



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE SJÖGREN REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN
DE LA LITERATURA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MÓNICA RAMÍREZ SALGADO

TUTOR: Mtro. JUAN CARLOS CUEVAS GONZÁLEZ

ASESOR: Mtro. FRANCISCO GERMÁN VILLANUEVA SÁNCHEZ.

MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco el regalo de la vida, el que Dios sea siempre quien guie mis pasos.

A mis padres Arnoldo y Gloria, por que se que no hay forma de agradecerles ese infinito amor, porque sin escatimar esfuerzo alguno han contribuido en mi formación quiero que sientan que esta meta alcanzada también es de ustedes.

A mis hermanos Andrés y Brenda por la gran fortuna de haber crecido juntos, por ser eternos compañeros de juegos y peleas, por su cariño y confianza.

Son muchas las personas especiales a quienes agradezco su apoyo, amistad y compañía, sin importar en dónde se encuentren forman parte de mí y las recuerdo con gran aprecio.

A los que me han acompañado de manera transitoria y a los que siguen aquí. Amigos y profesores que han marcado mi vida.

A mi tutor el Mtro. Juan Carlos y a la Dra. Lila por la paciencia y la gran disposición siempre de ayudarme.

“La perseverancia es muy importante para el éxito. Y si uno no se cansa de llamar a la puerta con el vigor y la paciencia necesarios, alguien le abrirá al final”

Longfellow

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	5
II.	PROPÓSITO.....	6
III.	OBJETIVO.....	6
IV.	CONCEPTO.....	7
V.	ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	7
VI.	ETIOPATOGENIA.....	8
VII.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	15
	a. Manifestaciones sistémicas.....	16
	b. Manifestaciones oculares y bucales.....	18
VIII.	DIAGNÓSTICO.....	21
	a. Criterios Subjetivos.....	22
	b. Criterios Objetivos.....	23
IX.	TRATAMIENTO.....	31
X.	CONCLUSIONES.....	38
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42



SÍNDROME DE SJÖGREN REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA LITERATURA.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es un desorden autoinmune caracterizado por la sustitución del parénquima glandular por un infiltrado linfocitario, así como por la producción sistémica de autoanticuerpos de partículas de ribonucleoproteínas anti SSA- Ro y anti SSB –La.

En sus inicios se consideró una enfermedad local de las glándulas parótidas, mas tarde se clasificó como una enfermedad reumática y fue hasta mediados del siglo XX que se catalogó dentro de los desordenes autoinmunes.

Afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad (mujer-hombre 9:1), aunque puede observarse en cualquier década de la vida, incluso en la infancia. La prevalencia del SS no es concluyente, se manejan cifras del 0.5% a 1.0% en población Europea.

Por otra parte en México como sucede en varias partes del mundo no existen reportes al respecto, sin embargo en un hospital de tercer nivel reportan una prevalencia del 13.3%, cifra que aunque pudiera parecer relativamente baja, es frecuente encontrar en la consulta odontológica pacientes con este padecimiento ya sea en su forma primaria o secundaria.

La evolución clínica es impredecible, si bien la mayoría de los casos sigue un curso relativamente estable, existen otros en donde se comprometen diversos órganos y sistemas y de esta manera se ve afectada la calidad de vida de los pacientes.



Existe un gran desconocimiento en cuanto a su abordaje y sin duda la comunicación entre médico - odontólogo resulta fundamental.

El odontólogo está obligado a conocer acerca de la etiología de la enfermedad así como las repercusiones sistémicas y bucales de este padecimiento, solo así podrá brindar al paciente el tratamiento adecuado y disminuir las complicaciones que pueden presentarse durante el manejo odontológico.



II. PROPÓSITO:

Realizar una revisión y actualización de la literatura que nos permita profundizar en el conocimiento y entendimiento del Síndrome de Sjögren.

III. OBJETIVOS:

- Conocer la etiopatogenia del Síndrome de Sjögren.
- Reconocer las características clínicas del Síndrome de Sjögren.
- Establecer la ruta diagnóstica en base a los criterios Europeos (2002) objetivos y subjetivos
- Identificar las repercusiones sistémicas y bucales de este padecimiento



IV. CONCEPTO

Es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta la función de las glándulas exócrinas de la piel, boca, ojos, fosas nasales y vagina.

Dicho síndrome puede surgir como un proceso sin alteraciones sistémicas en cuyo caso lo denominaremos SS primario, o bien en su forma secundaria puede producirse asociado a enfermedades del tejido conjuntivo, dentro de las más comunes artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico. ^{1, 2, 3, 4.}

V. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Durante la primera parte del siglo XX, algunos clínicos y cirujanos europeos observaron un grupo de pacientes con xerostomía y xeroftalmía. Las primeras observaciones en donde se destacó el compromiso ocular en el SS las realizó Leber en 1882, quien describió, en forma aislada, la queratitis filamentosa, en tres pacientes.

En 1925 Gougerot describió otros tres casos de atrofia de las glándulas salivales asociadas con sequedad en los ojos, boca y vagina. Houwer dos años más tarde reportó una serie de 9 pacientes con queratitis filamentosa bilateral asociada a artritis crónica, de los cuales 7 se trataban de mujeres adultas, la mayoría de ellas menopáusicas. ^{5.}

El oftalmólogo sueco Henrik Sjögren en 1933 realizó una revisión detallada de la enfermedad y fue hasta 1952 que se publica por primera vez, un artículo con el título de "Síndrome de Sjögren, una enfermedad general sistémica" por Morgan y Raven. ^{6.}

La presencia de autoanticuerpos anti-Ro y anti-La (inicialmente denominados SSA y SSB) fueron descritas por primera vez en pacientes con este síndrome



por Jones en 1958, un año después Heaton 1959 reporta la utilización del sulfato de cloroquina y el sulfato de hidroxiclороquina, antimaláricos utilizados en 25 pacientes con SS, notando mejoría en 14 de ellos.⁷

La relación de las enfermedades autoinmunes y el linfoma la realizó por primera vez Miller en 1957. Talal y Bunim describen 7 años después el riesgo de desarrollar linfoma durante el curso de la enfermedad. Los criterios de clasificación diagnóstica que incluyen el aspecto histopatológico de las glándulas salivales fueron propuestos, por primera vez en 1968, por Chisholm, Waterhouse y Mason.⁸

VI. ETIOPATOGENIA

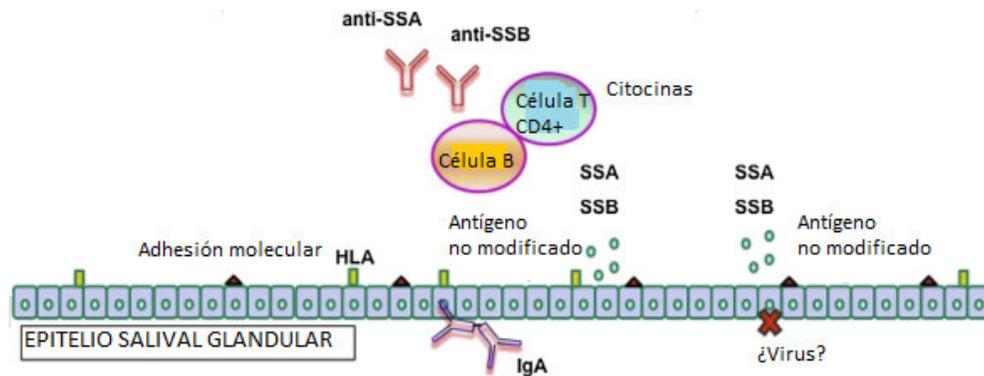
El SS es un proceso multifactorial y a pesar de que la causa específica es desconocida se ha propuesto la intervención de distintos factores como son los genéticos, ambientales, autoinmunes o infecciosos en su desarrollo, sin que se haya identificado hasta el momento a ninguno como desencadenante exclusivo de dicho síndrome.^{4, 11}

Se han postulado diferentes teorías que justifican la alteración de la respuesta inmune por la presencia de factores intrínsecos (autoantígenos) o extrínsecos (infecciones virales) tal y como se muestra en la figura 1 y se describe a continuación.¹⁰

- Disfunción de linfocitos B y alteración de los linfocitos T.
- Alteración en la actividad de citocinas con incremento en sangre periférica de Th2 y predominio de la respuesta Th1.
- Factores genéticos (haplotipos DRw52, DR2, DR3 y B8)
- Factores externos virales
- Autoantígenos: ribonucleoproteínas Ro/La.



- Incremento del factor activador de células B (BAFF), también conocido como estimulador de linfocitos B (Blas),
- Inhibición del proceso secretorio, producido por:
 - Liberación de acetilcolina por citocinas, interleucina 1, factor de necrosis tumoral.
 - Metabolismo aumentado de la acetilcolina
 - Bloqueo de receptores muscarínicos M3.
 - Alteración de la producción de óxido nítrico.
 - Alteración de la producción de acuaporinas.^{9, 11, 12.}



Selmi y cols.2012 Fig.1. Patogénesis del SS, desencadenantes ambientales que contribuyen a la expresión de autoantígenos anti (SSA y SSB). Expresión de citocinas, HLA de clase II y moléculas de adhesión.

