

Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con síndrome de Sjögren concomitante a artritis reumatoide

Clinical and epidemiological profile of patients with Sjögren's syndrome concomitant to rheumatoid arthritis

Lina María Martínez Sánchez, Bact, Esp*

Jonathan Cardona Velez**

Natalia Vargas Grisales**

Jennifer Rojas Londoño**

María de los Ángeles Rodríguez Gázquez, Enf, PhD*

Resumen

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica autoinmune en la cual se ven afectadas las glándulas exocrinas del organismo. El síndrome Sjögren se caracteriza principalmente por xerostomía y xeroftalmia. **Objetivo.** Describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con síndrome de Sjögren concomitante a artritis reumatoide atendidos en una clínica privada de la ciudad de Medellín-Colombia. 2005- 2010. **Metodología.** Estudio descriptivo del tipo de series clínicas en el que se revisaron las historias clínicas de pacientes con Sjögren concomitante a artritis reumatoide en una clínica privada de Medellín-Colombia. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS, a las variables cuantitativas se les calculó promedio y desviación estándar, además de los valores mínimo y máximo, y a las variables cualitativas se les estimó proporciones. **Resultados.** Se obtuvieron 23 pacientes, los cuales tenían una mediana de la edad de 55 años y el 91.3% eran del sexo femenino. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron xerostomía y xeroftalmia con un 69.6% y 56.5% respectivamente. Los métodos más empleados para el diagnóstico fueron el factor reumatoide (78.3%) y los anticuerpos antinucleares (69.6%); mientras que los principales medicamentos empleados fueron la cloroquina y la rednisolona (cada uno con 52.2%). **Conclusión.** síndrome de Sjögren concomitante a artritis fue encontrado más comúnmente en el sexo femenino. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la xerostomía y xeroftalmia y la mediana del tiempo de diagnóstico fue de 61 meses. Es necesario seguir ahondando en el tema para caracterizar mejor aquellos pacientes con Sjögren y otra enfermedad inmunológica de base. [Martínez-Sánchez LM, Cardona-Vélez J, Vargas-Grisales N, Rojas-Londoño J, Rodríguez-Gázquez MA. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con síndrome de Sjögren concomitante a artritis reumatoide. MedUNAB 2013; 16(2):65-70].

Palabras clave

Síndrome de Sjögren; Artritis reumatoide; Xerostomía; Xeroftalmia.

Abstract

Sjogren's syndrome is a chronic autoimmune disease where the exocrine glands of the body. Sjogren's syndrome is characterized by xerostomia and xerophthalmia. **Objective.** To describe the clinical and epidemiological profile of patients with Sjogren's syndrome concomitant to rheumatoid arthritis in a private clinic from Medellín, Colombia. 2005 2010. **Methodology.** Descriptive study of clinical series in which we review the medical histories of patients with diagnosis of Sjogren's syndrome concomitant to rheumatoid arthritis in a private clinic from Medellín, Colombia. The SPSS program was used for statistical analysis. Quantitative variables were calculated using averages and standard deviations, as well as the minimum and maximum values, and proportions were estimated for qualitative variables. **Results.** We found 23 patients who had a median age of 55 years and 91.3% were female. The most frequent reported symptoms were xerostomia and xerophthalmia (69.6% and 56.5% respectively). Most methods for diagnosis were the Rheumatoid Factor (78.3%) and the antinuclear antibodies (69.6%), while the main drugs used were the chloroquine and prednisolone (each one with 52.2%). **Conclusion.** Sjogren's syndrome concomitant with arthritis was most commonly found in females. The most frequent clinical manifestations were xerostomia and xerophthalmia and the median time of diagnosis was 61 months. It is necessary to continue investigating the topic to further characterize those patients with Sjogren and other immunological diseases. [Martínez-Sánchez LM, Cardona-Velez J, Vargas-Grisales N, Rojas-Londoño J, Rodríguez-Gázquez MA. Clinical and epidemiological profile of patients with Sjogren's syndrome to rheumatoid arthritis concomitant. MedUNAB 2013; 16(2):65-70].

