



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

IDENTIFICACIÓN DE METALOPROTEINASAS EN
TEJIDO GLANDULAR SALIVAL CON SIALOADENITIS
CRÓNICA, ASOCIADO A SÍNDROME DE SJÖGREN.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ANDREA VARGAS MEZA

TUTORA: Mtra. CARLA MONSERRAT RAMÍREZ MARTÍNEZ

ASESORA: Esp. JESSICA TAMARA PÁRAMO SÁNCHEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 a mis padres Juan Vargas y Reyna Meza mis pilares, quienes siempre estuvieron conmigo, dando cada paso junto a mí y alentándome cuando lo necesitaba, por todo el apoyo, todo el amor, cariño y comprensión que me dieron durante toda la carrera, por nunca dejarme sola, e impulsarme a ser mejor persona, por todos los sacrificios que hicieron por mí, para que llegara a ser cirujano dentista. Nunca terminaré de agradecerles todo lo que han hecho por mí. Soy todo lo que soy, gracias a ustedes, son mi ejemplo a seguir ¡Los amo por siempre!

A mis hermanas, Joana y Sarahí quienes me apoyaron y se dedicaron a hacerme reír en momentos difíciles, gracias por siempre estar y ser mis confidentes, gracias por el amor, por confiar en mí y ser de mis primeras pacientes en la carrera. A mi hermoso Babito que desde el cielo me acompaña siempre, eres mi angelito.

A Diego García por estar conmigo en esta etapa, por apoyarme cuando sentía que ya no podía más, por tu comprensión y aguantar mis malos ratos, gracias por tus consejos, por la felicidad, gracias por todo tu amor. Te amo mi vida.

A mis amigos, Alejandro Merlos, Zaira Alcántara, Uriel Marianito, Monse Galeote, Ariel Tercero por la amistad que me brindaron, por cada momento, cada sonrisa, por enseñarme que la amistad existe y que puedo confiar siempre en ustedes.

A mi tutora, la Doctora Carla Ramírez por estos meses en donde estuvo conmigo, por compartir sus conocimientos, gracias por la confianza, por la paciencia.

A todos mis doctores que a lo largo de estos 5 años me permitieron aprender de ellos y por inspirarme a ser mejor cada día con mis pacientes.

A la UNAM, en especial a la Facultad de Odontología, quien me abrió las puertas y me brindo todo lo necesario para mi aprendizaje. Gracias.

Agradecida con la vida por todo lo que me ha dado y sobre todo por todas las personas que ha puesto en mi camino.

Con todo mi amor, Andrea Vargas.

Índice

1. Introducción.....	6
2. Antecedentes.....	8
3. Marco teórico.....	10
3.1 Generalidades del sistema inmunológico.....	10
3.1.1 Tolerancia inmunitaria.....	11
3.1.1.1 Tolerancia central.....	11
3.1.1.2 Tolerancia periférica.....	11
3.1.2 Reacciones de hipersensibilidad asociadas a SS.....	12
3.1.2.1 Reacción de hipersensibilidad mediada por anticuerpos o hipersensibilidad tipo II.....	12
3.1.2.2 Hipersensibilidad mediada por linfocitos T o hipersensibilidad tipo IV.....	13
3.2 Autoinmunidad.....	15
3.3 Generalidades del síndrome de Sjögren.....	16
3.3.1 Clasificación.....	17
3.3.2 Epidemiología.....	17
3.3.3 Etiopatogenia.....	18
3.3.4 Metaloproteinasas.....	19
3.3.4.1 Colagenasas intersticiales.....	20
3.3.4.2 Gelatinasas.....	21
3.3.4.3 MMPs de tipo membranales.....	21
3.3.4.4 Otras MMPs.....	21
3.3.4.5 Papel de las MMPS en el SS.....	22
3.3.5 Características clínicas.....	23

3.3.6	Criterios de síndrome de Sjögren del grupo de consenso AmericanoEuropeo.Tratamiento.....	29
3.3.6.1	Síntomas oculares y orales.....	31
3.3.6.2	Signos oculares.....	31
3.3.6.3	Hallazgos histopatológicos.....	33
3.3.6.4	Anticuerpos Ro/SSA y La/SSB.....	34
3.3.6.5	Diagnósticos complementarios.....	35
3.3.7	Tratamiento.....	38
3.4	Metodología.....	40
3.5	Resultados.....	41
3.6	Discusión.....	45
3.7	Conclusiones.....	47
3.8	Referencias bibliográficas.....	48

1. Introducción.

El sistema inmunitario tiene como función la protección del organismo mediante una red de células que ayudan a distinguir a agentes exógenos como bacterias, virus y hongos de las células y de los tejidos propios. Cuando el sistema inmunitario pierde los mecanismos de tolerancia central y periférica, éste actúa contra las células del organismo dañando a los tejidos. A esta respuesta anómala se denomina autoinmunidad. ¹

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica, sistémica, que se caracteriza por presentar una progresión lenta y ocasionar resequedad de las mucosas principalmente bucal y ocular. Estas manifestaciones clínicas se deben a la destrucción del parénquima glandular que es la parte funcional de la glándula exocrina por parte de los linfocitos T CD4 y CD8 autorreactivos que estimulan a su vez a los linfocitos B para la producción de los autoanticuerpos. ²

Actualmente se ha tratado de estudiar cuál es el impacto de las metaloproteinasas (MMP) en la patogénesis de la enfermedad, las MMP forman un grupo de hasta 25 enzimas, de las cuáles las más investigadas en el SS son la 2, 3, y 9. ^{3 4 5}

La prevalencia de este síndrome en México oscila entre 0.5% - 3% y predomina en el sexo femenino entre los cuarenta y cincuenta años. Aunque no es una enfermedad hereditaria, presenta una predisposición genética y el riesgo para desarrollar este síndrome aumenta si alguien en la familia lo presenta. ^{6 7}

El SS puede ser primario o secundario, es primario cuando la enfermedad se manifiesta sola y secundario cuando está asociado a otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso y esclerodermia. Los primeros síntomas que aparecen son una sensación de cuerpo extraño y ardor en los ojos, así como resequedad bucal, lo que ocasiona dificultad para tragar alimentos sólidos y problemas de fonación. ²

Su diagnóstico se basa en los criterios de la clasificación de Sjögren realizados en consenso por el consejo americano de reumatología y la liga europea de reumatología. En la clasificación se evalúan los síntomas oculares y bucales mediante la aplicación de un cuestionario, así como los signos en ambas mucosas utilizando pruebas objetivas para determinar la cantidad de secreción lagrimal y ocular, la presencia de autoanticuerpos anti-SSA/Rho en sangre, así como la presencia de sialoadenitis linfocítica autoinmune. Para considerarse positividad para SS se debe tener una puntuación mínima de 4. ⁸

Hasta la fecha no existe una cura para el SS y el tratamiento se enfoca en paliar los síntomas que presenta el paciente y prevenir complicaciones futuras. ⁸

Este trabajo tiene como finalidad identificar la relación que existe entre las metaloproteinasas (MMP) y el SS. Artículos en la literatura refieren que las funciones que estas realizan influyen en las características que presenta el SS. Dentro de las MMPs que más afectan son las 2, 3 y 9, las cuáles van a determinar el grado de severidad de la enfermedad así como ocasionar destrucción acinar. ^{3 4 5}

2. Antecedentes.

El Síndrome de Sjögren (SS) se consideró en sus inicios una enfermedad local de las glándulas parótidas; fue ganando en categoría con el paso del tiempo llegando a considerarse una enfermedad reumática, inclusive, como una variante de la artritis reumatoide desde los inicios y hasta mediados del siglo XX, de la cual, posteriormente se distinguió para obtener categoría propia como una enfermedad inmunológica donde las células dianas serían las glándulas de secreción exocrina. ^{9 10}

En 1882 en un congreso llevado a cabo en Heidelberg, Alemania donde el Dr. T. Leber presentó tres casos de pacientes con queratitis y sequedad de boca. Poco tiempo después, el Dr. WB Hadden también presentó a la sociedad médica de Londres a una paciente de 65 años que desde hacía varios meses padecía de una sequedad bucal y lagrimal que se incrementaba gradualmente y así introdujo el término xerostomía. ^{9 10}

Seis años después, el Dr. J.Von Mikulicz-Radecki, un médico cirujano presentó a la sociedad médica de Königsberg el caso de un paciente de 42 años con hinchazón bilateral de las glándulas salivales. Por este motivo se denominó inicialmente esta patología como enfermedad de Mikulicz. ⁹

En 1933 un oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren publicó su tesis sobre un síndrome que afectaba a 19 pacientes postmenopáusicas caracterizado por sequedad lagrimal y bucal. Este grupo de mujeres presentaban artritis crónica que acompañaba a la sequedad de los ojos y la boca. En su monografía el Dr. Sjögren concluye sobre las bases de una amplia investigación clínica y anatomopatológica que este síndrome es consecuencia de una patología sistémica generalizada. ⁹

En 1943 la tesis del Dr. Sjögren fue traducida al inglés por un oftalmólogo australiano y esto resultó un punto de comienzo para amplificar el interés de esta patología en diversos campos de la medicina en los que es ahora reconocida como una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica.^{9 10}

3. Marco Teórico.

3.1 Generalidades del sistema inmunológico.

El sistema inmunitario está formado por células especializadas que reconocen agentes exógenos o antígenos como bacterias, hongos, virus y que tienen como función la defensa del organismo mediante diversos mecanismos efectores que lo neutralizan o eliminan. ¹¹

Las células del sistema inmunitario se encuentran normalmente en forma de células circulantes en la sangre y en la linfa, en forma de grupos definidos por criterios anatómicos, en órganos linfáticos y en forma de células dispersas en casi todos los tejidos. ³ De acuerdo a su morfología nuclear se dividen en células polimorfonucleares y mononucleares. Los polimorfonucleares participan activamente en la inflamación aguda y están constituidos por los neutrófilos, eosinófilos, basófilos y mastocitos. Las células mononucleares participan en la inflamación crónica y están constituidos por los macrófagos y los linfocitos T y B. ¹¹

Las células polimorfonucleares se dividen en neutrófilos que son la población más abundante de leucocitos circulantes y median las primeras fases de las reacciones inflamatorias, por lo que se consideran la primera línea de defensa celular, los siguientes son los eosinófilos son granulocitos sanguíneos que expresan gránulos citoplásmicos que contienen enzimas lesivas para las paredes celulares de los parásitos, pero que también pueden dañar los tejidos del anfitrión, los basófilos son granulocitos sanguíneos derivan de progenitores de la médula ósea y pueden ser reclutados en algunas zonas inflamatorias, los mastocitos son células derivadas de la médula ósea presentes en la piel y los epitelios mucosos que contienen abundantes gránulos citoplásmicos llenos de histamina y otros mediadores, actúan como centinelas en los tejidos, donde reconocen los productos microbianos y responden produciendo citocinas y otros mediadores que inducen la inflamación. ¹¹

Las células mononucleares se dividen en linfocitos T estos son mediadores de la inmunidad celular, surgen de la médula ósea, migran al timo y maduran allí; los linfocitos B son mediadores de la inmunidad humoral que es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas. ¹¹

3.1.1 Tolerancia inmunitaria.

Se define como una falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición anterior a ese antígeno. Cuando los linfocitos específicos se encuentran con sus antígenos pueden activarse, lo que conduce a las respuestas inmunitarias, o pueden inactivarse o eliminarse, lo que lleva a la tolerancia. Los antígenos que inducen tolerancia se llaman tolerógenos o antígenos tolerogénicos, mientras que los que generan inmunidad se denominan inmunógenos. ¹¹

3.1.1.1 Tolerancia central.

Surge en los órganos linfáticos centrales, se produce durante una fase de la maduración de los linfocitos en la que el encuentro con el antígeno puede llevar a la muerte celular o a la sustitución del receptor para el antígeno autorreactivo por uno que no sea autorreactivo. Esta se establece por eliminación de linfocitos que poseen receptores que reaccionan con antígenos en los órganos linfoides primarios: timo para las células T y médula ósea para las células B.