Para profundizar en el conocimiento de la etiología algunas investigaciones han sido enfocadas al estudio de algunos virus que pudieran estar asociados al SS, entre ellos el virus de Epstein-Barr (VEB), virus herpes humano tipo 6 (VHH-6), virus de la hepatitis C, retrovirus HTLV-I, VIH, y partículas virales intracisternales de tipo A.^{13.}



Sin embargo las evidencias epidemiológicas a favor de un agente transmisible no se han logrado consolidar, y los resultados en los diferentes estudios de laboratorio son discordantes.^{13, 14.}

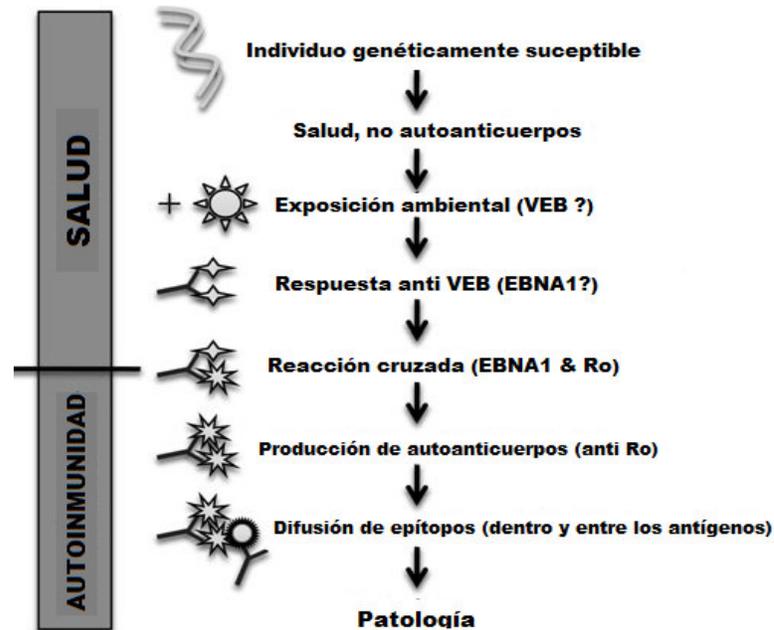
El VEB ha logrado especial interés dado su potencial para infectar las glándulas salivales y lagrimales durante la primoinfección y de reactivarse tras una latencia prolongada así como también por su facilidad para inducir una respuesta inmune intensa por células T (más del 5% del repertorio de células T normales puede ir dirigidas contra determinantes codificadas por el VEB) Figura 2.

No obstante, este virus también es encontrado en individuos sanos, lo que debilita la teoría de que sea una causa primaria en el desarrollo de la enfermedad, en todo caso se cree que podría estar involucrado de forma secundaria.^{15.}

De un modo similar, se han hallado cantidades elevadas de VHH-6, que persisten en la orofaringe, en pacientes con linfoma y otros procesos linfoproliferativos, incluido el SS.

Así mismo, en los últimos años se ha descrito la aparición de características similares al síndrome en cuestión en pacientes portadores del virus de la hepatitis C y en diversos trabajos se ha puesto de manifiesto que la infección crónica por este agente puede inducir alteraciones en las glándulas salivales indistinguibles de las que se producen en el SS. Dicho virus puede disminuir la función glandular por mecanismos no relacionados con su destrucción inmune.^{13.}

Por último, hay evidencias circunstanciales que implican a los retrovirus en la etiopatogenia, pero son contradictorias y no se han confirmado de manera independiente.^{16.}



Fox R, Fox C. 2012 Fig.1. Modelo potencial para el desarrollo de la autoinmunidad a través de mimetismo molecular de EBV EBNA-1 (antígeno nuclear EB) y Ro.

Si bien la mayor prevalencia del SS entre mujeres hace pensar que algún factor hormonal desempeña un papel patogénico, esta enfermedad no parece mejorar en la menopausia y la terapia hormonal sustitutiva no produce exacerbaciones.^{17.}

Ello indica que el predominio en la mujer no se explica únicamente por las concentraciones de estrógenos, a pesar de su acción inmunoestimulante.^{18,}
^{19.}

Desde el punto de vista genético es considerado una enfermedad compleja, la predisposición genética de la enfermedad está basada en la presencia de varias personas con SS en una misma familia o de miembros de la misma familia afectados de otras enfermedades autoinmunes y que desarrollan el síndrome de manera secundaria.^{20.}



La susceptibilidad al SS primario está relacionada con el antígeno principal de histocompatibilidad específicamente el subtipo HLA-DR3 y DQ2, mientras que en el SS secundario se ha encontrado una fuerte asociación con el subtipo DR427.^{20, 21.}

Un reciente meta-análisis mostró que los alelos DQA1*05: 01, DQB1*02: 01 y DRB1*03: 01 son los principales factores de riesgo para SS.^{22.}

FACTOR AUTOINMUNE

- Respuesta Celular

Los pasos iniciales en el desarrollo de la enfermedad involucran al epitelio vascular del parénquima, células acinares, elementos mesenquimales, que incluyen a las células dendríticas.^{8.}

Se cree también que la alteración en la actividad de las metaloproteinasas del estroma juega un papel importante en las fases tempranas de la patogénesis, así como también la apoptosis de las células acinares a través de la interacción del ligando FAS-FAS, la formación de granzima A, elaboración de perforinas, la participación de los receptores Toll y la producción de interferón.^{4.}

La perturbación de las células acinares también puede estar relacionada por la disfunción de la membrana debido a la alteración del transporte de acuaporinas y por ende la alteración permanente de los canales de agua.^{23, 24.}

- Respuesta Humoral

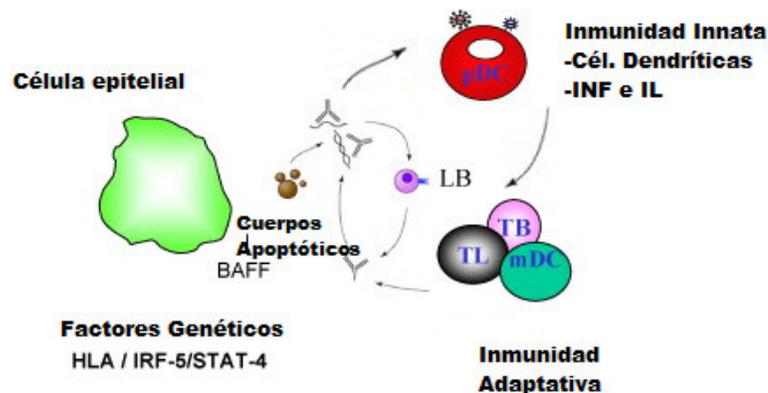
El fenómeno de autoinmunidad observado en el SS es la infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y la hiperreactividad de los linfocitos B. Mediante



estudios funcionales y fenotípicos se ha demostrado que la célula predominante en el infiltrado que afecta a las glándulas exocrinas es el linfocito T.

En las glándulas salivales de pacientes con SS, al parecer existe un exceso de moléculas de adhesión intercelular y de selectina-E hecho que permite la entrada de células autoinmunes en la glándula, las cuales son secretoras de citocinas. Figura 3. ^{25, 26.}

Algunos autores indican que el IFN- γ , es una citocina relevante en la patogenia del SS. Posiblemente se une a receptores de las células epiteliales e induce un aumento de la expresión de antígenos de clase II del sistema HLA. ^{27.}



Gotenberg J. 2009 Fig.3. Fisiopatología del síndrome de Sjögren primario. MDC: célula dendrítica mieloides; pDC: células dendríticas plasmacitoides; BL: linfocitos B; TL: los linfocitos T; IFN: interferón; IL: interleucina; BAFF: células B Factor de Activación de la familia de TNF; IRF: interferón factor regulador; STAT: transductor de señales y activador de la transcripción; HLA: Antígeno leucocitario humano.

