985; 78: 992-1000.
44. Rainsford, K. *Novel non steroidal anti-inflammatory drugs*. Ballere's Clinical Rheumatology 1988; 2: 485-511.
45. Favero, A. *Anti-inflammatory analgesics and drugs used in rheumatoid arthritis and gout*. Side effect of drugs 1987; Annual 11: p. 82-106.