¹¹

3.1.1.2 Tolerancia periférica.

Se induce cuando los linfocitos maduros reconocen antígenos propios y mueren por apoptosis, o se hacen incapaces de activarse tras exponerse a ese antígeno (anergia). La mantienen linfocitos T reguladores (Treg) que suprimen activamente a los linfocitos específicos frente a antígenos propios. ³

Las células autorreactivas que escapan a los mecanismos reguladores centrales pueden eliminarse o inactivarse en la periferia por medio de una de las siguientes vías: anergia, supresión por linfocitos T, eliminación por apoptosis y secuestro antigénico. ¹¹

3.1.2 Reacciones de hipersensibilidad asociadas al SS.

Las respuestas inmunitarias lesivas se denominan reacciones de hipersensibilidad correspondientes a respuestas excesivas a un estímulo antigénico que se atribuyen a desequilibrios entre los mecanismos efectores y reguladores. ³ De acuerdo a la clasificación de Coombs y Gell publicada en 1963 las reacciones de hipersensibilidad se dividen en 4 tipos. De ellas, las únicas reacciones asociadas a la patogenia del SS son el tipo II y IV. ¹

3.1.2.1 Hipersensibilidad mediada por anticuerpos o hipersensibilidad tipo II

La hipersensibilidad tipo II se encuentra mediada por anticuerpos (IgM e IgG) frente a antígenos extrínsecos o endógenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular; la activación del complemento también desempeña un papel significativo. ¹

Los anticuerpos contra antígenos celulares o de la matriz producen enfermedades que afectan específicamente a las células o los tejidos donde estos antígenos están presentes. ¹

Los anticuerpos contra antígenos tisulares producen enfermedades por tres mecanismos principales: ya sea por opsonización y fagocitosis en donde los anticuerpos que se unen a antígenos de la superficie celular pueden opsonizar directamente las células o activar el sistema del complemento, lo que provoca la producción de proteínas del complemento que opsonizan las células. ³ El segundo mecanismo es la estimulación proinflamatoria de los anticuerpos depositados en los tejidos reclutan neutrófilos y macrófagos, que se unen a los anticuerpos o a proteínas del complemento unidas a través del Fc de la IgG y

de receptores para el complemento. Estos leucocitos se activan gracias a las señales generadas en los receptores (particularmente los receptores para el Fc) y se liberan productos del leucocito, como las enzimas lisosómicas y las especies reactivas del oxígeno, y producen una lesión tisular. ³ Y el tercero son las funciones celulares anómalas de los anticuerpos que se unen a receptores celulares normales u otras proteínas pueden interferir con las funciones de estos receptores o proteínas y causar enfermedad sin inflamación ni lesión tisular. ¹

Los anticuerpos que causan enfermedades específicas de células o tejidos son habitualmente autoanticuerpos producidos como parte de una reacción autoinmunitaria. ¹

3.1.2.2 Hipersensibilidad mediada por linfocitos T o hipersensibilidad tipo IV.

Esta se encuentra mediada por linfocitos T CD4+ antígeno-específicos e incluye la hipersensibilidad retardada y la citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8. Estas respuestas causan numerosas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias crónicas. ¹

En la hipersensibilidad retardada, los linfocitos T CD4+ de los subgrupos Th1 y Th17 secretan citocinas que reclutan y activan a los leucocitos. La IL-17, producida por los linfocitos TH17, promueve el reclutamiento de neutrófilos; el interferón- γ (IFN- γ), producido por los linfocitos Th1, activa los macrófagos; y el factor de necrosis tumoral (TNF) y las quimiocinas, producidos por los linfocitos T y otras células, participan en el reclutamiento y activación de muchos tipos de leucocitos. ¹

La lesión tisular se debe a los productos de los neutrófilos y macrófagos reclutados y activados, como las enzimas lisosómicas, las especies reactivas del oxígeno, el óxido nítrico y citocinas proinflamatorias.^{1 11} (Tabla 1) ¹

Los linfocitos citotóxicos T CD8+ son el principal patrón de respuesta a muchas infecciones víricas y a células tumorales; también contribuyen al rechazo de aloinjertos. La lesión inducida por los CD8+ está mediada por las vías de la perforina-granzima y Fas-ligando Fas (FasL) que, finalmente, inducen la apoptosis.¹ (Tabla 1) ¹

Tipo de reacción	Mecanismos inmunitarios	Lesiones anatomopatológicas
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (Tipo II)	Producción de IgG, IgM. Se une al antígeno de la célula o tejido diana. Fagocitosis o lisis de la célula diana del complemento activado o los receptores de Fc; atracción de leucocitos.	Fagocitosis y lisis de las células; inflamación en algunas enfermedades, trastornos funcionales sin lesión celular ni tisular.

Hipersensibilidad celular (tipo IV)	Linfocitos T activados.	
	1) Liberación de citosinas. Inflamación y activación de los macrófagos. 2) Citotoxicidad mediada por linfocitos T	Infiltrados celulares perivascuales, edema, formación de granulomas, destrucción acinar.

Tabla 1. Características de las reacciones de hipersensibilidad tipo II y IV. ¹

3.2 Autoinmunidad.

La autoinmunidad se debe a un fracaso de la tolerancia frente a lo propio. Los factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad son la propensión génica y los desencadenantes ambientales, como las infecciones y la lesión tisular local. Los genes predisponentes pueden romper los mecanismos de tolerancia frente a lo propio, y la infección o la necrosis de los tejidos promueve la llegada de linfocitos autorreactivos y la activación de estas células, lo que provoca la lesión tisular. Ésta se debe a algunas combinaciones de tres aberraciones inmunitarias principales: ya sea una regulación defectuosa o pérdida de tolerancia, la presentación anómala de antígenos propios y la inflamación o una respuesta inmunitaria innata inicial. ¹¹

Con esto se desarrollan las enfermedades autoinmunes las cuáles se definen como una condición patológica en la cual el sistema inmunitario ataca y destruye a los propios órganos y tejidos corporales sanos. Estas enfermedades tienen ciertas características, pueden ser sistémicas cuando afectan a todo el cuerpo y específicas de órganos cuando solo se concentran en un determinado órgano, también son crónicas, progresivas y tienden a

perpetuarse a sí mismas. Las razones de estas características son que los antígenos propios que desencadenan estas reacciones son persistentes y, una vez que comienza la respuesta inmunitaria, se activan muchos mecanismos de amplificación que perpetúan la respuesta. ¹¹

Esta predisposición genética actúa junto con los factores ambientales para provocar enfermedad, dentro de los factores ambientales las infecciones víricas y bacterianas pueden contribuir al desarrollo y la exacerbación de la autoinmunidad. ¹¹ Los factores hormonales desempeñan cierto papel en algunas enfermedades autoinmunes y muchas tienen una mayor incidencia en mujeres que en hombres. ¹²

3.3 Generalidades del SS.

El SS es una enfermedad autoinmune, crónica, sistémica que se caracteriza por xeroftalmía y xerostomía además de que puede producir algunas manifestaciones extraglandulares. En este síndrome ocurre una infiltración mononuclear linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas frente a antígenos nativos de células epiteliales que puede afectar una variedad de órganos y sistemas. ^{2 6} La reacción de hipersensibilidad tipo II y tipo IV tienen lugar en el parénquima de la glándula lagrimal y parótida. Esta reacción explica la sequedad de los ojos y la cavidad oral. ⁶ (Figura 1) ^{6 7}

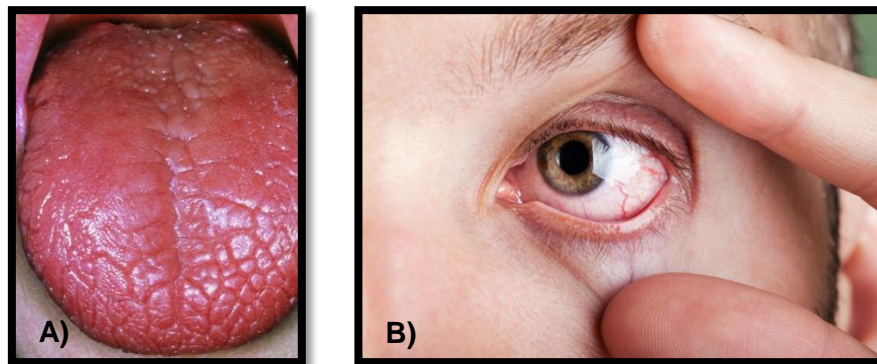


Figura 1. Fotografía intraoral. A) Lengua depapilada por xerostomía ^{6 7} B) Sequedad ocular. ^{6 7}

3.3.1 Clasificación SS.

El SS se divide en primario (SSp) y secundario (SSs). El SSp también llamado síndrome seco se caracteriza por presentar principalmente xeroftalmía y xerostomía. ² El SSs se asocia además a la presencia de otra enfermedad autoinmune, siendo la más frecuente la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y esclerodermia. ^{2 7}

3.3.2 Epidemiología.

Estudios realizados en Eslovenia, Grecia y EUA encontraron una incidencia anual de 4-5 casos por 100,000 habitantes y con mayor predilección en mujeres que en hombres (1:9) con un rango de edad de 50 a 60 años. ⁷

El SS es infrecuente en niños pero hay casos reportados en la literatura, en donde la edad del paciente al inicio de la enfermedad varío de 9 a 12 años. Con una predilección por las niñas. ⁷