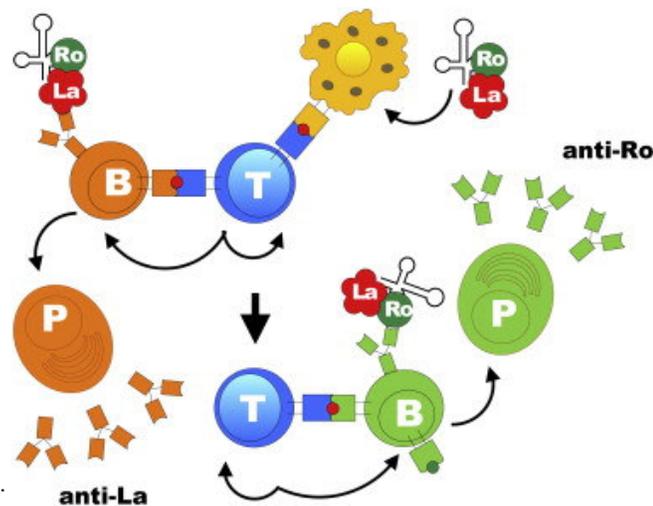
La activación de los linfocitos B es una característica típica de la enfermedad, forman entre el 10 y el 20% del infiltrado inflamatorio glandular, y durante



años se ha intentado explicar su hiperreactividad como consecuencia de una alteración en la regulación que ejercen los linfocitos T sobre ellos.

Sin embargo, no se han comprobado alteraciones importantes en los subtipos de linfocitos y hoy se piensa que dicha activación está dirigida por determinados antígenos.^{11, 28.}

Los anticuerpos anti- SS-B/La y anti- SS-A/Ro participan en el desarrollo de las lesiones, a través de inmunocomplejos depositados o formados in situ en el tejido lesionado.^{29.}



Tzioufas et al. 2010 Fig.4. Células presentadoras de antígeno (macrófagos o células dendríticas) captación de complejos Ro y presentación de péptidos, células T activadas que ayudan a células B autorreactivas con especificidad anti-La.

Su presencia, se relaciona a formas graves de la enfermedad, manifestaciones clínicas tempranas, hipertrofia glandular, mayor intensidad de la infiltración linfocítica y ciertas manifestaciones extraglandulares como son linfadenopatía, púrpura y vasculitis.^{30, 31.}



El factor neuroendócrino sin duda es fundamental debido a la inervación de las glándulas afectadas, el sistema parasimpático está implicado en la secreción acuosa y el simpático en la mucosa.

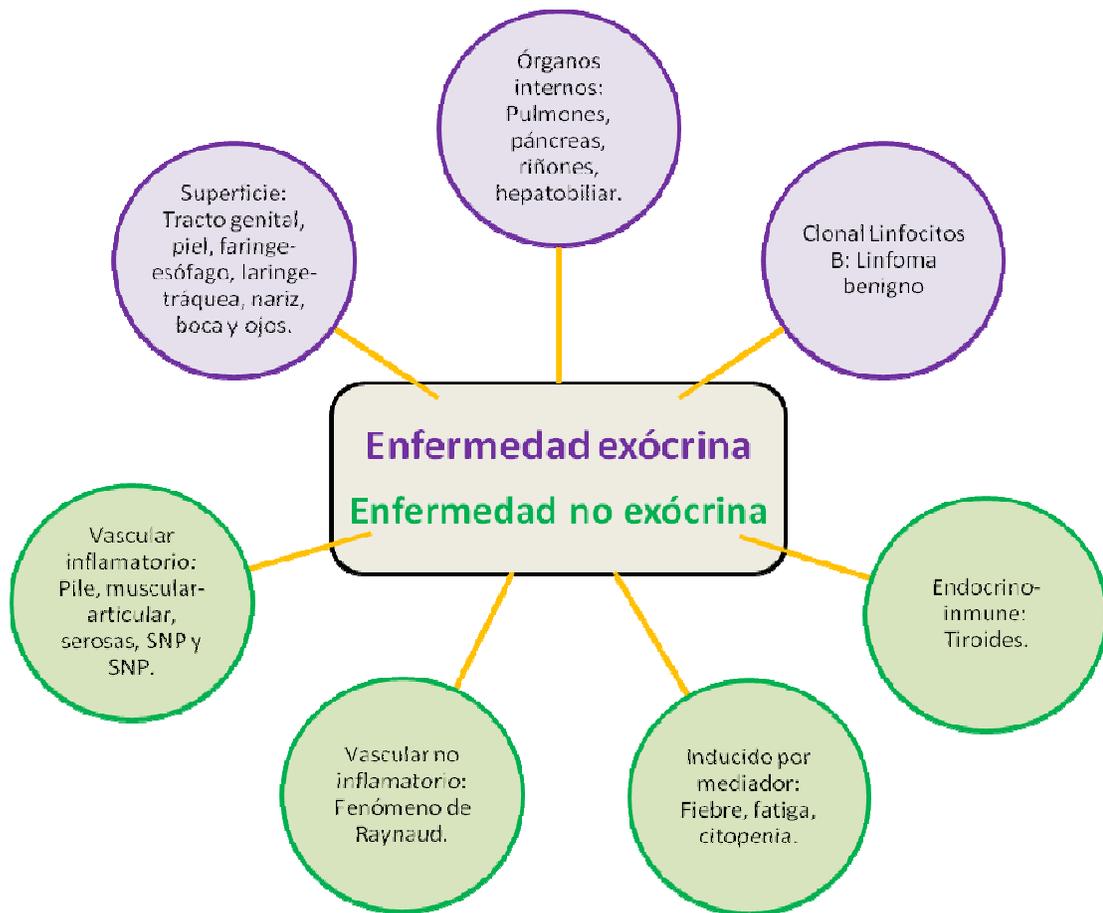
La liberación de neuropéptidos por los nervios simpáticos, parasimpáticos y sensitivos influye en las concentraciones locales de factores de crecimiento como son el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de los fibroblastos y la prolactina.^{32.}

En biopsias de glándula salivales menores de pacientes con el síndrome, se ha observado una importante disminución de fibras nerviosas productoras de péptido intestinal vasoactivo, lo que indica que un descenso del estímulo neurogénico puede contribuir a la disfunción glandular.^{33.}

La producción de citocinas inflamatorias en las glándulas salivales con sialoadenitis puede ser uno de los mecanismos causantes de la disminución de la secreción glandular por interferir en la inervación neurovascular de la glándula.^{32, 33, 34.}

VII. CARÁCTERÍSTICAS CLÍNICAS

El SS presenta diferentes manifestaciones (Figura 5), el sello distintivo es la reducción de la función de las glándulas exócrinas, sin embargo existen también otros trastornos sistémicos que no deben pasar desapercibidos.



Anaya C. et al. 2001 Fig.5. Clasificación de las manifestaciones clínicas del SS primario.

a. Manifestaciones sistémicas

En el 30% de los casos son evidentes manifestaciones músculo esqueléticas, neurológicas, cutáneas, renales y gastrointestinales.

Las manifestaciones articulares más frecuentes son las artralgias, con o sin evidencia de artritis y las articulaciones afectadas con más frecuencia son las metacarpofalángicas y las interfalángicas proximales, con frecuencia el paciente con SS presenta dolores generalizados y fibromialgia asociada.^{36, 37, 38, 39.}



El daño neurológico, puede involucrar nervios craneales y espinales, son frecuentes las alteraciones cognitivas, trastornos psiquiátricos y migraña.⁴⁰

Los pacientes experimentan además trastornos del ánimo como la depresión, ansiedad, insomnio y astenia.^{17, 34, 41.}

Además de la piel seca, las manifestaciones cutáneas incluyen pérdida de cabello, erupciones maculopapulares, fenómeno de Raynaud, algunas condiciones inflamatorias inmunes como vasculitis,¹⁷ que ocurre aproximadamente en el 10% de los pacientes y se asocia a otras manifestaciones sistémicas y a la presencia de autoanticuerpos anti Ro/SS-A.^{34, 41.}

Los pacientes también presentan alteraciones en el tracto gastrointestinal, que van desde disfagia, gastritis atrófica, reflujo gastroesofágico, úlcera duodenal, desórdenes de malabsorción, colitis isquémica, síndrome de colon irritable, entre otros.^{34.}

El SS puede estar asociado a cirrosis biliar primaria, enfermedad celiaca y pancreatitis autoinmune.^{10.}

Entre los trastornos hematológicos hallados se encuentran: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica y perniciosa, crioglobulinemia.^{30.}

Es importante mencionar que el riesgo de desarrollar linfoma es de 16 a 44 veces mayor en pacientes con SS que en la población normal.

Algunos factores de riesgo que se deben tomar en cuenta son la presencia de vasculitis cutánea, neuropatía periférica, crioglobulinemia tipo II,



hipertrofia parotídea (adenopatía), autoanticuerpos anti Ro/La, bajos niveles de C4, gammapatía monoclonal, anemia y linfopenia.^{4, 30.}

b. Manifestaciones oculares y bucales

La afección ocular es de las expresiones más frecuentes en la cual se tiene una disminución considerable del flujo lagrimal, alteración de la composición de la lágrima y ruptura de la capa lagrimal.

Dichos síntomas pueden exacerbarse por diversos factores ambientales como son los bajos niveles de humedad que prevalecen en ambientes con clima seco, por el uso del aire acondicionado y por la exposición al humo del tabaco entre otros.^{35, 36.}

Las manifestaciones bucales sin duda no pueden pasar desapercibidas y es fundamental que el odontólogo de primer contacto las conozca.