Keywords: Sjogren's syndrome, Arthritis, Rheumatoid, Xerostomia, Xerophthalmia.

* Docente, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

**Estudiante Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Correspondencia: Lina María Martínez Sánchez, Cll 78 B No 72 A 109 Robledo, Bloque B 5to piso, Medellín, Colombia. E-mail: linam.martinez@upb.edu.co; www.upb.edu.co

Artículo recibido: 19 de Abril de 2013, Aceptado: 26 de Noviembre de 2013.

Introducción

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune en la cual se ven afectadas las glándulas exocrinas del organismo, caracterizada principalmente por xerostomía y xeroftalmia.^{1,5} El acúmulo linfoide alrededor de conductillos y acinos en glándulas salivales trae como consecuencia un aumento en el tamaño de las mismas, especialmente las submaxilares y parótidas; y con menos frecuencia las lagrimales.⁵

Además de las manifestaciones antes mencionadas, es importante tener en cuenta la presencia de anticuerpos antinucleares en la sangre y la realización de pruebas como la gammagrafía de glándulas salivares que ayudan a esclarecer el diagnóstico.^{2,6} En promedio, transcurren 6.5 años para llegar al diagnóstico de SS, por esa razón hay gran dificultad en su diagnóstico.⁷

Se han determinado varios criterios para estandarizar el diagnóstico. Los síntomas más comunes son los síntomas secos: en primera instancia, la sensación de “boca seca” por parte del paciente, el componente oral del síndrome es ocasionado por la disminución en la producción de saliva en un 50% aproximadamente para ser notorio, acompañada de polidipsia, la cual se debe a la lesión de las glándulas parótidas y submaxilar, con mayor frecuencia. Su manifestación suele ser a través de halitosis y disestesias.⁴

Los métodos diagnósticos para los síntomas secos son la xialografía y la gammagrafía, aunque la biopsia de las glándulas también es útil.³ Como segundo síntoma importante se presenta la xeroftalmia, mucosa conjuntival xerótica, la cual puede ser descrita simplemente como una molestia en los ojos; es más frecuente que se presente en mujeres, de hecho el 60% de las mujeres que consultan por dicha molestia padecen del síndrome seco y pertenecen en su mayoría a la edad adulta.¹

En una primera fase la xeroftalmia solo afecta el componente hídrico de la secreción lagrimal y por tanto hay periodos en los que no hay molestia; cuando produce molestias las manifestaciones pueden ser: sensación de cuerpo extraño, irritación, ojo rojo, ardor, poca secreción lagrimal, pérdida de la agudeza visual, fatiga, entre otras.⁶ El test de Schirmer y el test de Rosa de Bengala son los usados para la valoración de la xerosis ocular.³ (Otros síntomas que no son los principales pero que también pueden aparecer son la xerodermia y xeromicteria.¹ El uso obligado de saliva y lágrimas artificiales y la frecuente presentación de manifestaciones generales como fatiga, insomnio, artralgias y depresión empeora de forma significativa la calidad de vida de los pacientes con SS en todos sus aspectos: laboral, social y personal.²

Hay dos tipos de SS, el primario y el secundario. El primario ocurre espontáneamente y el secundario ocurre con otra

enfermedad. Los signos y síntomas anteriormente mencionados hacen parte de una clasificación que se conoce como SS primario, en el que no se asocia a otra enfermedad autoinmune.³

En el SS secundario, la persona ya tiene una enfermedad autoinmune como artritis reumatoide (AR) o lupus eritematoso sistémico (LES) antes de que se desarrolle el SS. Personas con SS secundario tienden a tener mayores problemas de salud porque poseen dos enfermedades. También es llamado el SS asociado, ya que el término secundario puede ser interpretado como de menor importancia con respecto al primario.^{8,9} Al decir SS secundario significa que hay síntomas tales como xerostomía y xeroftalmia acompañados por una enfermedad que afecta al tejido conectivo.¹⁰ Teniendo en cuenta que la asociación más común es con la artritis reumatoide (AR), hay que ser enfáticos en que no todos los pacientes con artralgias padecen de artritis.^{1,10}