Las estimaciones de prevalencia varían entre 0.2 casos por 1,000 habitantes en la población japonesa y 33 casos por cada 1,000 habitantes en población inglesa. ⁷

La prevalencia en México varía de 0.05 – 4% de la población observándose una razón hombre-mujer de 1:9 a favor de las mujeres en un rango de edad entre los 40 y 50 años. ^{13 15 16}

3.3.3 Etiopatogenia.

La etiología de la enfermedad es desconocida pero pueden intervenir varios factores que predisponen a la enfermedad como los víricos, hormonales y genéticos. Los virus implicados en la etiopatogenia del SS son de la familia de herpesvirus como el virus epstein barr (VEB), citomegalovirus (CMV), herpes virus humano (VHH-6), virus herpes humano (VHH-8) de la familia de los retrovirus tenemos el virus linfotrópico humano (HTLV-I), virus Inmunodeficiencia adquirida (VIH) de la familia de los flavivirus el virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis G (VHG), parvovirus B19 y adenovirus los cuáles tienen en común un marcado tropismo por las glándulas exocrinas y presentan mecanismos que eluden constantemente el sistema inmunitario, provocando así un estado de cronicidad de la infección viral. Otro factor que podría estar involucrado en la etiología del SS son los factores hormonales que desempeñan un rol en el desarrollo de la enfermedad que presenta predilección por el género femenino esto debido a los niveles elevados de estrógenos y prolactina y el factor genético ya que la enfermedad tiene asociación con diferentes antígenos del HLA, la mayoría con DR3 y también los anticuerpos anti-Ro y anti-La se asocian con DR3 e incluso se ha descrito expresión de antígenos HLA-DR en las células epiteliales salivales de los pacientes con SS. ^{12 13}

La patogenia de la enfermedad es multifactorial, puede ser explicada mediante las reacciones de hipersensibilidad. La reacción de hipersensibilidad tipo II se encuentra mediada por anticuerpos frente a antígenos los cuales pueden ser endógenos o exógenos; en el SS lo que ocurre es una infiltración mononuclear linfocítica progresiva de las glándulas exocrinas frente a antígenos nativos de células epiteliales. ²

La reacción de hipersensibilidad tipo IV la cual esta mediada por linfocitos, principalmente los T CD4+ los cuales se van a infiltrar a las glándulas exocrinas y junto con una hiperestimulación de linfocitos B, van a provocar que

haya una disminución en las funciones de la glándula. Estas teorías explican la infiltración de las glándulas salivales y lagrimales por células linfoplasmocitarias las cuales destruyen de manera progresiva las glándulas exocrinas, hecho que se traduce en sequedad ocular y bucal.² (Figura 2)

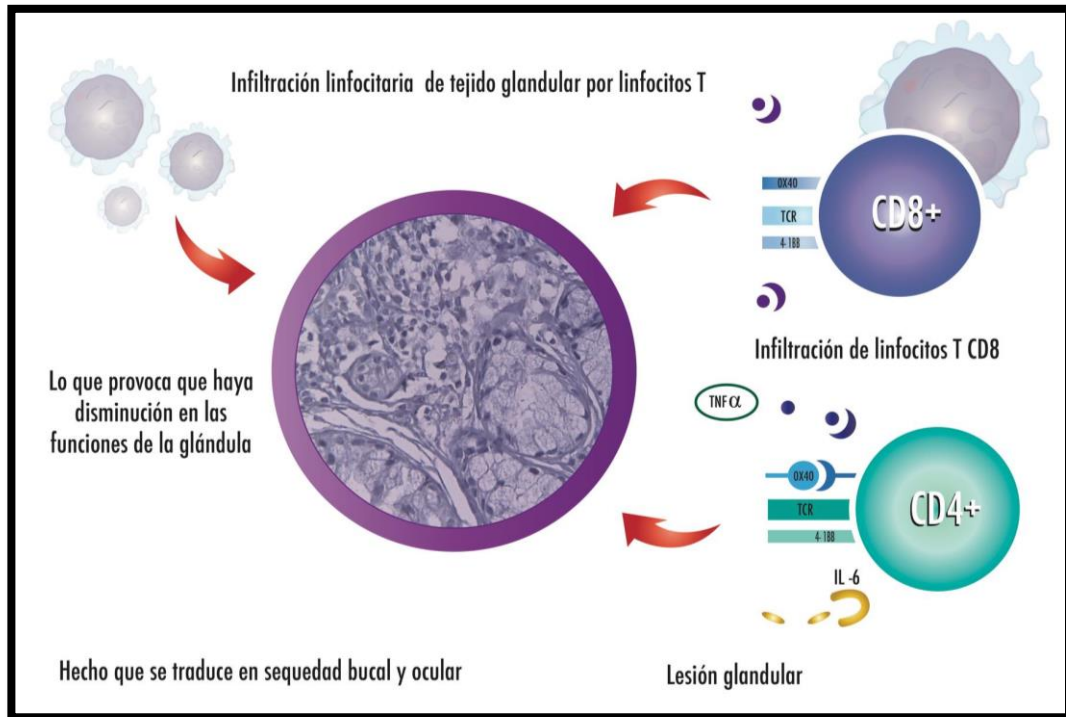


Figura 2. Hipótesis de etiopatogénesis del síndrome de Sjögren.

3.3.4 Metaloproteinasas.

La matriz extracelular (ECM) está formada por gran cantidad de componentes que se clasifican en tres grandes grupos: proteoglicanos y glucosaminoglicanos, proteínas estructurales (colágeno y elastina), y proteínas de adhesión (fibronectina y laminina). Tal variedad de componentes se encuentran interconectados y requiere una familia de proteasas denominadas metaloproteinasas (MMP) de la ECM, cuya misión es degradar las proteínas integrantes de dicha ECM en su medioambiente inmediato y

activar factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión. La interacción de la célula con la ECM desencadena cascadas de señalización que promueven la diferenciación, migración y movilización celular, esenciales para el mantenimiento de la homeostasis. ^{17 18}

Dichas metaloproteinasas constituyen una importante familia de endopeptidasas dependientes de zinc. Su actividad se encuentra regulada por inhibidores específicos conocidos como inhibidores tisulares de metaloproteinasas llamados TIMPs. ^{17 18}

Se han descrito 25 miembros de la familia MMPs, que se clasifican en cinco subfamilias dependiendo de su función y estructura se dividen en colagenasas, gelatinasas, MMPs de tipo membranales y otras MMPs. ^{17 18}

La estructura de las MMPs comprende varios dominios para el desplazamiento intracelular de la enzima hasta la membrana, así como un dominio con capacidad enzimática latente. ^{17 (Figura 3) 18}

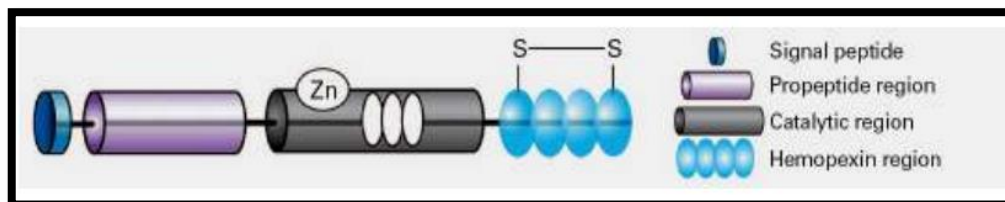


Figura 3. Estructura de las metaloproteinasas. ¹⁸

3.3.4.1 Colagenasas intersticiales (MMP-1, 8, 13).

MMP-1 es específica de la colágena tipo III y está relacionada con los cambios de los tejidos normales, además de los fibroblastos, muchas otras células como queratinocitos, células endoteliales, macrófagos también la producen. La MMP-8 degrada colágena tipo I y tipo III y la MMP 13 degrada en igual cantidades el colágeno I, II, III, membranas basales de colágeno IV, proteoglicanos, fibronectina, fibrina y tenasina. ^{18 19}

3.3.4.2 Gelatinasas (MMP-2 y 9).

Son MMPs que tienen un dominio adicional con tres partes de fibronectina tipo II repetidas en su dominio catalítico que le dan a estas enzimas la habilidad de adherirse a la colágena y a la gelatinasa. La función de esta unión es desnaturalizar estas proteínas. En general las gelatinasas degradan colágena tipo IV, V, VI, X, XI y XII, fibronectina y elastina. ^{18 19}

La MMP-2 participa en la degradación de elastina y es secretada principalmente por fibroblastos y otras células de tejido conectivo y la MMP-9 tiene la capacidad de degradar colágena IV, V, VII, X, XI, XIV, fibronectina, gelatinasa y elastina. Es secretada por los neutrófilos primarios granulares y esta secreción induce a la producción de neutrófilos. La MMPs 9 está involucrado en la reabsorción ósea y degradación de la membrana basal del epitelio reducido del esmalte durante el desarrollo dentario así como también de la MEC, asociado con la erupción dental. ^{18 19}

3.3.4.3 MMPs de tipo membranales (MMP-14, 15, 16, 17, 24, 25).

Estas enzimas tienen una estructura diferente, ya que al poseer una secuencia adicional en la terminal C llamada dominio transmembrana, que es necesaria para su activación. ^{17 18}

3.3.4.4 Otras MMPs (MMP-19, 20, 23, 27).

Solamente se ha determinado 4 de éstas de forma parcial sin conocer la acción exacta de alguna. A pesar de lo difícil de estudiar, la MMP-20 o enamelinina es la enzima que más se ha encontrado en la formación del diente, siendo únicamente secretada por odontoblastos y ameloblastos, teniendo como función degradar la proteína de la matriz del esmalte y la amelogenina. La MMP-19 tiene la capacidad de degradar la tenascina, la cual es posible encontrar en la pulpa dental. ^{17 18}

3.3.4.5 Papel de las MMPs en el SS.

Las glándulas salivales y lagrimales de pacientes con SS, presentan alteraciones en la estructura, organización y función del parénquima y de la matriz extracelular.^{3 4 5} En pacientes con SS, se afectan las glándulas exocrinas y se describe un aumento de la actividad MMP 9 y una alteración en la proporción de las concentraciones salivales de MMP 9 / TIMP 1, en relación a sujetos controles sanos. Los niveles de expresión de MMP 3 y MMP 9 se correlacionaron con el nivel de severidad de esta patología^{3 4 5} mientras que en conjunto la MMP 2 y MM 9 al aumentar su actividad provocan destrucción acinar, estas MMP van a localizarse principalmente en los acinos mucosos y en los ductos. También se ha encontrado un aumento en la degradación de proteínas de la lámina basal (laminina y colágeno IV) y estroma (colágeno I, II, III, fibronectina) como consecuencia de un desequilibrio en la expresión de MMPs/TIMPs.^{3 4 5} (Tabla 2)^{3 4 5}

Clasificación	MMP	Función
Colagenasas	MMP 1	Degradan colágena tipo I, II y III localizado en el estroma e incrementan la destrucción de la MEC.
	MMP 13	Degradan colágena tipo I, II y III localizado en el estroma y degradan proteoglicanos, fibronectina, fibrina, tenasina.