El síntoma característico que el paciente refiere es la sensación de sequedad bucal dificultándosele la masticación, deglución y fonación.^{4, 42.}

Las glándulas salivales producen normalmente de 1 a 1.5 litros de saliva diariamente. La saliva contiene lisozimas, lactoferrinas, lactoperoxidasas, e histadina rica en polipéptidos, que inhiben el crecimiento bacteriano y fúngico.^{35.}

Además se piensa que las glucoproteínas salivales juegan un rol importante en la inhibición de la unión microbiana al epitelio oral.^{43.}

Por lo tanto la disminución del flujo salival por atrofia de las glándulas salivales aumenta el riesgo de sufrir infecciones orales oportunistas como



candidiasis oral, existiendo también una mayor predisposición de caries sobre todo cervicales y enfermedad periodontal.^{43, 44.}

La hipertrofia de las glándulas salivales ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes, algo que debemos mencionar es que en pacientes con SS el riesgo de desarrollar linfoma es de 16 a 44 veces mayor que en la población normal.^{4, 38, 42, 45.}

En pacientes con hiposalivación severa se vuelve de gran importancia conocer la etiología y dentro de los diagnósticos diferenciales es indispensable considerar a los trastornos sistémicos autoinmunes, ya que muchas veces las primeras manifestaciones clínicas de estas enfermedades se hacen presentes en boca.^{46. 47.}

Debido a que la saliva es protector del esmalte por la gran saturación de calcio e iones fosfato presentes en ella, la hiposalivación afecta su protección.^{48.}



Fox R. Fox C. 2012 Fig. 6. Diversas restauraciones que ponen en evidencia lesiones cariosas extensas, sobre todo encaras cervicales.



El impacto del SS en la enfermedad periodontal no ha sido establecido, algunos estudios sugieren que altera la respuesta inflamatoria en el periodonto, aunque estos pueden ser claramente confundidos con los efectos producidos por el tabaquismo, la ingesta de medicamentos como los anticonvulsivantes y la presencia de otras enfermedades sistémicas como la diabetes.⁴⁹

La encía y mucosas de la cavidad oral al no estar protegidas por mucinas salivares conlleva a una menor lubricación de los tejidos, esto es causa de signos como inflamación de la mucosa oral, desprendimiento mucoso, mucosa eritematosa y úlceras traumáticas.

Los pacientes pueden mostrar además depilación lingual e inflamación gingival. Los pacientes con dentaduras tienen dificultad de retención y se sienten incómodos con ellas.⁵⁰



Cawson R, Binnie W. 2ª ed. Fig. 7. Lengua cerebriforme por reducción de flujo salival.



VIII. DIAGNÓSTICO

El desconocimiento, la falta de información actual, y la presentación variable de esta enfermedad es la causa de que el diagnóstico generalmente sea tardío (8 a 10 años).¹².

Debido a la controversia que causa el diagnóstico del SS se han realizado varias clasificaciones entre ellas: Copenhague, japonesa, griega, el Fox-Californiano (CF) y el de la comunidad europea (CE).

Los criterios europeo-americanos propuestos por Vitali y cols en 2002 actualmente son los más usados, los cuales se basan en criterios subjetivos reportados por el paciente, y en objetivos, dentro de los cuales destaca la identificación de autoanticuerpos anti SS-A y anti SS-B y la biopsia de glándulas salivares menores.^{43, 52}.

CRITERIOS DEL CONSENSO AMERICANO EUROPEO (2002)
CRITERIOS SUBJETIVOS
<p>1. Síntomas oculares: Una respuesta afirmativa a una de las 3 preguntas.</p> <ul style="list-style-type: none">a. ¿ Ha tenido molestias diarias y persistentes de sensación de ojos secos por más de tres mesesb. ¿Ha tenido sensación recurrente de arenilla o piedritas en los ojos?c. ¿Usa sustitutos de lágrimas 3 o más veces al día?
<p>2. Síntomas orales: Una respuesta afirmativa a una de las 3 preguntas</p> <ul style="list-style-type: none">a. ¿Ha tenido sensación diaria de boca seca por más de 3 meses?b. ¿Ha tenido inflamación recurrente o persistente de las glándulas salivales ?b. ¿Necesita tomar líquidos para ayudar a deglutir alimentos secos?



CRITERIOS OBJETIVOS
3. Signos oculares: Un resultado positivo de estas dos pruebas a) Prueba de Schirmer positiva menor a 5 mm en un tiempo de 5 min. b) Tinción Rosa de Bengala
4. Biopsia de glándulas salivales menores Sialoadenitis linfocítica, acumulo mayor a 50 linfocitos por 4 mm ² de tejido glandular.
5. Alteración objetiva de la función de glándulas salivales. (uno de las siguientes pruebas. 1. Sialometría.- Menor a 1.5 ml en 15 min. 2. Sialografía parotídea.- Presencia de sialectasias difusas 3. Gammagrafía parotídea. Concentración reducida y/o excreción retardada del trazador .
6. Presencia de autoanticuerpos Encontrados en suero (Anti Ro/SS-A , La/SS-B)

52, 53.

Se requiere la presencia de 4 de los 6 criterios para diagnosticar a un paciente con SS.

a. Criterios subjetivos.

El paciente con SS refiere principalmente, como lo mencionamos anteriormente, xeroftalmia y xerostomía. Ante la sospecha de la existencia de esta enfermedad los síntomas de sequedad oral que se deben evaluar son: dificultad para comer, para hablar, halitosis, alteración del sabor de los alimentos, sensación de ardor bucal.

Mientras que la sintomatología a evaluar respecto a la afectación ocular es: sensación de arenilla o de cuerpo extraño, uso frecuente de sustitutos de



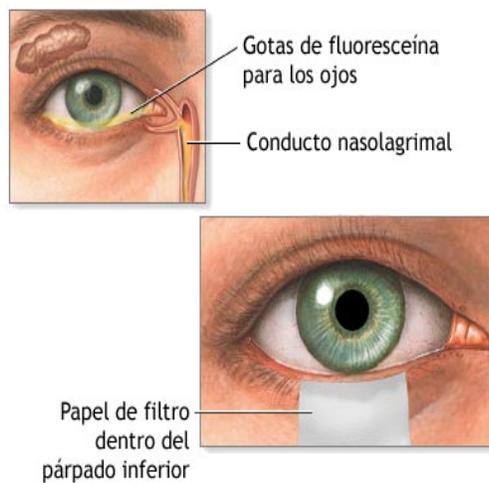
lágrimas, fatiga visual, constantes parpadeos, hipersensibilidad a la luz o evidencia de infecciones recurrentes.^{54.}

b. Criterios objetivos.

Los signos oculares se evalúan comúnmente con la prueba de Schirmer o con la de Rosa de Bengala.

Prueba de Schirmer

La prueba de Schirmer implica la colocación de una tira de papel de filtro estéril debajo del párpado inferior durante cinco minutos. Si el área humedecida es inferior a 5mm la prueba es positiva.^{55.}



Clínicadam. Fig. 8. Prueba de Schirmer.^{56.}



Prueba Rosa de Bengala

La prueba con rosa de bengala se realiza generalmente por un oftalmólogo; se coloca colorante Rosa de bengala al 1% y se evalúa cuantitativamente la integridad de la superficie ocular observando la tinción de la conjuntiva.

El colorante rosa de bengala tiñe las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva desvitalizadas. La prueba identificará queratoconjuntivitis seca cuando estén presentes síntomas oculares mínimos.^{55, 56.}



Ramos C. 2003 Fig.9. Tinción con Rosa de Bengala

Sialometría

La hiposalivación bucal puede ser evaluada mediante la sialometría procedimiento sencillo de realizar, es una de las pruebas importantes para determinar la cantidad de flujo salival.

Dicho procedimiento es realizado por medio de una tira de papel absorbente milimetrada filtro Whatman del número 41 de 1cm de ancho por 17 cm de largo que se envuelve en una bolsa plástica que solo permite la salida de un centímetro de papel en un extremo y es introducida directamente en la zona sublingual, debiendo estar el paciente sentado en posición de cochero y los ojos cerrados durante 5 minutos, después de los cuales se retira y se registra



la extensión de la humedad. Se considera como flujo salival bajo los valores menores de 0.25 ml/min.⁵⁸

Sialografía

Otras pruebas incluyen la sialografía, que visualiza las glándulas salivales y los conductos a través de una inyección con medio de contraste en el conducto de Stenon; sin embargo es un método invasivo, no siempre disponible y las complicaciones van desde dolor, perforación ductal hasta formación de fístula e infección glandular.⁵⁹



Obinata y cols 2010. Fig. 10. Sialograma en dónde se visualizan las glándulas salivales y los conductos con medio de contraste.