Los síntomas de la artritis asociada al SS son: artralgias, especialmente en dedos, muñecas y pies; inflamación articular, muchas veces en forma simultánea y parestesia en articulaciones, sobre todo en la mañana con duración de una hora aproximadamente,^{1,10} fenómeno de Raynaud, especialmente cuando hace frío y rash cutáneo, esencialmente agravado por la exposición al sol y acompañado de alopecia.¹⁰

Entre las pruebas que se realizan para el diagnóstico de esta entidad se tiene: a) *análisis de sangre para detección de autoanticuerpos específicos*. Los individuos con SS tienen una alta frecuencia de autoanticuerpos SS-A (anti-Ro) o anti SS-B (anti-La), generalmente poseen anticuerpos antinucleares (ANAS), factor reumatoide (FR) y una velocidad de sedimentación globular elevada.¹¹ Los llamados anticuerpos SS-A y SS-B son positivos con mayor frecuencia en pacientes con SS primario (60 % Vs 5 % a 10 % en pacientes con SS secundario);¹⁰ b) *La prueba de Schirmer*, la cual mide la producción lagrimal;¹¹ c) *Examen bajo lámpara de hendidura*: esta prueba se usa para examinar cualquier efecto en la superficie ocular que resulte de xerosis. Una prueba similar llamada Rosa de Bengala puede emplearse también para estos fines;¹¹ d) *Biopsia labial*;¹¹ y, e) *Pruebas de función salival*: estas pruebas analizan la xerosis de la mucosa oral a través de la medición de la cantidad real de saliva producida por el paciente.¹¹

La AR involucra a personas de cualquier edad, incluso a niños y ancianos, afectando al 1% de la población; las mujeres están comprometidas en mayor proporción, en una relación de tres a uno con respecto a los hombres.¹¹ El 40% de las personas que padecen AR presentan también SS.²

El SS afecta, al igual que la AR a cualquier raza. Respecto al sexo, aproximadamente el 90% de los pacientes afectados son mujeres^{3,11,12} generalmente entre los 30 a 50 años, menos

frecuente en personas de 20 años o menores.³ El riesgo de tener la enfermedad aumenta en personas con predisposición genética de enfermedad autoinmune, donde algún estímulo externo desencadene una reacción inmune y se condicione el desarrollo del síndrome.^{3,12} El objetivo de este estudio fue describir el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con SS concomitante a AR atendidos en una clínica privada de la ciudad de Medellín (Colombia) entre el 2005 y 2010.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo del tipo de series clínicas. La población de estudio estuvo compuesta por la totalidad de pacientes con SS concomitante a AR que fueron atendidos en una clínica privada de la ciudad de Medellín (Colombia) entre el 2005 y 2010. En el estudio se incluyeron todas las historias clínicas de los pacientes en las que aparecía consignado por el médico tratante el diagnóstico de SS concomitante a AR que ingresaron a consulta reumatológica en una clínica privada de la ciudad de Medellín (Colombia) entre el 2005 y 2010; asimismo, se excluyeron aquellas historias con información incompleta o insuficiente para las variables de estudio.

Para la recolección de la información se diseñó un instrumento con base en los objetivos del estudio, el cual tuvo una prueba piloto con cinco historias clínicas. Luego de la autorización de la institución, los investigadores capacitados y estandarizados en la recolección de la información obtuvieron directamente los datos mediante la revisión de las historias.

La investigación contó con la aprobación del Comité de Ética y se guardó el secreto profesional de los pacientes incluidos en el estudio. La información recolectada fue procesada en el programa SPSS® versión 17.0 (SPSS Inc; Chicago, Illinois, USA), paquete con el cual se hizo el análisis estadístico descriptivo de la información. A las variables cuantitativas se les calculó el promedio y la desviación estándar, además de los valores mínimo y máximo, y a las variables cualitativas se les estimó proporciones.