Gelatinasas	MMP 2	Degradación de elastina, colágena tipo IV, V, VI, X, XI, XII, fibronectina e interviene en la estrucción acinar
	MMP 9	Degradación de colágeno tipo IV, V, VII, X, XI, XII, fibronectina, elastina, gelatinasa. Destrucción acinar y nivel de severidad de la enfermedad.
Estromelisina	MMP 3	Migración celular, nivel de severidad de la enfermedad y destrucción acinar.

Tabla 2. Características de las MMPs relacionadas con el SS. ^{3 4 5}

3.3.5 Características clínicas.

Las características clínicas del síndrome de Sjögren son muy heterogéneas por lo que necesita una interconsulta con el reumatólogo, oftalmólogo y con el odontólogo. A menudo, la sintomatología glandular no es el motivo de consulta, lo que provoca retrasos en el diagnóstico y, consecuentemente, en ocasiones, peor pronóstico. ^{20 21}

Se caracteriza principalmente por la sequedad de la mucosa bucal y ocular, aunque en la mayoría de los pacientes la enfermedad suele quedar localizada en las glándulas exocrinas (manifestaciones glandulares), la reacción inflamatoria puede afectar de forma sistémica a diversos órganos y provocar manifestaciones extraglandulares.^{21 22} Dentro de estas las más frecuentes tenemos a las artralgias que afectan al 48% de los pacientes, seguida de la artritis que afecta con mayor frecuencia a manos y rodillas, y la afectación pulmonar que en específico afecta al parénquima y que se manifiesta por sequedad nasal, faríngea, laríngea, traqueal y bronquial, y el linfoma no Hodgkin.^{21 23}

En este trabajo nos centraremos en las manifestaciones glandulares específicamente en la xerostomía y xeroftalmía. La xerostomía va a causar diferentes manifestaciones en cavidad bucal como caries, gingivitis, enfermedad periodontal, predominio de aftas, queilitis angular e infecciones.²⁴

La saliva es una secreción proveniente de las glándulas salivales mayores en el 93% de su volumen y de las menores en el 7% restante. Desempeña funciones muy importantes en el mantenimiento de la salud bucal y general, entre ellas: lubricación, acción antimicrobiana, capacidad amortiguadora del pH de la cavidad bucal y la placa dental, remineralización y protección contra la desmineralización, masticación, formación del bolo alimenticio, deglución, digestión, gusto y lenguaje.²⁶

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad en la boca. Aunque en sí misma no es una enfermedad puede alterar la calidad de vida, especialmente en población anciana. Este puede ser el síntoma que oriente al clínico de la presencia del SS.²⁵ (Figura 4)²⁵ Las causas de la xerostomía se encuentran en la tabla 3.^{25 26}



Figura 4. Fotografía extraoral. Lengua depapilada por xerostomía. ²⁵

Causas de la xerostomía. (Tabla 3) ^{25 26}

Fármacos	Radioterapia cervical	Síndrome de Sjögren
Envejecimiento	Deshidratación	Respiración bucal
Obstrucción nasal	Diabetes mellitus	SIDA
Enfermedades psiquiátricas	Sarcoidosis	Infección por VHC

Tabla 3. Causas de la xerostomía. ^{25 26}

Es muy importante hacer un diagnóstico diferencial ya que hay varios fármacos que producen xerostomía entre ellos los antihistamínicos, antiparkinsonianos, antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos, diuréticos, descongestivos y la clonidina..^{25 26}

La xerostomía suele iniciarse de forma insidiosa. Entre los síntomas que podemos encontrar: es una alteración del sabor de los alimentos, ardor o quemazón bucal y labial; dificultad para hablar y para comer alimentos sólidos. Los pacientes con prótesis dentales presentan dificultades para su adaptación, con frecuentes infecciones y molestias.²²

La saliva juega una función defensiva contra las caries gracias a su pH alcalino y a su capacidad tampón, arrastra los restos de comida que quedan en la boca y neutraliza los ácidos producidos por la placa bacteriana, por eso un paciente con xerostomía es más propenso a caries.²⁶ Las caries en pacientes que presentan xerostomía van a ser muy características ya que suelen estar localizadas en el tercio cervical de los dientes. (Figura 5)²⁶ Estas caries se producen en apenas unas semanas debido a la incapacidad por parte de la boca para mantenerse limpia.²⁶



Figura 5. Caries cervical.²⁶

Los pacientes con SS también suelen tener gingivitis, que es la inflamación de las encías, problemas periodontales lo que conlleva a una pérdida prematura de dientes. ²⁵ Son más propenso a padecer infecciones orales como la candidiasis y la sialoadenitis bacteriana debido al cambio en la microbiota oral.

Algunos pacientes pueden padecer de una hipertrofia o aumento de tamaño de las glándulas salivales que ocurre en el 30-50% de los pacientes con SS. Es habitualmente firme, difusa y los cambios son más evidentes en la parótida y en las submaxilares.²⁵ (Figura 6) ²⁵



Figura 6. A) Hipertrofia parotídea bilateral en paciente con SS.²⁵ B) Hipertrofia submandibular bilateral en paciente con SS. ²⁵

En cuanto a las causas de aumento de tamaño de las glándulas salivales es importante hacer un diagnóstico diferencial ya que hay varias patologías que producen este aumento de tamaño. (Tabla 4) ²⁴

Unilateral	Bilateral
<ul style="list-style-type: none"> • Infección bacteriana • Sialoadenitis crónica • Obstrucción • Neoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> • Infección vírica • Síndrome de Sjögren • Sarcoidosis • Alcoholismo/Cirrosis • Acromegalia • Anorexia

Tabla 4. Causas de aumento de tamaño de las glándulas salivales. ²⁴

La xeroftalmía que es una disminución del flujo lagrimal va a producir alteraciones en la composición química del fluido lagrimal con daño al epitelio corneal y conjuntival conocido como queratoconjuntivitis seca (QCS), que se manifiesta como sensación de cuerpo extraño en los ojos, irritación, foto sensibilidad y alteraciones visuales. ²⁷

Las complicaciones incluyen ulceraciones corneales, queratitis bacteriana e infecciones oculares. ³¹ (Figura 7) ³²

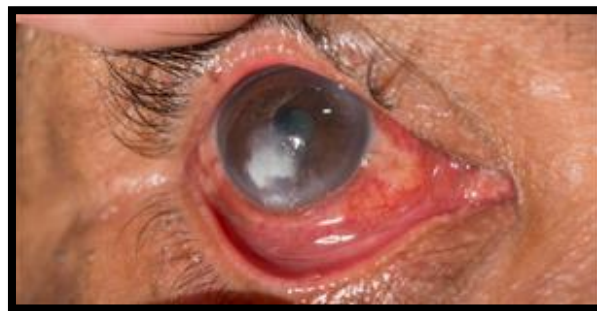


Figura 7. Fotografía clínica, ulcera corneal. ³²

3.3.6 Criterios de síndrome de Sjögren del grupo de consenso Americano-Europeo.

A través de los años, se han propuesto varios criterios para la clasificación del SS, pero ninguno de ellos había sido ampliamente adoptado por la comunidad científica hasta que en el año de 1993 surgieron los Criterios Europeos preliminares de clasificación y en el 2012 los criterios europeos preliminares volvieron a ser examinados por un comité conjunto estadounidense y europeo.²⁹ Estos criterios de clasificación han sido empleados en gran medida tanto en la práctica clínica como en estudios observacionales.^{29 30}

Criterios de síndrome de Sjögren del grupo de consenso Americano-Europeo.
(Tabla 5)^{29 30}

I. Síntomas oculares. Al menos una respuesta positiva de estas preguntas.

- A) ¿Has presentado ojo seco diario durante más de tres meses?
- B) ¿Tienes sensación de arenilla ocular de forma repetida?
- C) ¿Utilizas lágrimas artificiales 3 o más veces al día?

II. Síntomas orales. Al menos una respuesta positiva de estas preguntas.

- A) ¿Ha sentido la boca seca diaria durante más de tres meses?
- B) ¿Se le han hinchado las parótidas siendo adulto?
- C) ¿Necesita beber agua para tragar los alimentos secos?

III. Signos oculares. Positividad de al menos uno de los siguientes test.

- A) Prueba de Schirmer menos de 5 mm de humedad en 5 min.
- B) Prueba rosa de bengala con cuatro o más puntos en la escala de Van Bijsterveld

IV. Hallazgos histopatológicos.

En la biopsia de glándula salival menos la presencia de uno o más focos (más de 50 linfocitos)/4mm² de tejido glandular.

V. Afección objetiva de las glándulas salivales con uno de los siguientes test.

A) Flujo salival sin estimulación menor a 1.5 mm en 15 min.

B) Sialografía parotídea con alteraciones difusas (puntuales, cavitarias o patrón destructivo) sin evidencia de destrucción de los ductos mayores.

C) Gammagrafía parotídea con retraso en la captación, concentración reducida o excreción del trazador.

VI. Autoanticuerpos: positividad anti-Ro (SSA) o anti-La (SSB) o ambos.

Clasificación del síndrome de Sjögren primario se requiere:

- Cuatro de seis criterios, entre ellos una biopsia de glándula salival menor o anticuerpos positivos SSA/SSB.
- O tres de los cuatro criterios objetivos (criterios de 3 a 6)

Clasificación del síndrome de Sjögren secundario:

- Exige una enfermedad del tejido conectivo establecida y uno de los síntomas sicca (criterios 1 o 2), además de 3 de los cuatro criterios objetivos.

Exclusiones:

- Incluyen radioterapia previa a la cabeza y cuello, linfoma, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped, e infección con el virus de la hepatitis C, o VIH, el uso de los fármacos anticolinérgicos.

Tabla 5. Criterios de síndrome de Sjögren del grupo de consenso Americano-Europeo 2002.^{29 30}

3.3.6.1 Síntomas oculares y orales.

Los pacientes van a referir sequedad bucal y con esto, ardor en la lengua, problemas de fonación, problemas dentales y en cuanto a los oculares presentan sequedad.