Gammagrafía

La gammagrafía evalúa la función de la glándula salival mediante la medición de la absorción secuencial y la excreción de tecnecio 99m. Su principal



ventaja respecto a otros métodos, es que proporciona información tanto de la función glandular como del parénquima.^{60, 61.}



Betancourt P, et al. 2011 Fig.11. Gammagrafía con las áreas de interés sobre glándulas parótidas y submaxilares.

Ultrasonido

El ultrasonido de glándula salival es un método útil para visualizar los cambios estructurales de la glándula salival en pacientes con sospecha de SS primario. Puede ser una buena opción como herramienta de imagen de primera línea en el diagnóstico de la enfermedad.^{62.}

Resonancia Magnética

En el SS, una resonancia magnética (RM) muestra, fundamentalmente, la existencia de una sialomegalia difusa, así mismo muestra la visualización de cambios en las imágenes glandulares salivales que podría corresponder con el desarrollo de linfomas.^{63.}



La RM (sialografía) constituye una nueva técnica que permite el estudio del sistema salival ductal de las glándulas salivales mayores en los pacientes con SS sin necesidad de administrar contraste sialográfico, mostrando las alteraciones ductales y acinares progresivas con la evolución del proceso y que están correlacionadas con los resultados de la biopsia labial.

Además, se ha demostrado una correlación entre las imágenes por RM y las alteraciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con SS.^{63, 64.}



Expósito J. P. y cols. 2004 Fig. 12. Imagen por Resonancia Magnética de Síndrome de Sjögren. Secuencia ponderada T1 plano axial.

Biopsia de glándulas salivales

El estudio histopatológico es indispensable en el SS, ya que forma parte como ya se mencionó de los criterios objetivos que el clínico debe reunir para llegar al diagnóstico.^{4, 65.}

A manera de ilustración mencionamos las generalidades de la técnica la cual comienza con la eversión del labio inferior, se realiza una incisión pequeña



(1-2 cm) entre línea media y comisura hasta lograr la exposición de los lóbulos de las glándulas, de las cuales se extraen 4 o 5. La herida es pequeña por lo que en algunos casos se colocan algunos puntos de sutura y en otros dependiendo del criterio del cirujano se deja cicatrizar por segunda intención. ^{66.}



Blanco C A. et al. Fig. 13. Biopsia de glándulas salivales menores labiales. ^{67.}

- *Características histopatológicas*

El hallazgo microscópico básico en SS es el infiltrado linfocítico en las glándulas salivales, con la destrucción del parénquima glandular, el examen microscópico muestra la progresión de la lesión linfoepitelial así como islas epimioepiteliales. ^{4, 68.}

Las glándulas examinadas histológicamente, muestran la presencia de agregados focales inflamatorios crónicos, el hallazgo de más de un foco de 50 o más células en un área de 4mm² de tejido glandular entre acinos



normales es considerado punto clave para el diagnóstico de SS, un mayor número de focos (más de 10) lo respaldaría.^{69, 70.}

En contraste, la inflamación dispersa con una dilatación ductal y fibrosis (sialoadenitis crónica esclerosante) serian factores a considerar para descartarlo.

A pesar de que la biopsia de glándulas salivales labiales se utiliza ampliamente para el diagnóstico de SS no es el único criterio a considerar ya que algunos pacientes diagnosticados con SS no muestran inflamación significativa en glándulas labiales; e inversamente, la examinación de glándulas labiales en pacientes sanos puede revelar a veces infiltrado linfocítico focal aunque sin la destrucción del parénquima.^{70.}

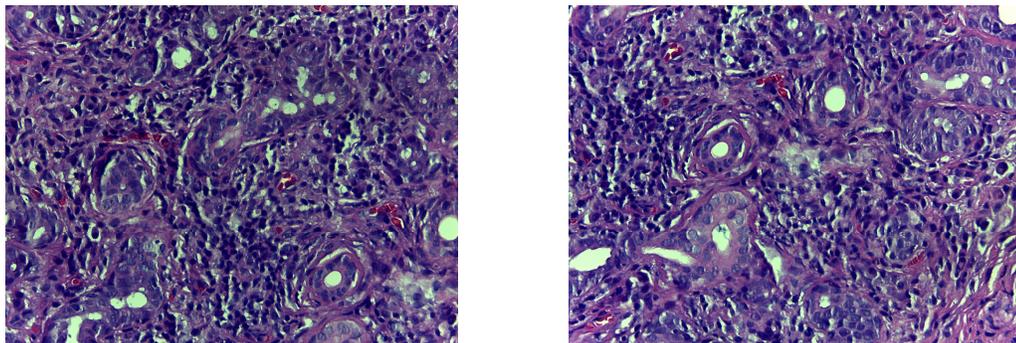


Figura 14. (400x). Sustitución del parénquima glandular por infiltrado linfocitario.

Algunos autores han propuesto sin éxito la biopsia incisional de glándula parótida a través del abordaje posterior auricular, esperando que esta técnica fuera más específica en la demostración de cambios inflamatorios, y de esa manera apoyar el diagnóstico.^{70.}



Sin embargo, otros consideran que no aportaría ningún beneficio en comparación a la biopsia de glándulas labiales ni tampoco estaría plenamente justificado.^{65, 70.}

Serología

Los estudios serológicos que orientan el diagnóstico y el manejo integral de los pacientes con SS son: ANA, anticuerpos anti-Ro/La, factor reumatoide, complemento fracciones C3 y C4, crioglobulinas y cuantificación de inmunoglobulinas.^{30.}

Los anticuerpos antinucleares ANA son encontrados en algunas enfermedades reumáticas, como en SS entre un 59 a 85% de los casos. Cuando su interpretación es correcta brindan información diagnóstica y pronóstica importante.

Respecto a los autoanticuerpos antiRo/SS-A y antiLa/SS-B que identifican proteínas unidas a pequeños ARN nucleares, se observan en promedio un 52% y 34% respectivamente, en pacientes con SS, sin embargo no son exclusivos de esta enfermedades ya que se han encontrado en otras como LES, esclerodermia, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo y AR.^{71.}

El factor reumatoide (FR) es un anticuerpo de tipo IgM dirigido contra la fracción Fc de la IgG, se encuentran entre un 36 a 74% en pacientes que padecen SS lo que nos sugiere una asociación entre artritis reumatoide y dicho síndrome.^{72.}

La presencia de crioglobulinas, por su parte, sólo se observa en un aproximadamente entre 9 y 15% de los pacientes, mientras que las



porciones de complemento C3 y C4 se pueden encontrar también disminuidas.^{71, 72.}

Como podemos percatarnos algunos estudios objetivos son más sencillos y otros más complejos que no siempre están a disposición del paciente.

IX. TRATAMIENTO

En los pacientes con SS la calidad de vida se ve afectada, en el caso del secundario el pronóstico está condicionado por las enfermedades autoinmunes asociadas y por el riesgo de aparición de procesos linfoproliferativos. Aunque en general el síndrome sigue un curso relativamente estable la evolución clínica no es predecible.

El tratamiento está enfocado a aliviar signos y síntomas, además de que el curso de la enfermedad se modifica de modo que las consecuencias se minimizan.

Anteriormente las opciones terapéuticas eran escasas. Actualmente los fármacos pueden ofrecer a los pacientes, distintas alternativas de tratamiento

La administración de gotas para lubricación ocular sin conservantes, pomadas y geles, proporcionan alivio de los síntomas oculares y previenen las complicaciones corneales.

Se utilizan aquellas de soluciones hipotónicas o isotónicas (para contrarrestar la hiperosmolaridad proinflamatoria de la película lagrimal en el ojo seco), que en su composición contengan hialuronato de sodio. Las gotas de suero autólogo que contienen además factores de crecimiento, vitamina A e interleucinas, ayudan a estabilizar la superficie ocular.^{73, 74.}



Respecto a la sintomatología bucal la higiene es primordial. Se recomienda no fumar ni beber alcohol, utilizar protectores labiales, sorbos de agua frecuentes con gotas de limón y el uso de goma de mascar sin azúcar pueden ayudar a estimular la secreción salival.^{75.}

Son importantes las revisiones por el odontólogo cada 6 meses. Su labor está encaminada a elaborar estrategias muy específicas para estos pacientes previniendo lesiones cariosas, enfermedad periodontal asociada a una técnica deficiente de cepillado, y en general a disminuir los síntomas.

Entre estas estrategias se proponen las terapias con flúor, el control de higiene bucal reforzando las técnicas de cepillado y por ende el control microbiano, cambiar hábitos alimenticios evitando la ingesta de azúcares o carbohidratos, diagnóstico oportuno de infecciones micóticas, sustitutos de la función salival por medios artificiales o de estimulación, y sobre todo reducir los síntomas que se presenten a nivel bucal.^{76.}

Tratamiento farmacológico

- Sialogogos

La introducción de fármacos con actividad estimuladora de las glándulas de secreción exocrina, como la pilocarpina y la cevimelina, ha supuesto sin duda una absoluta revolución en el tratamiento de la sequedad.