Resultados

En este estudio se incluyeron 23 historias clínicas correspondientes a 23 pacientes con una mediana de la edad de 55 años (Rango intercuartílico = 43-55, mínimo 20 y máximo 76 años), siendo el 91.3% mujeres. Por estado civil predominaron los casados (43.5%) y por ocupación las amas de casa (59.1%).

Los signos y síntomas más frecuentemente reportados por estos pacientes fueron: boca seca (69.9%), ojos secos

Tabla 1. Características generales de 23 pacientes con síndrome de Sjögren concomitante artritis reumatoide.

Características	n	%
Sexo femenino	21	91.3
Estado civil		
Soltero	9	39.1
Casado	10	43.5
Unión libre	2	8.7
Viudo	2	8.7
Ocupación		
Ama de casa	13	59.1
Empleado	3	13.6
Estudiante	1	4.5
Jubilado	5	22.7
Signos y síntomas		
Boca seca	16	69.6
Halitosis	0	0.0
Sed	5	21.7
Ojo seco	13	56.5
Sensación de cuerpo extraño	1	4.3
Disminución de la agudeza visual	2	8.7
Piel seca	10	43.5
Otros	7	30.3
-Astenia	2	8.7
-Adinamia	2	8.7

(56.5%) y piel seca (43.5%). El resto de signos y síntomas se pueden observar en la Tabla 1.

En cuanto a los antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes como AR, SS ó LES, ningún paciente reportó haberlos tenido en el momento de la consulta e historia médica del control de su enfermedad.

Las comorbilidades que con mayor frecuencia afectaron a los pacientes de estudio, denotan inclinación hacia las enfermedades autoinmunes y cardiovasculares, entre las cuales se destacan el lupus eritematoso sistémico y la hipertensión arterial en cada una de sus categorías. Solo se reportó un caso de enfermedad neoplásica en todos los pacientes revisados. Las comorbilidades encontradas en los pacientes diagnosticados con SS asociado a AR se pueden observar en la Tabla 2.

Los métodos más frecuentemente empleados para el estudio y diagnóstico de la enfermedad fueron: el factor reumatoide (78.3%), los ANAS (69.6%) y la serología (39.1%). La

Tabla 2. Comorbilidad por sistemas orgánicos de 23 pacientes con síndrome de Sjögren concomitante a artritis

Enfermedades	n	%
Enfermedad autoinmune	28	44.4
Sistema cardiovascular	14	22.2
Sistema respiratorio	5	7.9
Sistema Nervioso	4	6.3
Tracto urinario	3	4.7
Sistema Gastrointestinal	3	4.7
Sistema Endocrino	3	4.7
Infección	2	3.1
Neoplasia	1	1.5

Tabla 3. Métodos utilizados en el diagnóstico de 23 pacientes con síndrome de Sjögren concomitante a artritis reumatoide.

Método	Número	%
Factor Reumatoide	18	78.3
ANAS	16	69.6
Serología	9	39.1
Anti CCP	2	8.7
Anti Sm	1	4.3
Anti RNP	1	4.3
Anticoagulante lúpico	1	4.3
Test de Schirmer	3	13.0
Anti SSB	1	4.3
Anti DNA	1	4.3
AR	1	4.3
Biopsia de glándula salivar menor	5	21.7
C-ANCAS	1	4.3
Eco de tejidos blandos	1	4.3

combinación de los tres métodos anteriormente mencionados fue empleada en uno de cada tres pacientes. La frecuencia de uso del resto de exámenes pueden ser observados en la Tabla 3.