3.3.6.2 Signos oculares.

La prueba de Schirmer es la más usada para medir la hiposecreción lagrimal. Se realiza mediante la valoración de la capacidad para humedecer una tira de papel de 35 mm de longitud y 5 mm de ancho. Sin aplicar anestésico, con un papel de filtro estéril con el paciente sentado, mirando hacia arriba y separando suavemente el párpado inferior hacia abajo, se coloca la tira de papel, por la parte final redondeada, en el tercio externo del borde libre del párpado inferior, en contacto con la conjuntiva tarsal. Se considera patológico si es < 5 mm en 5 minutos.³¹ (Figura 8)³²



Figura 8. Prueba de Schirmer.³²

La prueba rosa de bengala en donde se instila 1% de colorante y se evalúa la integridad de la superficie ocular. El colorante manchará las células desvitalizadas de la córnea y epitelio conjuntival. La prueba identificará queratoconjuntivitis sicca cuando los síntomas oculares son mínimos.³¹ (Figura 9) ³³



Figura 9. La insuficiente humectación y lubricación de la córnea y conjuntiva en el síndrome de Sjögren inducen erosiones que se pueden teñir con rosa de Bengala tal como ocurre en la fotografía. ³³

La prueba verde de lisamina en donde se aplica una gota del colorante en el fórnix conjuntival inferior que tiñe al epitelio corneal y conjuntival, evidenciando las zonas de queratitis filamentosa característica de la queratoconjuntivitis seca. Con lámpara de hendidura se evalúan las zonas externa, central e interna de cada ojo. ³³ (Figura 10) ³³

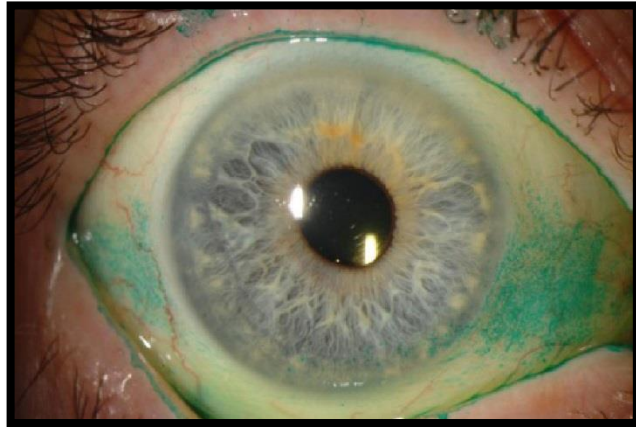


Figura 10. Verde de lisamina. ³³

3.3.6.3 Hallazgos histopatológicos.

Histológicamente se caracteriza por la presencia de un infiltrado linfocitario, de predominio T CD4+ en forma de acumulo focal de células mononucleares en diversos órganos glandulares, conocido como sialoadenitis focal. Se pueden encontrar infiltrados aislados entre los lóbulos, aunque los acinos y ductos alejados de los focos linfocitarios no muestran infiltración relevante alguna. El estroma de la glándula está conservado, lo que lo diferencia del linfoma. ^{29 30} (Figura 11) ⁸

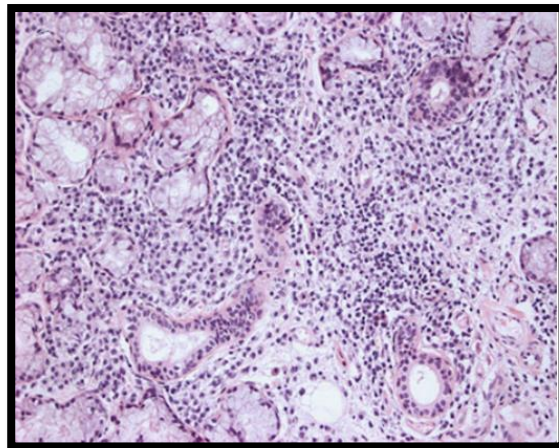


Figura 11. Infiltración linfocítica nodular en paciente con SS. ⁸

La biopsia de glándulas salivales permite valorar la estructura glandular y la infiltración inflamatoria. El infiltrado linfocitario está formado por linfocitos T CD4 (50%), CD8 (10–20%) y linfocitos B (20–35%), localizándose en ductos y acinos, afectando a la mayoría de las glándulas, llegando a reemplazar los acinos normales. ^{29 30}

La biopsia más recomendada y utilizada para el diagnóstico es la de glándulas salivales menores, por su accesibilidad. Se realiza la extracción de las glándulas mediante una incisión en la mucosa labial inferior, recomendándose la toma de un mínimo de 4 glándulas. Una biopsia positiva se define cuando uno de los focos de denso infiltrado inflamatorio contiene al menos 50 linfocitos por 4 mm². ^{29 30}

3.3.6.4. Anticuerpos Ro/SSA y La/SSB.

Los antígenos Ro/SSA y La/SSB son complejos ribonucleoproteicos de pequeño tamaño que se localizan en el núcleo y en citoplasma y son los más característicos del SS. Su determinación puede realizarse mediante diversas técnicas: Inmunodifusión doble de Ouchterlony, Inmunofluorescencia indirecta, ELISA, Western-Blot. ^{33 34}

En el SS se calcula una incidencia de los anticuerpos anti-Ro de alrededor del 40-50% y de los anticuerpos anti-La del 50%. ¹⁹ La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y antiLa/SSB en los pacientes con SSp se ha asociado con: inicio precoz de la enfermedad, mayor duración de la enfermedad, tumefacción parotídea recurrente, esplenomegalia, adenopatías, vasculitis y un incremento del riesgo relativo de desarrollar un linfoma. ^{33 34}

3.3.6.5 Diagnósticos complementarios.

El diagnóstico de la afectación de las glándulas salivales se basa en la demostración objetiva de la hiposecreción, mediante la medición del flujo salival (sialometría).³⁵

Para la medición del flujo salival, se utilizan diversos procedimientos, el más utilizado en los criterios del SS es el flujo salival basal o no estimulado: se realiza por la mañana, entre las 9 y las 11 horas, durante 5-15 minutos según las técnicas y siempre tras 1 hora, al menos, sin estímulos; comer, beber, fumar o cepillado dental. ³⁵

Para recolectar la saliva completa, se recoge el flujo salival mediante la técnica de salivación: con el paciente sentado y tras una deglución previa, el paciente va depositando en un recipiente graduado, la saliva que de forma espontánea le llega a la boca. Se considera normal si el FS es > 1.5 ml en 15 minutos. ³⁵ (Figura 12) ³⁵



Figura 12. Estudio del flujo salival basal o no estimulado. ³⁵

Y el estudio del flujo salival estimulado nos aporta información de la capacidad de secreción de las glándulas salivales ante estímulos, es decir, la “reserva

glandular".³⁵ Los estímulos principales son los gustativos: zumo de limón (0.1 ml/ácido cítrico) y los mecánicos: se suele utilizar goma de parafina, que se mastica, durante 2 a 5 minutos. Se considera normal un FS estimulado >1.5 ml en 15 minutos.³⁵

La gammagrafía de glándulas salivales con Tecnecio 99m (99mTc) es un procedimiento muy sensible, para el estudio de la función de las glándulas salivales. Las células de los conductos intralobulares de las glándulas salivales tienen la capacidad de concentrar aniones del tipo 99mTc, permitiendo la visualización de la glándula.³⁵

Sólo la glándula parótida y submandibular son capaces de concentrar el 99mTc de forma suficiente, que permite su visualización. Durante la prueba se obtienen imágenes "calientes" correspondientes a actividad en las glándulas salivales y también a nivel de tiroides, mucosas bucal y nasal.³⁵

Un estudio normal se desarrolla en tres fases:

- 1) Fase de aflujo vascular. Revela un flujo bilateral y simétrico a las glándulas salivales.³⁵
- 2) Fase de concentración. Se produce marcado aumento de actividad, gradual y simétrico, en las glándulas parotídeas y submandibulares, durante los primeros 5-15 minutos.³⁵
- 3) Fase secretora. En los minutos 15 a 30 min. postinyección, la actividad intraglandular disminuye tanto a nivel parotídeo como submandibular y el 99mTc se transporta a la saliva, apareciendo y aumentando la actividad en boca. A los 60 minutos, la actividad en boca es mayor que en las glándulas. Tras estímulo con limón, el vaciamiento de la glándula parótida es mucho más rápido que en la glándula submandibular y aparece captación en boca.³⁵ (Figura 13)³⁵

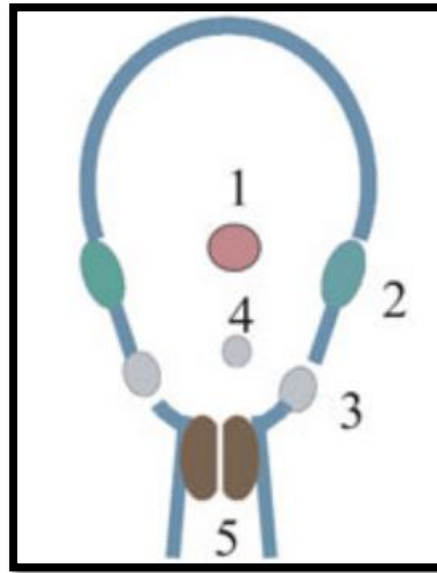


Figura 13. Detalles de captación de (1) mucosa nasal (2) glándulas parotídeas (3) glándulas submaxilares (4) captación correspondiente a mucosa bucal y (5) glándula tiroides. ³⁵

Un estudio patológico va a estar está dividido en 4 grados:

- 1) Grado I (normal). Rápida captación del trazador por las glándulas salivales en los primeros 10 minutos, con concentración progresiva y excreción a la cavidad oral a los 20-30 minutos. Al final de la prueba la actividad en boca es mayor que en las glándulas salivales. ³⁵
- 2) Grado II (leve). La dinámica puede ser normal, pero con disminución en la concentración del trazador; o una captación normal con enlentecimiento en la secuencia de la prueba. Al final, la actividad en boca es inferior al normal e igual que en las glándulas salivales. ³⁵
- 3) Grado III (moderado). Existe marcado enlentecimiento con disminución tanto de la concentración como de la excreción del trazador. No se observa actividad en boca al final de la prueba. ³⁵
- 4) Grado IV (grave). Se comprueba la ausencia de actividad glandular a lo largo de la prueba. ³⁵

3.3.7 Tratamiento.

No hay una cura para el síndrome de Sjögren, el tratamiento puede variar de persona a persona y el enfoque consiste en paliar los síntomas y remitir al reumatólogo.^{35 36} El enfoque terapéutico de la xerostomía se basa en proteger, sustituir y estimular el flujo salival. Además se debe prevenir y en su caso tratar las complicaciones.^{35 36}

El paciente debe mantener una hidratación adecuada y se basa en el uso de saliva artificial, se presenta como solución acuosa salina, en aerosol, con distintas concentraciones de flúor y lubricantes que aumentan su viscosidad. Actúan como lubricantes orales, sin apenas efectos secundarios y para el máximo beneficio, se aplican las veces necesarias, de forma abundante, incluyendo la lengua.^{35 36} En pacientes que usan prótesis dental, se aconseja utilizar gel lubricante por la noche.^{35 36}