- Clorhidrato de pilocarpina

El clorhidrato de pilocarpina es un alcaloide natural con función parasimpaticomimética que actúa sobre receptores muscarínicos M3 y M2 de las glándulas exócrinas.^{77.}

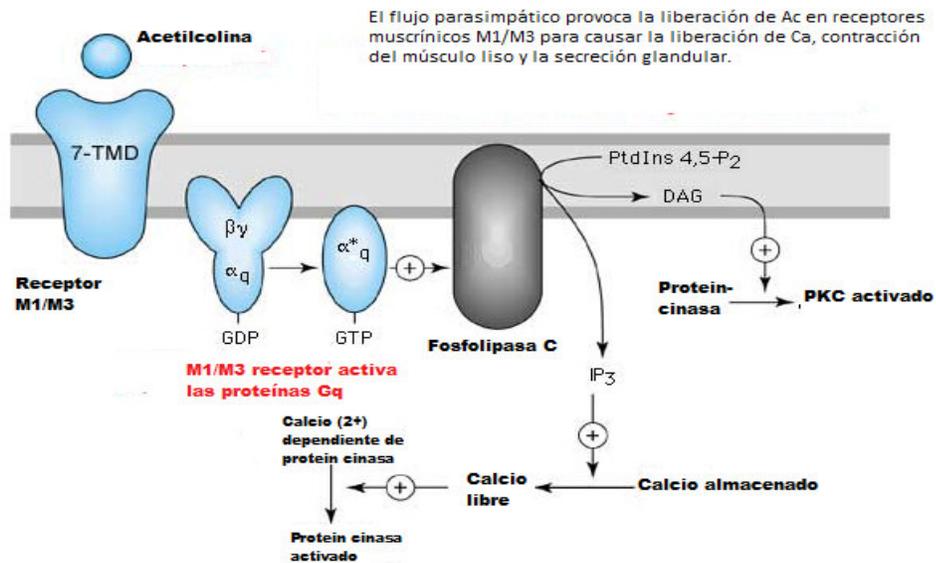


La respuesta a la pilocarpina es individual y variable, se recomienda sin embargo, una dosis de 5 a 10mg una hora antes de comer. Su efecto inicia a los 30 min tras su administración oral, con un pico máximo al cabo de 1 hora y una duración entre 3 y 5 h.

Los efectos secundarios están relacionados con su acción colinérgica y pueden aparecer en un 30-40% de los pacientes, habitualmente durante la primera hora tras su administración. Los más frecuentes son cefalea, náuseas y molestias gastrointestinales, poliuria y mareo.^{78.}

- Cevimelina

La cevimelina es otro agonista muscarínico M3. Se utiliza en dosis de 30 mg cada 8 horas vía oral. Su administración es segura, efectiva y bien tolerada en el manejo sistémico de xerostomía. No está comercializado en México, por lo que la alternativa sigue siendo el clorhidrato de pilocarpina.^{77.}



Página web. Fig. 15. Receptores muscarínicos. Pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G. Se caracteriza por estimularse lentamente y porque al ser activados pueden provocar respuestas de tipo excitatorio o inhibitorio.



Otros

- Cloruro de betanecol

Es un fármaco colinérgico comúnmente utilizado. La justificación del uso de betanecol como sialogogo es que estimula el sistema nervioso parasimpático, lo que induce la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, provocando la producción de saliva.

Sin embargo, aun no es clara su efectividad.^{76, 79.}

- Anetoltritiona

Es un conocido fármaco estimulante de la bilis. Parece tener un efecto colinérgico y puede actuar directamente sobre las células secretoras de la saliva.

La dosis habitual es de 25 mg 3 veces al día, su principal efecto secundario es el malestar gastrointestinal con flatulencia. Se deben realizar más estudios para determinar su eficacia en el tratamiento de SS.^{76, 80.}

- Bromhexina

Es un agente mucolítico utilizado habitualmente para tratar bronquitis crónica y pulmonar obstructiva enfermedad y actúa aumentando la cantidad de secreciones. Se han realizado estudios acerca de su utilización en SS, sin que hasta el momento exista alguno que sea concluyente.^{80.}

- Hidroxicloroquinona

Los antimaláricos como la hidroxicloroquinona, por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, son utilizados regularmente con excelente tolerancia a dosis no mayores de 6mg/k al día de hidroxicloroquinona. No son eficaces en el manejo de síntomas secos.^{80, 81.}



- Glucocorticoides

Actualmente el uso de glucocorticoides (1mg/kg/día) u otros inmunosupresores (como la ciclofosfamida) solo están indicados en los casos graves de afección sistémica como vasculitis o afección neurológica, miopatías inflamatorias y en las fases iniciales de afección renal o pulmonar.^{82.}

- Interferón alfa

El mecanismo exacto de interferón- α no se ha logrado comprender. Se sabe que las alteraciones en las citocinas salivales que se observan en SS pueden contribuir a la destrucción progresiva de tejido de la glándula salival y el interferón puede funcionar como un modificador de la respuesta biológica y mejorar la función salival.^{83.}

Antiinflamatorios

La medicación con antiinflamatorios se ha propuesto para tratar la inflamación asociada a la enfermedad. Sin embargo se ha demostrado que su uso no tiene impacto en el alivio de la sintomatología en pacientes que padecen la enfermedad.^{80.}

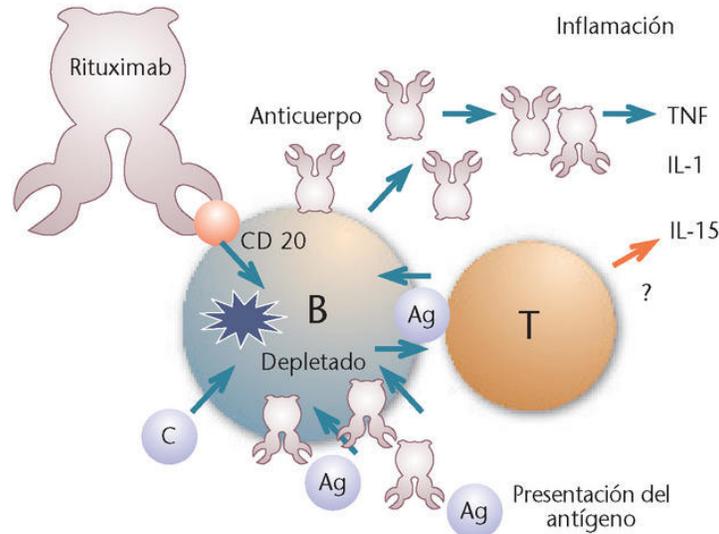
Metotrexate

Al igual que los antiinflamatorios su uso no está recomendado debido a que no se ha demostrado que los pacientes mejoren la sintomatología específicamente en cuanto a resequead mucosa se refiere.^{80.}



Tratamiento biológico

Las terapias biológicas han creado gran expectativa en el manejo del SS. Entre ellas se encuentra el rituximab (Mabthera), que es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 marcador específico de células B.^{84, 85.}



Sany J. 2004. Fig.16. Rituximab es el anticuerpo monoclonal anti-CD20 de los linfocitos B.

Es el tratamiento de elección en pacientes con SS y linfoma B asociado, se ha propuesto que sus indicaciones sean para resequead severo, disfunción de glándulas salivales, artritis severa, neuropatía periférica, glomerulonefritis, vasculitis, crioglobulinemia, escleritis resistente, citopenias resistentes y linfoma de células B.^{77, 83.}

Uso de sustitutos salivales

Las soluciones artificiales que contienen mucina son las más aceptadas por los pacientes, ya que su viscosidad se asemeja más a la saliva natural, no



poseen sabor y por su capacidad lubricante proporcionan alivio a los tejidos blandos irritados.

Existen otras soluciones como las que contienen carboximetilcelulosa, o aquellas preparadas con sales como el potasio, cloro, sodio, magnesio, calcio, fósforo y flúor.

Los estudios realizados con estas soluciones presentan resultados variables. Algunos pacientes sienten alivio con el uso de estas soluciones, pero otros las rechazan y encuentran más satisfactorio el uso del agua u otros fluidos.

86.



X. CONCLUSIONES

El Síndrome de Sjögren se describió hace más de 70 años y sigue acaparando la atención de varios investigadores que intentan entender esta enfermedad, que aunque se dice que la prevalencia es baja, no son pocos los pacientes que acuden a la consulta por este motivo, el SS tiene un amplio espectro de signos y síntomas que lo traducen en una enfermedad compleja.

Los escasos datos que existen acerca de este padecimiento en la población mexicana nos hacen difícil predecir la evolución clínica, la cantidad de casos que realmente son diagnosticados y tratados en nuestro país.