La mediana del tiempo de diagnóstico del SS en los pacientes revisados desde la presentación inicial de los síntomas es de 61 meses (Rango intercuartílico=33-144, mínimo de 1 y máximo de 576 meses). Respecto al tratamiento, los principales medicamentos empleados fueron la cloroquina y la prednisolona (cada uno con 52.2%), el metotrexate y la pilocarpina (cada uno con 17.4%) y el rituximab (13.0%). Los demás medicamentos pueden ser apreciados en la Tabla 4.

Las combinaciones más frecuentes en el tratamiento de los pacientes de estudio fueron esteroides como la prednisolona más ciclosporina, metotrexate o azatioprina, los cuales fueron los más empleados en las terapias múltiples; algunos tenían rituximab en su terapia como único medicamento biológico en el tratamiento de estos pacientes. De los medicamentos que se usan como coadyuvante para el alivio de los síntomas secos, la pilocarpina fue el medicamento más usado en un 17,4% de los casos.

Tabla 4. Medicamentos empleados en el tratamiento de 23 pacientes con Síndrome de Sjögren concomitante a artritis reumatoide.

Medicamento	Número (n)	%
Azatioprina	3	13.0
Ciclofosfamida	2	8.7
Cloroquina	12	52.2
Deflazacort	2	8.7
Leflunomida	2	8.7
Metilprednisolona	1	4.3
Metotrexate	4	17.4
Metilprednisolona	1	4.3
Micofenolato	1	4.3
Pilocarpina	4	17.4
Prednisolona	12	52.2
Rituximab	3	13.0

Discusión

La población de estudio estuvo conformada en un 91.3% por el sexo femenino, similar al estudio de Fauchais¹³ donde el 91.4% de los pacientes pertenecían también a este sexo. Con relación a la mediana de edad de tales pacientes, en el presente la mediana fue de 55 años, mientras que en el estudio de Daniels¹⁴ la mediana de edad fue de 54 años.

Con un 44.4%, la comorbilidad más frecuentemente asociada a los pacientes de este estudio corresponde a las enfermedades autoinmunes. Datos similares son reportados en estudios como el de Amador-Patarroyo,¹⁵ en donde las enfermedades coexistentes con mayor frecuencia fueron la tiroiditis autoinmune y el lupus eritematoso sistémico.

SS describe xeroftalmia y xerostomía asociado a un infiltrado linfocítico de glándulas salivares y lagrimales como las principales características de esta condición, sea en su forma primaria o asociada a otras enfermedades autoinmunes (SS secundario).¹⁶ Los signos y síntomas más frecuentemente reportados en este estudio fueron a través de la historia clínica: boca seca (xerostomía) en el 69.9%, ojos secos (xeroftalmia) en el 56.5% y piel seca en el 43.5%, manifestaciones encontradas reiteradamente en este tipo de pacientes, como en el estudio de Antero,¹⁷ en donde los síntomas de ojos secos se produjeron en un 57.3% y boca seca en un 35.3% de los casos.

Para establecer el diagnóstico, el factor reumatoideo fue ordenado en un 78.3% de los casos y los ANAS en un 69.6%, mientras que el estudio de Antero¹⁷ refiere que los ANAS fueron usados en un 30.4%, y que el factor reumatoideo se utilizó en un 75% de los casos.

La mediana del tiempo de diagnóstico del SS de los pacientes que fueron revisados en las historias clínicas es de 61 meses, mientras que en el estudio de Žygimantas Guobis,¹⁸ se demostró que la mediana del tiempo de diagnóstico fue de 43 meses.

El tratamiento para el SS posee 3 fases. La primera consiste en el reemplazo de la humedad externa, la segunda se fundamenta en la estimulación de secreciones endógenas, que ha demostrado su eficacia principalmente para xerostomía, y por último, en la tercera fase, los pacientes con manifestaciones sistémicas tales como enfermedad pulmonar, vasculitis, y pseudolinfoma, pueden requerir corticosteroides, agentes citotóxicos o ambos.¹⁹ En nuestro estudio los principales medicamentos empleados fueron la cloroquina y la prednisolona (cada uno con 52.2%), el metotrexate, pilocarpina (cada uno con 17.4%) y el rituximab (13.0%). En el estudio de Fauchais AL et al, la cloroquina fue usada en un 84.4% de los casos, los esteroides en un 39.8%, metotrexate en el 9.02% y sulfasalazina en un 4.5%; otros como la leflunomida y el etanrecept fueron usados en un 0.75% cada uno.