Los pacientes que mantengan cierta reserva glandular, podrán beneficiarse de sialogogos y de esta forma obtener secreción de sustancias protectoras de la mucosa oral, como enzimas y anticuerpos presentes sólo en la saliva natural y se refiere al estímulo mecánico local de la masticación y también gustativo, con semillas/huesos de frutas, chicles o caramelos sin azúcar. El abuso de éstos últimos puede alterar el sabor de los alimentos y provocar aumento de caries por su contenido en carbohidratos.^{35 36}

Un aspecto conocido recientemente en los pacientes con SS, es la presencia de anticuerpos frente al receptor muscarínico M3 (receptor muscarínico de la acetilcolina).^{35 36}

La pilocarpina y cevimelina, son fármacos parasimpático-miméticos que estimulan la secreción de las glándulas exocrinas.^{35 36} La pilocarpina tiene una acción sialogoga que provoca aumento de la secreción de todas las glándulas salivales, aunque la respuesta es individual, la dosis oral utilizada es de 5 mg, de 3 a 4 veces al día, el efecto aparece durante la primera hora y se mantiene

alrededor de tres horas. Los efectos secundarios, se relacionan con su acción colinérgica y se presenta en el 10%-30% de los pacientes; sudoración, escalofríos o náuseas, que desaparecen al disminuir la dosis. ³ Debe evitarse en pacientes con asma bronquial activo y enfermedades cardíacas no controladas. ^{35 36}

La cevimelina tiene una acción más potente y duradera que la pilocarpina, la dosis utilizada es de 30 mg cada 8 horas por vía oral. Provoca menor sudoración que la pilocarpina, este medicamento no se encuentra disponible en México. ^{35 36}

En el tratamiento para la caries se aconseja evitar alimentos azucarados por su fermentación rápida y el consiguiente aumento de pH ácido bucal. La higiene bucal exhaustiva con cepillos dentales blandos y la utilización de pastas dentríficas fluoradas. La infección por candida albicans se trata con antifúngicos, Se puede utilizar nistatina en suspensión, para evitar recurrencias y el tratamiento debe ser prolongado. El fluconazol en dosis única de 400 mg puede ser eficaz. Y en pacientes con prótesis dentales se debe cuidar la limpieza para evitar infecciones. ^{35 36}

En el tratamiento de la xeroftalmía los pacientes deben utilizar gafas de sol, lágrimas artificiales y evitar lugares secos. ^{35 36}

La mayoría de pacientes mejoran con el uso de las lágrimas artificiales. Los lubricantes más utilizados son compuestos de celulosa (carmelosa, hipromelosa y metilcelulosa), se debe usar de forma regular, sobre todo en lugares secos (viajes en avión, aire acondicionado). Para los pacientes con síntomas nocturnos se pueden utilizar lubricantes en forma de pomada oftálmica que retardan la evaporación. ^{35 36} En cuanto al tratamiento también se recomienda usar la Ciclosporina A que aumenta la secreción lagrimal y los pacientes con CyA, de forma significativa utilizaron menos lágrimas artificiales y mejoró el resultado de la prueba de Schirmer. ^{35 36}

3.4 Metodología.

Se realizó una búsqueda en la base de datos del laboratorio de patología bucal con el diagnóstico de sialoadenitis crónica asociada a SS del 2013-2018. Se seleccionaron 3 casos que cumplieran con el diagnóstico y que contaban con las laminillas en H&E y cubos. Se reevaluaron para ver si el diagnóstico era el correcto. Después de esto los cubos fueron cortados con el microtomo y de cada cubo se obtuvieron 5 laminillas, siendo en total 15.

Se realizó técnica de Inmunohistoquímica en el laboratorio del DEPeI de la facultad de Odontología, se usaron 3 cubos: 445-18, 095-13, 110,13, correspondientes a pacientes que presentaron sialoadenitis crónica compatible con síndrome de Sjögren.

Se realizó una técnica de desparafinación, las laminillas se sumergieron durante 10 minutos en xilol, 5 minutos en xilol-alcohol, 6 minutos en alcohol al 100 para su rehidratación seguido de 6 minutos en alcohol al 90, posteriormente se sumergieron en agua por 5 minutos aproximadamente y se procedió con la recuperación del antígeno mediante el Microwave Histostation con una temperatura de 100° en donde se usó una solución de citrato para romper el enlace y que así el antígeno quedará descubierto, con un tiempo de espera de 30 minutos.

Pasado este tiempo se sacaron las laminillas y se colocaron al chorro de agua hasta que estuvieran a temperatura ambiente, se procedió a colocar las laminillas en un coplin y se realizaron 3 lavados con solución salina tamponada con tris (TBS) con duración de 3 minutos, para después realizar un enjuague con agua oxigenada durante 20 minutos.

Se comenzó con la preparación de albumina y se realizan 3 lavados con TBS para posteriormente colocar las 15 laminillas en la cámara húmeda y con ayuda de un lápiz hidrofóbico se rodeó el tejido para que la albumina solo se localizará en el tejido, se cerró la cámara húmeda y se dejó en espera por 20

minutos, pasado este tiempo se realizaron 3 lavados con TBS y se colocó el tritón X10 al 0.2%, se dejaron las laminillas en el coplin durante 20 minutos y se comenzó con la colocación del antígeno en las laminillas, para esto se usaron las MMPs 1, 2, 3, 9 y 13, se dejaron en el refrigerador dentro de la cámara húmeda con un tiempo de espera de 24 horas aproximadamente.

Después de este tiempo se sacaron las laminillas de la cámara húmeda y se realizaron 3 lavados con TBS, se colocó el superenhacer (potenciador de genes) a todas las muestras y se dejó por 20 minutos para después colocar la peroxidasa de rábano por 30 minutos y después el cromógeno durante 5 minutos posterior a esto se realizaron los lavados con agua ionizada durante 5 minutos. Y se comenzó con la tinción de hematoxilina en un coplin de vidrio, posteriormente las laminillas se deshidrataron con alcohol al 90 y al 100 y después con xilol por 10 minutos para poder colocar la resina y el cubre objetos, las laminillas fueron visualizadas en un microscopios.

3.5 Resultados.

Para las 3 muestras con sialoadenitis crónica asociada a SS, se les realizo técnica inmunohistoquímica para identificar la presencia de las MMPs 1, 2, 3, 9 y 13. (Tabla 6)

En el caso 1, para la MMP3 se observó positividad focal leve en el citoplasma de los acinos mucosos, mientras que para la MMP9 y 13 se observó positividad moderada tanto en el citoplasma de los acinos mucosos, como en el citoplasma de las células polimorfonucleares y linfocitos. (Figura 14)

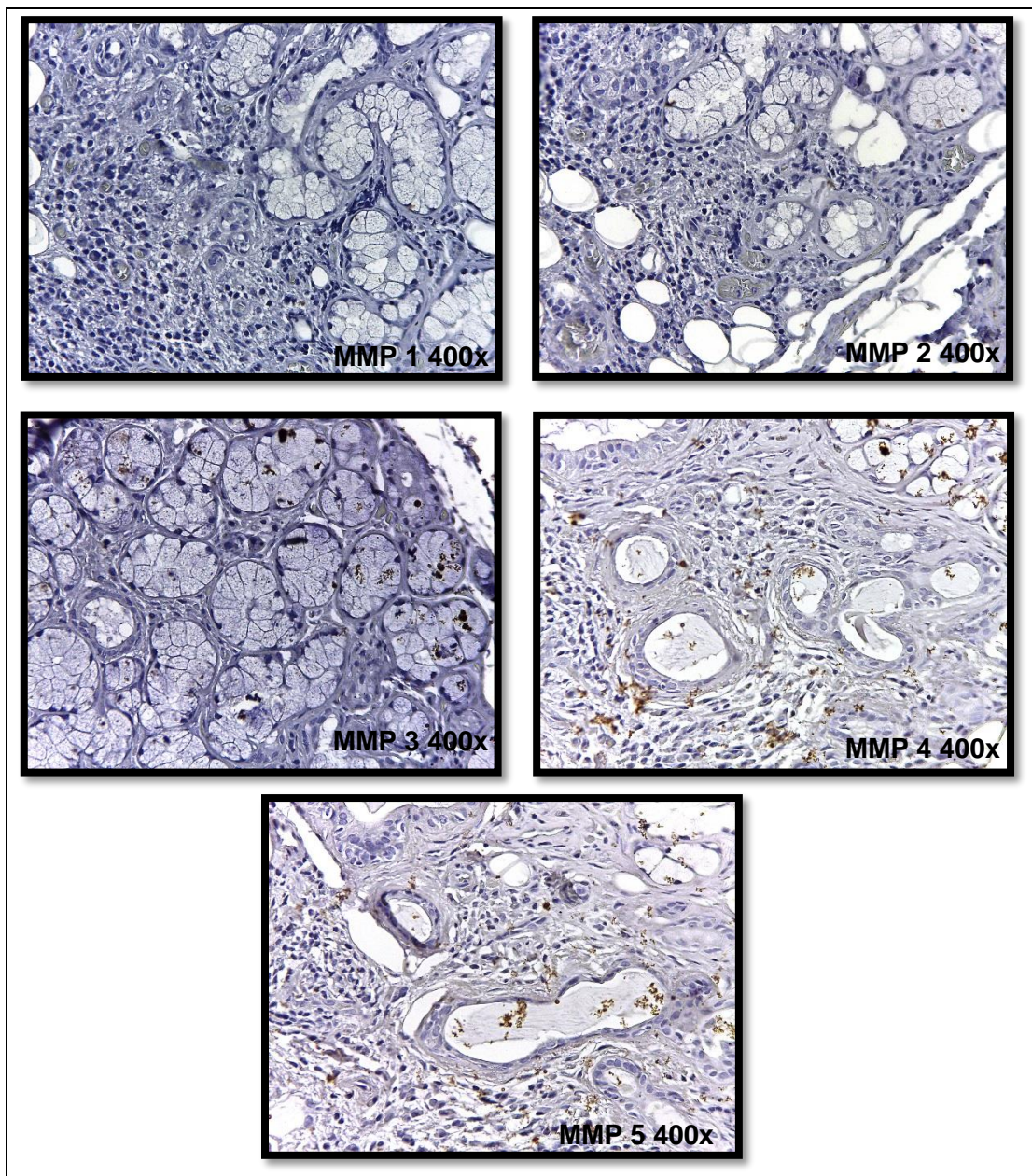


Figura 14. Fotomicrografía de la Inmunohistoquímica de la MMP 1, 2, 3, 9, 13 del caso 445-18. La MMP3 se observó positividad focal leve en el citoplasma de los acinos mucosos, mientras que para la MMP9 y 13 se observó positividad moderada tanto en el citoplasma de los acinos mucosos, como en el citoplasma de las células polimorfonucleares y linfocitos. La MMP 1, 2 resultaron negativas.