Como hemos podido percatarnos la complejidad del SS responde a la cantidad de factores que pudieran estar involucrados en el desarrollo de éste. Es por eso actualmente existen diversas investigaciones enfocadas a buscar ese factor desencadenante y de esta manera tratarlo de forma oportuna.

Son de suma importancia los avances y conocimientos encontrados en la literatura gracias a ello es posible el estudio integral de los pacientes con la enfermedad, su importancia es tal que se han podido integrar o relacionar algunos elementos que contribuyen directa o indirectamente a la evolución y al seguimiento de la enfermedad.

El SS es más frecuente en mujeres, lo que hace pensar que esta relacionado con las propiedades inmunorregulatorias hormonal, sin embargo esta teoría no es del todo clara. Muchas pacientes estando en periodo menopáusico, no alertan sus síntomas a su médico, creyendo que son triviales o parte inevitable del envejecimiento. Adicionalmente muchos



médicos no atienden estas quejas, determinando un retraso en el diagnóstico e iniciación del tratamiento.

Podemos afirmar que el SS se presenta en individuos en los que existe una predisposición genéticamente determinada y en la cual posiblemente las infecciones virales sean capaces de actuar como estímulo antigénico persistente.

Algunos estudios han determinado en sus resultados que los genes asociados y los del complejo mayor de histocompatibilidad, son determinantes en la regulación de la inmunidad y en la patogénesis de la autoinmunidad.

También se ha sugerido que los factores genéticos estén actuando de forma poligénica y que limitan o modifican el grado y tipo de respuesta de los antígenos propios o extrínsecos o bien ambos.

Uno de los puntos clave es el mayor riesgo que tienen estos pacientes a desarrollar linfomas. Es por ello que el clínico debe estar atento a signos que sigieran la posible linfoproliferación, entre estos destaca: el crecimiento de las glándulas salivales, linfadenopatía, esplenomegalia e infiltrados pulmonares.

De igual manera es recomendable el monitoreo por medio de estudios de laboratorio. Se han asociado con el desarrollo de linfoma la aparición de proteínas monoclonales, leucopenia, anemia, y la negativización de un autoanticuerpo previamente presente (ej.: ANA, anti-Ro, anti-La).

Por otra parte, cada vez se identifican mejor las alteraciones de la función inmunorreguladora involucradas directamente en la patogénesis y la expresión de la enfermedad como tal.



Las manifestaciones clínicas al igual que los posibles factores etiológicos son diversas, e impactan la calidad de vida de los pacientes. La forma primaria que sólo afecta mucosas es frecuente y es importante identificarla de la forma secundaria en la que el SS se asocia a otras enfermedades autoinmunes dentro de las más comunes la artritis reumatoide

El tratamiento de las enfermedades asociadas al SS debe ser dirigido por el especialista y resulta fundamental el manejo multidisciplinario, es decir, el contacto cercano entre el odontólogo, especialistas de las distintas áreas y el paciente.

Los avances actuales en medios diagnósticos y terapéuticos para el SS hacen posible su control desde fases muy tempranas, teniendo un pronóstico mucho más favorable que el que se planteaba años atrás.

Es importante destacar que los criterios del consenso Americano-Europeo propuestos en el año 2002, han permitido estandarizar un poco las herramientas diagnósticas utilizadas en los últimos años, y establecer rutas clínicas adecuadas para los pacientes.

Si bien es cierto, que esto es un gran avance no deja de preocuparnos el hecho de que esto sea desconocido para muchos clínicos, o se omitan ciertas herramientas que podrían desencadenar en un mal diagnóstico o vienen otros casos la enfermedad no se diagnostique y afectar severamente la evolución clínica.

Recientemente se han aportado datos relevantes sobre la utilización de fármacos biológicos en el tratamiento de los casos más severos aunque otros autores no admiten estos datos como concluyentes.

Las terapias biológicas han creado gran expectativa en el manejo del SS debido a su gran especificidad, éstos podrían disminuir de forma considerable las molestias y afectación de diversos órganos. Seguramente



en pocos años las opciones terapéuticas pudieran ser más amplias. Aunque además de los beneficios se deben tener en cuenta también los posibles riesgos.

Muchos pacientes con este padecimiento deben ser orientados con medidas de alivio sintomático simples, con el objetivo de mantener hidratadas las mucosas. Algunas de ellas son, evitar ambientes secos, no exponerse al viento por tiempo prolongado, evitar hábitos nocivos como fumar y por supuesto la ingesta de medicamentos con efectos colaterales colinérgicos.

Se debe tener en cuenta que los pacientes con xerostomía tienen mayor riesgo de desarrollar caries dental, enfermedad periodontal, así como infecciones por microorganismos oportunistas. Los tratamientos tópicos con fluoruros suelen ser muy efectivos y pueden ayudar a prevenir el deterioro de los órganos dentales así como todas las acciones que se disponen a manera preventiva.

Para mantener la mucosa bucal hidratada, es recomendable beber agua frecuentemente, de igual manera puede ser útil la estimulación de las glándulas salivales por medio de cítricos. Se deben evitar alimentos secos o deshidratados de consistencia sólida al máximo, para evitar lesiones orales, pues al tener una mucosa en condiciones de sequedad, ciertos alimentos pueden producir úlceras o lesionar la mucosa.

Es importante recalcar que nuestra labor no empieza ni termina ahí, debemos preocuparnos por conocer que es el SS, para poder entender a nuestros pacientes y brindarles información acerca de este padecimiento.



XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Field A, Rostron L, Longman P, Bowman J, Lowe D, Rogers N. The development and initial validation of the Liverpool sicca index to assess symptoms and dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 154–62.
2. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Patología estructural y funcional.* 7ª edición. España. Elsevier. 2005.
3. Fauci B. *Harrison Principios de Medicina Interna Vol. II.* 17ª edición. Mc Graw Hill. 2008.
4. Regezi SJ. *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations.* 6a edición. Elsevier. 2012.
5. Murube J. Cap 4 Síndrome de Sjögren primario. Disponible en : <http://www.oftalmo.com/publicaciones/ojoseco/cap04.htm>
6. Dental world: <http://gbsystems.com/trabajo/sindrome.htm>
7. Ramos C, García C, Gil V, et al. El síndrome de Sjögren. Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic. Barcelona. España. 2003.
8. Anaya C, Ramos C, García C. Síndrome de Sjögren. 1ª edición. Colección de textos médicos de la Corporación para Investigaciones Biológicas. 2001.



9. Berglová I, Krejsek J, Kolacková M, Slezák R. B cell toll-like receptors with respect to the pathogenesis of Sjögren's syndrome. ACTA MEDICA. 2011; 54:2, 51–57.
10. Selmi C, Luigi M, Gershwin E. Primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis. Journal of Autoimmunity. 2012; 34-42.
11. Youinou P, Devauchelle V, Hutin P, et al. A Conspicuous Role for B Cells in Sjögren's Syndrome. Clinic Rev Allerg Immunol. 2007; 32: 231–237.
12. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía Práctica GPC Abordaje, diagnóstico y tratamiento de Síndrome de Sjogren Primario. México. 2010.
13. Ramos C, Font J, Ingelmo M. Prevalencia y significado clínico de la infección crónica por el virus de la hepatitis C en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Medicina clínica 2001; 18:116.
14. García C, Fuentes A, Escárcega O, et al. Pathophysiology of Sjögren's Syndrome. Archives of Medical Research. 2006; 921-932
15. Solans R, Labrador M, Bosch J. Etiopatogenia del Síndrome de Sjögren. Medicina Clínica. 2001; 19:116.
16. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992; 339: 321–3.



17. Fox R, Fox C. Sjögren's Syndrome: Practical Guidelines to Diagnosis and Therapy. 2012. Editorial Springer.
18. Manoussakis M, Tsinti M, Kapsogeorgou E, Moutsopoulos H. The salivary gland epithelial cells of patients with primary Sjögren's syndrome manifest significantly reduced responsiveness to 17 β -estradiol. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 64-68
19. Konttinen Y, Fuellen G, Bing Y, et al. Sex steroids in Sjögren's síndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 49-56.
20. Anaya JM. Inmunogenética del Síndrome de Sjögren. Énfasis en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad. *Reumatología*. 2003; 19:2, 97-99.
21. Tzioufas A, Kapsogeorgou E, Moutsopoulos H. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: What we know and what we should learn. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 4-8.
22. Cruz T P, Pérez F, Rojas V, Rodríguez R, Arango, Anaya. Shared HLA Class II in Six Autoimmune Diseases in Latin America: A Meta Analysis. Hindawi Publishing Corporation *Autoimmune Diseases*. 2012.
23. Anaya C, Cañas D, Cervera S. Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune. *Cooperación para Investigaciones Biológicas*. 1ª edición. 2005.



24. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. 5ª edición. 2008. Ed. Panamericana.
25. Guerrier T, Le Pottier L, Devauchelle V, et al. Role of toll-like receptors in primary Sjögren's syndrome with a special emphasis on B-cell maturation within exocrine tissues. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 69-76.
26. Oke V, Wahren-Herlenius M. The immunobiology of Ro52 (TRIM21) in autoimmunity: A critical review. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 77-82.
27. Gottenberg J. Primary Sjögren's syndrome: Pathophysiological, clinical and therapeutic advances. *Joint Bone Spine*. 2009; 76: 6, 591–594.
28. González C, Santos F, Núñez P. Síndrome de Sjögren. *MEDISAN*. 2011; 15: 12.
29. Ice J, Li H, Adrianto I, et al. Genetics of Sjögren's syndrome in the genome-wide association era. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 57-63.
30. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: A key marker of disease prognosis and outcomes *Journal of Autoimmunity*. 2012; 43-48.
31. Tzioufas A, Routsias J, Moutsopoulos H. B-cell epitopes of the intracellular autoantigens Ro/SSA and La/SSB: Tools to study the regulation of the autoimmune response. *Journal of Autoimmunity*. 2010; 35: 3, 256–264.



32. Dawson L, Stanbury J, Venn N, et al. Antimuscarinic antibodies in primary Sjögren's syndrome reversibly inhibits the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54: 11, 65- 73.
33. Witte T. Diagnostic markers of Sjögren's syndrome. *Developments in Ophthalmology*. 2010; 45, 123- 8.
34. Peri Y, Agmon-Levin N, Theodor E, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome, the old and the new. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 26. 2012; 105–117.
35. Kassan S, Moutsopoulos H. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004; 164.
36. Ramos C, García, Cervera R, et al. Significado clínico de las alteraciones analíticas en el síndrome de Sjögren. *Rev Esp Reumatol*. 2005; 32: 3.
37. Haga H, Peen E. A study of the arthritis pattern in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 1, 88-91.
38. Diez M, Lema G, Álvarez R, et al. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *SeminFundEspReumatol*.2010; 11: 2, 70-76.



39. Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, et al. The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 93-96.
40. Ramírez M, Ramos C, Graus F. Afección del sistema nervioso central en el síndrome de Sjögren primario. *Med Clin*. 2009; 133: 9, 349–359.
41. Pavlakis P, Alexopoulos H, Kosmidis M, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 27-33.
42. Malchiodi Albedi B G. La Xerostomía en el Síndrome de Sjögren. Tratamientos paliativos. Revisión Bibliográfica Actualizada. *Acta Odontol. Venez*. 2007; 45: 2.
43. Soto R K. The Oral Side of Sjögren Syndrome. Diagnosis and Treatment. A Review. *Archives of Medical Research*. 2002; 95–106.
44. Guobis Z, Kareivienė V, Basevicienė N, et al. Microflora of the Oral Cavity in Patients with Xerostomia. *Medicina (Kaunas)* 2011; 47: 12, 646-51.
45. Brito-Zerón, Ramos C. Evolución y pronóstico del paciente con síndrome de Sjögren primario. *Med Clin*. 2008; 130: 3.
46. Pedersen A, Bardow A, Nauntofte B. Salivary changes and dental caries as potential oral markers of autoimmune salivary gland dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *BMC Clinical Pathology*. 2005; 5: 4.



47. Seo D, Kim J, Lee Y, Park S. Diagnosis of Sjögren's Syndrome from a xerostomia case accompanied by multiple dental caries. *Operative Dentistry*, 2009; 34: 3, 359-364.
48. Osailan et al. Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012.
49. Antoniazzi P, Algarves M, Batistin Z, et al. Periodontal Conditions of Individuals With Sjögren's Syndrome. *J Periodontol*. 2009. 80: 3.
50. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Australian Dental Journal* 2010; 55: 1 suppl, 39–47.
51. Cawson R, Binnie W. *COLOR ATLAS OF ORAL DISEASE*. 2a edición. Mosby Wolfe. Pag.14.40
52. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61:554–558.
53. Sorlí J, Ejarque D, Valderrama Z, et al. Síndrome de Sjögren. *Aten Primaria*. 2009; 41:7, 417–419.
54. Baldini C, Talarico R, Tzoufas A, Bombardieri S. Classification criteria for Sjogren's syndrome: A critical review. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 9-14.



55. Sánchez G, Pérez D, Cárdenas V, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American–European Consensus Group criteria. *Rheumatology* 2005; 44: 235–240.
56. <http://www.clinicadam.com/salud/6/9888.html>
57. Kanski J. *Oftalmología Clínica*. 6ª edición. 2009. Elsevier, España.
58. López J, Camacho, Bermejo. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med*. 2006; 35: 4, 244-8
59. Obinata K, Sato T, Ohmori K, et al. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109:129-134.
60. Aguilera C, Lobo S, Guevara L, et al. Utilidad de la cintigrafía de glándulas salivales en el síndrome de Sjögren y su relación con el resultado de la biopsia de labio: Estudio comparativo con una población control. *Rev. Med. Chile*. 2000; 128: 8, 877-886.
61. Betancourt P, Milanés P, Bonnet P, et al. Evaluación gammagráfica de glándulas salivares en síndrome de Sjögren. *Rev.cienc.biomed*. 2011; 2: 1, 130-134
62. Fierro Z, Silva O, Cruz L, et al. Auxiliares de diagnóstico para alteraciones de glándulas salivales. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial*. 2010; 6: 3, 88-94.



63. Expósito J. La resonancia magnética en la patología glandular salival del paciente anciano. AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA. 2004; 20: 3.
64. Guiñales D. Síndrome de Sjögren: criterios diagnósticos mediante resonancia magnética. Rev. Esp. Cir. Oral. Maxilofac. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.05.0>.
65. Lida S et al. Frecuencia de complicaciones y redito de la biopsia de glandula salival menor. Reumatol Clin. 2012; 8: 5, 255–258.
66. Ruiz A. Técnicas de diagnóstico y tratamiento en reumatología. 2004. Editorial Panamericana.
67. Blanco C A. et al. Curso de Xerostomía. http://www.lacerodontologia.com/resources/formacion/cursoxerostomia_bb.pdf.
68. Cawson R, Odell E. Fundamentos de Medicina y Patología Oral. 8ª edición. 2009. Elsevier.
69. Ceccotti E, Sforza R. El diagnóstico en clínica estomatológica. 2007. Editorial Panamericana
70. Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J. Oral and Maxillofacial Pathology. 3ª edición. 2009. Saunders Elsevier



71. Bournia V, Vlachoyiannopoulos P. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 15-26.
72. Abumohor G. Interpretación del laboratorio en Reumatología. *Reumatología* 2005; 21: 4, 201-205.
73. Felberg S, Correa D. Diagnóstico e tratamiento da síndrome de Sjögren. *Arq Bras Oftalmol*. 2006; 69: 6, 959-63.
74. The ocular surface. Manejo y tratamiento de la enfermedad del ojo seco. 2007. 5: 2. www.theocularsurface.com
75. Bascones A, Tenovuo J, Ship J, Turner M, Mac-Veigh I, López-Ibor JM et al. Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre "Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente". *Av. Odontoestomatol*. 2007 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0213-12852007000300002>.
76. Silvestre D, Miralles J, Martínez M. Tratamiento de la boca seca: puesta al día. *Med. Oral. Patol. Oral Cir. Bucal*. 2004. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472004000400001&lng=es.
77. Ramos C, Tzioufas A, Font J. Síndrome de Sjögren. Nuevas perspectivas terapéuticas. *Med Clin*. 2005;124:3, 111-5



78. Solans R, Bosch J, Selva A, et al. Pilocarpina oral en el tratamiento de la xerostomía y xeroftalmía en pacientes con síndrome de Sjögren primario. *Med Clin*. 2004; 122: 7, 253-5.
79. Jiménez D. Aspectos clínicos y tratamiento de la xerostomía. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2005; 33: 1.
80. Grisius M. Salivary gland dysfunction: A review of systemic therapies. *ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY*. 2001; 92:2.
81. Ramos C. B-cell-depletion therapy in systemic autoimmune diseases. Recommendations for use in clinical practice. *Med Clin*. 2011; 136: 6, 257–263.
82. Rosas G, Senabre G, Santos R. Manejo de las manifestaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren primario. *ReumatolClin*. 2010; 6: S2, 6–11
83. Abdulahad W, Kroese F, Vissink A, et al. Immune regulation and B-cell depletion therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2012; 103-111.
84. Restrepo E, Vázquez G. Factor activador de célula B perteneciente a la familia del TNF (BAFF Blanco terapéutico por su papel en autoinmunidad). *Inmunología*. 2008; 27: 3.
85. Sany J. Nuevas estrategias terapéuticas en artritis reumatoidea. XIII Congreso Internacional de Reumatología. 2004.



86. Rocha B. Terapia para xerostomía en pacientes geriátricos. Revista de la Facultad de Odontología. 2009; 08.