Mientras que en el estudio de Antero¹⁷ la biopsia de glándula salivar menor fue usada en un 56% de los pacientes para el diagnóstico y el test de Schirmer en el 41.4%, hemos encontrado en nuestros pacientes esta misma biopsia fue usada en el 21.7% de los casos y el test de Schirmer solo en el 13%.

Conclusión

Síndrome de Sjögren concomitante a AR fue encontrado más comúnmente en el sexo femenino. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la xerostomía y xeroftalmia y la mediana del tiempo de diagnóstico fue de 61 meses. Es necesario seguir ahondando en el tema para caracterizar mejor a aquellos pacientes con SS y otra enfermedad inmunológica de base, ya que no es infrecuente, que al presentarse dos patologías autoinmunes simultáneamente se genere un síndrome de superposición de síntomas que retrase el diagnóstico de la enfermedad por mucho tiempo y por ende, ocasione un mayor deterioro para la salud del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores del presente declaran no tener conflictos de intereses, sea de tipo comercial, académico o personal.

Referencias

1. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum.* 1984; 14(2):77-105.
2. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjogren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1098:15-21.
3. Mahoney EJ, Spiegel JH. Sjögren's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003 Aug; 36(4):733-45.
4. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 May; 2(5):252-61.
5. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12(5):391-8.
6. Vescovi P, Manfredi M, Cimarosti S. [Sjögren's syndrome: clinical and therapeutic features. A review of the literature]. *Minerva Stomatol.* 2004; 53(1-2):1-19
7. Sjögren's Syndrome Foundation, Inc. [Internet]. Estados Unidos: The foundation; [consultado junio de 2009]. About Sjögren's Syndrome, Diagnosis. Disponible en: <http://www.sjogrens.org/home/about-sjogrens-syndrome/diagnosis>
8. Gentric-Tilly A. Sjögren's syndrome in the elderly. *Ann Med Interne (Paris).* 2002; 153(6):378-82.
9. Chiorini JA, Cihakova D, Ouellette CE, Caturegli P. Sjögren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models. *J Autoimmun.* 2009; 33(3-4):190-6.

10. Dental world. [On-line] ©1996-2010 GB Systems/ dental World. Disponible en: <http://gbsystems.com/trabajo/sindrome.htm>.
11. Arthritis foundation. [On-line] ©2009, Arthritis Foundation. Disponible en: http://www.arthritis.org/espanol/disease-center.php?disease_id=61&df=whos_at_risk.
12. Feltsan T, Stanko P, Mracna J. Sjögren's syndrome in present. Bratisl Lek Listy. 2012; 113(8):514-6.
13. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. Rheumatology (Oxford). 2010 Jun; 49(6):1164-72.
14. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. Arthritis Rheum. 2011 Jul; 63(7):2021-30
15. Amador-Patarroyo ML, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodríguez-Rodríguez A, Cárdenas-Roldán J, Pineda-Tamayo R et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. J Autoimmun. 2012. [Epub ahead of print]
16. Rehman HU. Sjögren's syndrome. Yonsei Med J. 2003; 44(6):947-54.
17. Antero DC, Parra AG, Miyazaki FH, Gehlen M, Skare TL. Secondary Sjögren's syndrome and disease activity of rheumatoid arthritis. Rev Assoc Med Bras. 2011; 57(3):319-22.
18. Žygimantas G, Kareivien V, Basevi ien N, Paipalien P, Niedzelskien I, Sabalys G et al. Microflora of the oral cavity in patients with xerostomia. Medicina (Kaunas). 2011; 47(12):646-51.
19. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. Ophthalmology. 2011; 118(7):1242-52.