En el caso 2, la única metaloproteínasa que presentó positividad fue la MMP2, mostrando una impregnación moderada tanto en el citoplasma de los acinos mucosos así como en el citoplasma de los linfocitos y polimorfonucleares. (Figura 15)

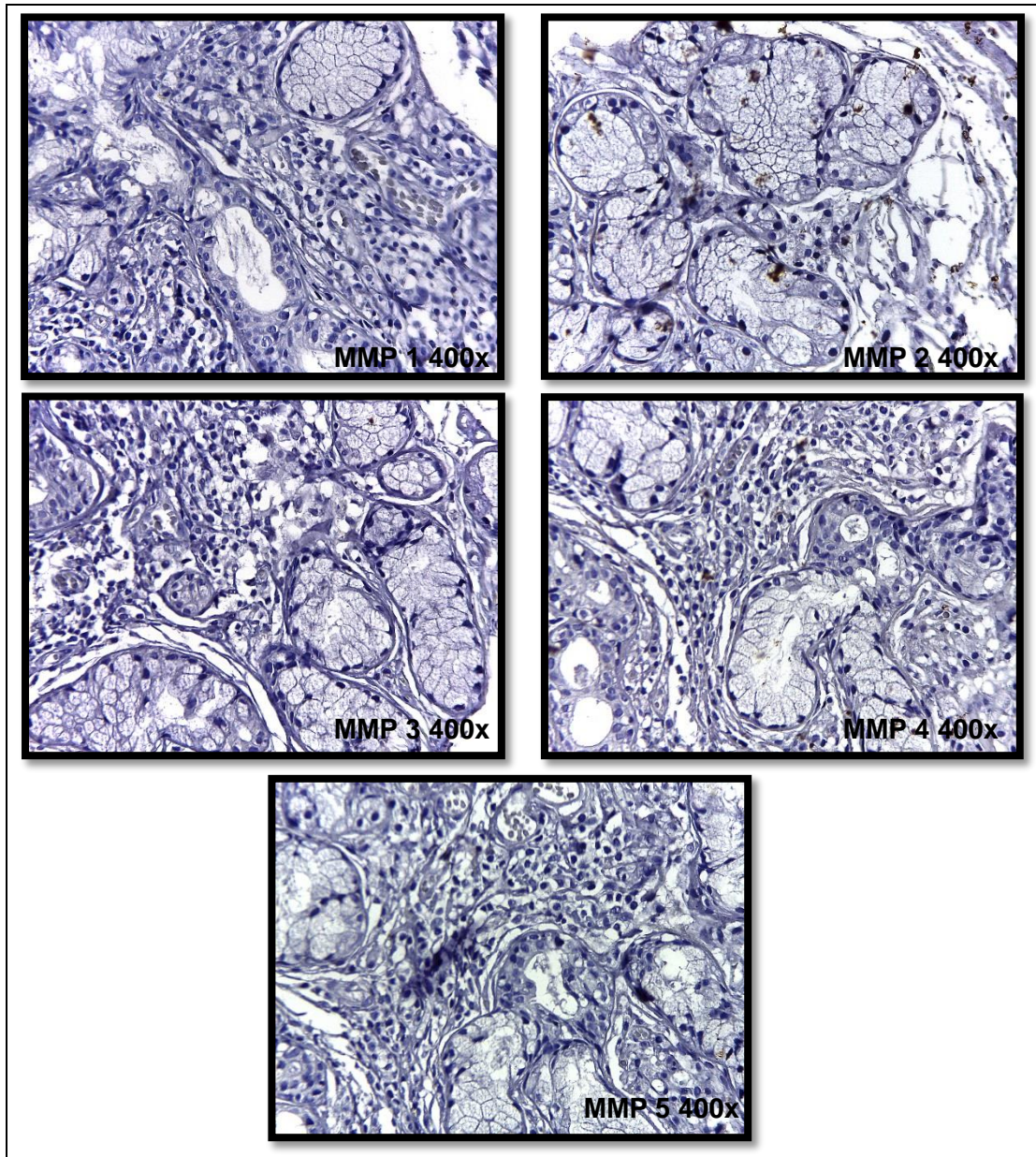


Figura 15. Fotomicrografía de la Inmunohistoquímica de las MMP 1, 2, 3, 9, 13 del caso 110-13. La MMP2 mostró una impregnación moderada tanto en el citoplasma de los acinos mucosos así como en el citoplasma de los linfocitos y polimorfonucleares. La MMP 1, 3, 9, 13 resultaron positivas.

En el caso 3, se observó positividad moderada en citoplasma de las células acinares mucosas para la MMP1, 9 y 13. La MMP 3 presentó positividad nuclear en las células cubicas ductales. Para la MMP 2 se observó positividad moderada tanto en el citoplasma de las células acinares mucosas como en los linfocitos y polimorfonucleares asociados a los acinos. (Figura 16)

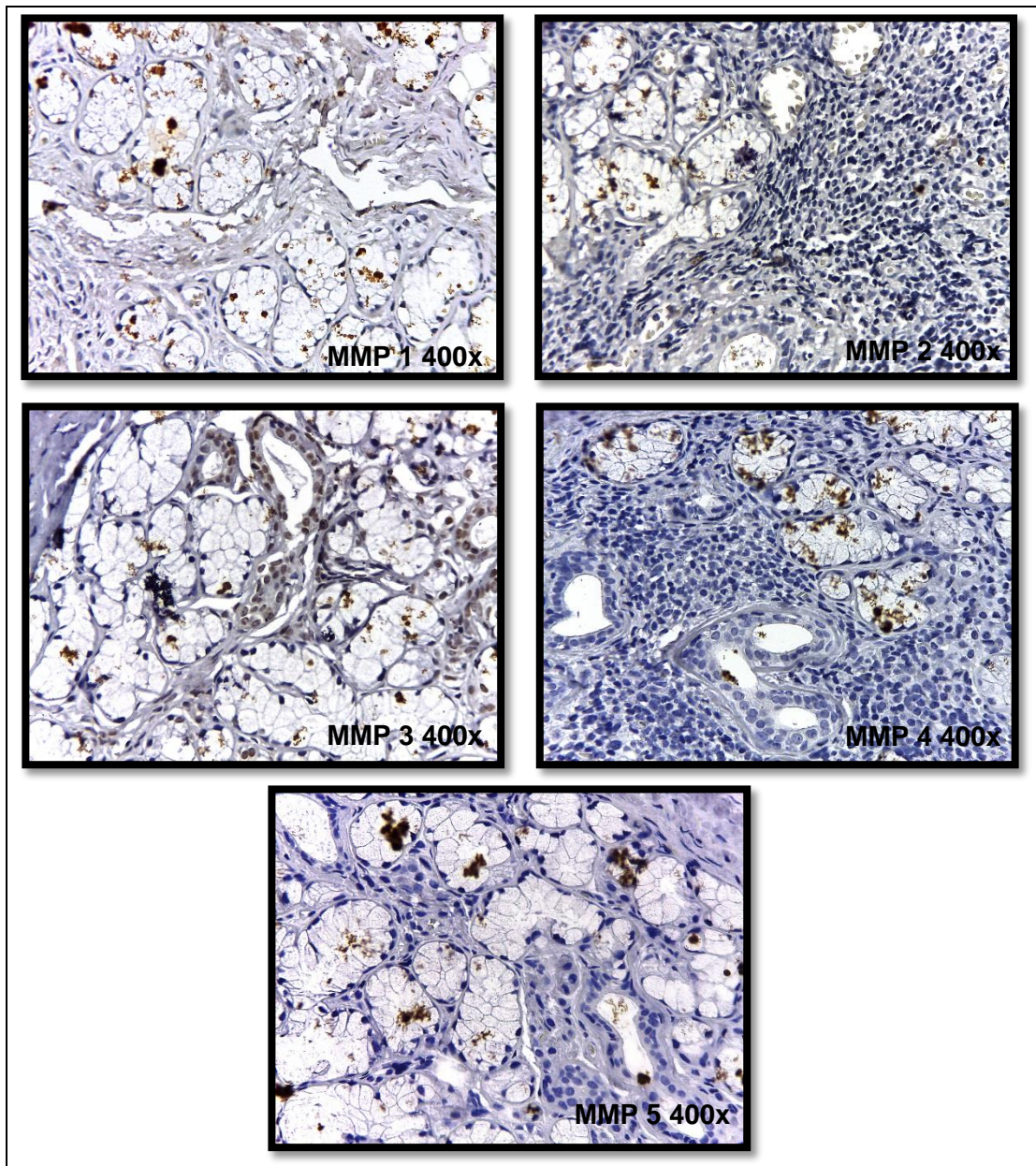


Figura 16. Inmunohistoquímica de la MMP 1, 2, 3, 9, 13 del caso 095-13. La MMP1, 9 y 13 presentaron positividad moderada en citoplasma de las células acinares

mucosas. La MMP3 presentó positividad nuclear en las células cubicas ductales. La MMP2 presentó positividad moderada tanto en el citoplasma de las células acinares mucosas como en los linfocitos y polimorfonucleares asociados a los acinos.

En general, se observó que la MMP1 solo fue positiva en 1 caso (33%), mientras que las MMPs 2, 3, 9 y 13 fueron positivas en 2 casos (67%).

Casos	MMP1 n=1 (33%)	MMP2 n=2 (67%)	MMP3 n=2 (67%)	MMP9 n=2 (67%)	MMP13 n=2 (67%)
445-18 Caso 1	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
110-13 Caso 2	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
095-13 Caso 3	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

Tabla 6. Resultados de positividad celular de las diferentes MMPS utilizadas en el estudio.

3.6 Discusión.

En la literatura hay diversos artículos en donde relacionan las MMP con el SS. Pérez P. y cols.³⁷ en el 2000 estudiaron la actividad de MMP 2, 3 y 9 en muestras de SS. Encontraron que la cuantificación de MMP 2 es la misma en pacientes sanos que en pacientes con SS, mientras que la cuantificación de MMP 3 fue mayor en pacientes que presentaban la enfermedad. Tanto MMP 3 y 9 presentaron actividad en los acinos mucosos y en las células ductales, observaron que estas dos MMP en conjunto degradaban los componentes de la lámina basal. Por lo tanto, ellos asociaron su presencia a la severidad de la enfermedad. Nosotros obtuvimos resultados parecidos a los reportados. Por

medio de IHQ observamos positividad para MMP3 y 9 tanto en los acinos mucosos como en las células ductales. Debido a ello, podríamos deducir que en los 2 casos que tuvimos positividad para estas MMPs la enfermedad era más severa.

Dinescu S y cols.³⁸ en el 2017 realizaron un estudio con MMP2 y 8 en pacientes con SS, mediante un perfil histopatológico e inmunohistoquímico encontraron un incremento de estas MMPs localizándose en los acinos mucosos que presentaban además pérdida de la polaridad nuclear y destrucción de la lámina basal. Además, Konttinen Y. y cols.³⁹ en 1988 realizaron un estudio para ver la actividad de MP2 y 9, mediante Western Blot en donde estas expresaron mayor actividad en pacientes con SS. En nuestro estudio obtuvimos resultados similares ya que las MMPs se localizaron principalmente en los acinos mucosos. Con estos hallazgos creemos que los dos casos positivos para MMP2 estarían por presentar destrucción en la lámina basal.

Maciejczyk M. y cols.⁴⁰ en 2016 realizaron un estudio para ver la función de MMP1, 3 y 9 mediante inmunohistoquímica en donde encontraron que MMP1 y 9 incrementaron la destrucción de la MEC y en conjunto con MMP1 causaron degradación de la colágena, laminina, fibronectina y gelatinasa. Aún cuando nosotros observamos la expresión de MMP1 solo en un caso, la MMP9 si fue positiva en la mayoría de los casos lo que podría relacionarse a la destrucción de la MEC en nuestros casos de sialadenitis crónica. Se necesitarían más muestras para determinar el papel o expresión de la MMP 1.

3.7 Conclusiones

Las MMP parecen jugar un rol importante en el desarrollo del SS debido a su capacidad para destruir y/o atrofiar a las células acinares y ductales, así como participar en la degradación de la MEC. Estos factores podrían determinar la severidad de la enfermedad.

Para conocer cuál es el mecanismo que subyace en el daño a los tejidos ocasionados por las MMPS, se necesitan estudios posteriores con un mayor número de muestra que incluyan ensayos biomoleculares de actividad enzimática y/o de inmunolocalización más específica que nos permitan identificar la molécula diana de estas proteínas en los tejidos de los pacientes con SS. Esto nos permitiría tener una mayor comprensión de la enfermedad así como proponer blancos terapéuticos futuros.

El conocimiento del SS es clave en el éxito del tratamiento por el odontólogo, quien puede fracasar en su labor por fallas en el diagnóstico oportuno y desconocimiento acerca de un protocolo de tratamiento. Es importante identificar los síntomas y signos del SS ya que diversas enfermedades pueden llegar a presentar la misma sintomatología. El tratamiento debe ser integral y requiere la referencia a facultativo, en este caso a reumatología y oftalmología.

Referencias bibliográficas

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 9na ed. España. Editorial Elsevier. 2015. Pp 145-165
2. Corominas H, Fíguls R, Riela M. Síndrome de Sjogren. Reumatol Clin. 2008. Marzo. Hallado en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-sindrome-sjogren-articulo-resumen-S1699258X08761357>.
3. Goicovich, Eduardo, et al. Enhanced degradation of proteins of the basal lamina and stroma by matrix metalloproteinases from the salivary glands of Sjögren's syndrome patients: Correlation with reduced structural integrity of acini and ducts. Arthritis & Rheumatism, vol. 48, n° 9. 2003. Septiembre. Hallado en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.11178>
4. Pérez, Paola, et al. Increased acinar damage of salivary glands of patients with Sjögren's syndrome is paralleled by simultaneous imbalance of matrix metalloproteinase 3/tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and matrix metalloproteinase 9/tissue inhibitor of metalloproteinases 1 ratios. Arthritis & Rheumatism, vol. 52, n° 9. 2005. Septiembre. Hallado en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.21265>.
5. Pérez, Paola, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in labial salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome: Mechanisms of exocrine parenchyma destruction. Arthritis & Rheumatism, vol. 43, n° 12. 2001. Marzo. Hallado en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/15290131%28200012%2943%3A12%3C2807%3A%3AAID-ANR22%3E3.0.CO%3B2-M>
6. Luzmila J, Villareal A, Ceceñas L, Salas J. Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. Permanyer. 2016. Hallado en:

https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n3/GMM_152_2016_3_371-380.pdf.

7. Laboratorios Craveri SAIC. El síndrome de Sjögren. Dental World. Hallado en: <http://gbsystems.com/trabajo/sindrome.htm>
8. Ramos Casals M, H. Stone John, M. Moutsopoulos. Sjögren's Syndrome, Diagnosis and Therapeutics. Editorial Springer. 2012.
9. Martínez J, Reyes Y. Sjögren syndrome. Revista Cubana de Medicina. 2010. Junio. Hallado en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200006
10. J Rosas, M García-Carrasco, M Ramos-Casals, J Ena, Pascual. Afectación oral. En: Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Anaya JM, Coll J, Cervera R, Font J, editores. Síndrome de Sjögren. Barcelona: Masson: 2003.139-155. Hallado en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3122473.pdf>
11. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 8ª edición. España. Editorial Elsevier. 2015. Pp. 1-33.
12. Fernández C, Rosas J, Santos G, Jovani V, Martín R, Ibero I, Roman J, Ramos M. Síndrome de Sjogren primario. Reumatología. 2008. Hallado en: <https://svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-8-Sindrome-de-Sjogren-primario.pdf>
13. Gomez N. Síndrome de Sjögren. Síntomas, causas y tratamientos. Doctuo. 2019. Agosto. Hallado en: <https://www.doctuo.es/medicos/sindrome-de-sjogren>.
14. Wilson R, Provost T, Bias W. Sjögren's syndrome. Influence of multiple HLA-D region alloantigens on clinical and serologic manifestation. Arthritis Rheum. 1984. Hallado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994200/>.
15. Gonzalez M, Malpica E, Macías B. Xerostomía. Gaceta Mexicana de Oncología. 2011. Julio. Hallado en: [https://www.elsevier.es/es-revista-](https://www.elsevier.es/es-revista)

gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-xerostomia-X1665920111278404.

16. Ibáñez N, López C, Piña Y. Frecuencia de síndrome de Sjögren en pacientes con hiposalivación. Revista ADM. 2012. Noviembre-Diciembre. Vol LXIX. Hallado en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2012/od126g.pdf>
17. Pereira V, Asquino N, Apellaniz D, Bueno L, Tapia G, Bologna R. Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) en Odontología. Scielo. 2016. Noviembre. Hallado en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ode/v18n28/v18n28a04.pdf>
18. Cascales M, Alvarez J. Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer. Real Academia Nacional de Farmacia. 2009. Septiembre. Hallado en: <https://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1076/1082>.
19. Burgos M, Piwonka D, Alfaro O, Muñoz D, Martínez F, Pinto O, Ríos H, Inmunodetección de metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs)-2, -9, -13 y -14 en lesiones apicales asociadas con periodontitis apical asintomática. Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral, vol. 4, n° 1. 2011. Abril. Hallado en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S071901072011000100004&script=sci_arttext&lng=en
20. Ship J, Fox P, Baum B. How much saliva is enough? Normal function defined. JADA. 1991. Hallado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2019691>.
21. Bascones, A., et al. Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre "Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente". Avances en Odontoestomatología. 2007. Junio. Hallado en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852007000300002&lng=es&nrm=iso.

22. Perez S, Castejon E. Manejo de las alteraciones de la secreción salival Gaceta dental. Hallado en: <https://gacetadental.com/2009/03/manejo-de-las-alteraciones-de-la-secrecin-salival-31305/>.
23. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's Syndrome in the North East of England: a long term follow-up study. Rheumatology. 1999. Hallado en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/38/3/245/1783403>
24. Diez C, Lema J, Álvarez N, Atanes A, De Toro F, Pinto J. Aspectos actuales del síndrome de Sjögren: etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Elsevier. 2010. Junio. Hallado en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-aspectos-actuales-del-sindrome-sjogren-S1577356610000230>
25. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. 2001. Junio; 216:2109-2116. Hallado en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/338077>
26. García EB, Delfin O, Lavandero AM, Saldaña A. Principales proteínas salivales: estructura, función y mecanismos de acción. Scielo. 2012. Diciembre. Hallado en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2012000400004.
27. Boyd K. ¿Qué es una úlcera de la córnea? American Academy of Ophthalmology 2018. Noviembre. Hallado en: <https://www.aao.org/salud-ocular/enfermedades/ulcera-de-la-cornea>
28. Ibáñez N, López C, Piña Y. Frecuencia de síndrome de Sjögren en pacientes con hiposalivación. Revista ADM. 2012. Noviembre-Diciembre. Vol LXIX. Hallado en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2012/od126g.pdf>

29. Rosas J, Baixa M. Síndrome Sjögren Criterios Clasificación SICCA-ACR. 2014. Febrero. Hallado en: <https://airemb.es/wp-content/uploads/2016/01/airemb-profesionales-presentaciones-sindrome-sjogren-criterios-clasificacion-sicca-acr.pdf>
30. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's Syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993. Hallado en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.1780360309>
31. Caceres V. Zeroing in on Sjögren's dry eye. *EyeWorld*. Hallado en: <https://www.eyeworld.org/zeroing-sj-gren-s-dry-eye>
32. Samuel B, Gutierrez A, McCulley J. Atlas y de texto de patología y cirugía corneal. España. Editorial de Jaypee Brothers Medical Publishers. 2011. Pp 81-91.
33. Cartier L, Vergara C, Ramírez E. Proteína Tax (HTLV-I), probable factor patogénico y marcador del síndrome sicca que se asocia a HAM/TSP. *Revista médica de Chile*, vol. 133, n° 10. 2005. Octubre. Hallado en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872005001000007&script=sci_arttext
34. Harley J, Alexander E, Bias W et al. Anti-Ro(SS-A) and anti-La(SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1986. Hallado en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.1780290207>.
35. Kassan S, Moutsopoulos H. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004. Hallado en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/217138>
36. Beckman K, Luchs J, Milner M. Making the diagnosis of Sjögren's syndrome in patients with dry eye. *PubMed*. 2015. Diciembre. Hallado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699514/>.

37. Perez P. et al. Differential expression of matrix metalloproteinases in labial salivary glands of patients with primary sjögren's syndrome. Arthritis & rheumatism. Vol. 43, No. 12, December 2000. Hallado en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/1529-0131%28200012%2943%3A12%3C2807%3A%3AAID-ANR22%3E3.0.CO%3B2-M>
38. Dinescu S. et al. Histopathological and immunohistochemical profile in primary Sjögren's syndrome. Romanian Journal of Morphology & Embryology. 2017. Hallado en: <http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/580217409417.pdf>
39. Konttinen Yrjö, et.al. Matrix Meta[[oproteinase (MMP)-9 Type IV Collagenase/Gelatinase Implicated in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. Pubmed. 1988. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0945053X98900865>
40. Maciesjczyk Mateosz et. al. The Significance of Matrix Metalloproteinases in Oral Diseases. Pubmed. 2016. Hallado en: <http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2016/25/2/383.pdf>