



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Manejo médico – odontológico del Síndrome de Sjögren

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:

GABRIELA OLIVARES FLORES

TUTOR: M.C. LUIS IVÁN MALDONADO CORTE

Vo. Bo.
14/12/2021



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque sé que en cada paso que he dado ha estado conmigo y me ha dado la fuerza necesaria para cumplir mis metas.

A mis padres, María Eugenia Flores y Mario Olivares, porque sabiendo que no existirá una forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo, quiero que sepan que el objetivo logrado también es suyo, porque sin su ayuda nada hubiera sido posible. Gracias, porque todo su cariño me ha enseñado a no rendirme.

A mi hermana Elizabeth, por su apoyo incondicional, gracias por ser mi ejemplo de perseverancia, por creer siempre en mí y nunca soltarme.

En memoria de mis seres queridos: Enrique, Adrián, Sofía, Claudia, Edgar, Gregorio. Por todo el amor y cada palabra de aliento que me regalaron en esta vida, siempre vivirán en mi corazón.

A mi amiga Jessica, por estar en cada momento, gracias por enseñarme que las amistades verdaderas existen.

A mis amigos de facultad, porque lograron que la carrera en momentos difíciles se hiciera alegre, por el apoyo brindado dentro y fuera de las aulas.

A mi tutor, el M.C. Luis Iván Maldonado Corte, gracias por ser parte de mi formación como profesional, por todo el apoyo en la realización de este trabajo y por la fortuna de conocerlo académicamente.

Finalmente, quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México, por abrirme las puertas del conocimiento, por darme la oportunidad de saber lo que

implica el espíritu universitario; por todos los amigos que me ha permitido conocer y a los cuales atesoro muy dentro de mi corazón y por permitirme conocer y disfrutar de su gran riqueza científica, humanística y cultural.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVOS	7
CAPÍTULO 1: GENERALIDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	8
1.1 Morfofisiología de las glándulas salivales	8
1.1.1 Glándulas salivales menores	8
1.1.2 Glándulas salivales mayores	10
1.1.3 Componentes de la saliva	19
1.1.4 Funciones de la saliva	19
CAPÍTULO 2: SÍNDROME DE SJÖGREN	22
2.1 Definición y clasificación	22
2.2 Epidemiología	23
2.3 Etiología	24
2.4 Patogénesis	26
2.5 Manifestaciones clínicas	32
2.5.1 Manifestaciones glandulares	32
2.5.2 Manifestaciones extraglandulares	33
2.6 Diagnóstico	38
2.6.1 Criterios de clasificación	38
2.6.2 Pruebas de diagnóstico	42
2.6.2.1 Pruebas de laboratorio	42
2.6.2.2 Pruebas oftalmológicas	43
2.6.2.3 Pruebas cuantitativas de flujo salival	44
2.6.2.4 Biopsia de glándulas salivales	52
2.6.3 Diagnóstico específico y diferencial	54
2.7 Tratamiento médico	58
CAPÍTULO 3: MANIFESTACIONES ORALES SECUNDARIAS AL SÍNDROME DE SJÖGREN	66
3.1 Xerostomia	66
3.2 Hipofunción de glándulas salivales	67
3.3 Cambios en la microbiota oral	67

3.4 Caries	68
3.5 Gingivitis/Periodontitis	69
3.6 Infecciones micóticas	71
3.7 Dolor orofacial	72
3.8 Disfagia/Disgeusia	73
3.9 Hipertrofia de las glándulas salivales	73
3.10 Reflujo gastroesofágico	74
3.11 Lesiones orales de etiología autoinmune	74
3.12 Otras lesiones de la mucosa oral	75
CAPÍTULO 4: ATENCIÓN INTEGRAL PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN	76
4.1 Manejo Odontológico	76
4.2 Pronóstico	79
CONCLUSIONES	81
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica crónica de presentación insidiosa, de curso variable y con un espectro amplio de manifestaciones clínicas.

La prevalencia es de 0.01 a 0.72%, con una incidencia de 3 a 11 casos por cada 100 000 individuos. Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una relación 10:1. Aunque se presenta a cualquier edad, el mayor pico es entre los 30 a 50 años.

Es frecuente que los signos y síntomas de dicha patología se subestimen por parte del paciente y del personal de salud a cargo, que en este caso es el médico u odontólogo, por lo que la detección se realiza con frecuencia en etapas tardías. Al igual que otras enfermedades reumatológicas, el tiempo aproximado que transcurre entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad en algunas series es de 7 a 10 años.

Por lo anterior, el desarrollo de este tema está encaminado a describir la evolución del síndrome, desde su etiopatogenia hasta su manejo médico – odontológico a través de distintas alternativas terapéuticas, así como poder establecer un diagnóstico precoz en la práctica odontológica con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes y lograr un pronóstico favorable con la mayoría de los tratamientos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las características clínicas del síndrome de Sjögren para que el cirujano dentista sea capaz de realizar un diagnóstico oportuno, efectuar tratamientos adecuados, hacer referencia con el especialista y mejorar la calidad de vida y sobrevida del paciente.

Objetivos específicos

- 1) Explicar la anatomía y fisiología de las glándulas salivales.
- 2) Exponer los principales signos y síntomas.
- 3) Comprender el porqué de las manifestaciones orales asociadas a esta exocrinopatía.
- 4) Conocer los criterios de clasificación vigentes para el SS primario.
- 5) Determinar el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con SS.
- 6) Orientar la toma de decisiones clínicas con base a la evidencia científica actual.
- 7) Mejorar la efectividad, seguridad y calidad de la atención odontológica, contribuyendo de esta manera al bienestar de la comunidad.

CAPÍTULO 1

GENERALIDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales se dividen en mayores y menores. Las mayores están constituidas por tres pares de glándulas (parótida, submandibular y sublingual), externas a la cavidad bucal y que drenan a través de conductos excretores.¹

Además de las glándulas salivales principales, existen pequeñas glándulas salivales accesorias dispersas por el paladar, los labios, las mejillas, las tonsilas y la lengua.¹

La principal función de cada una de ellas es la secreción de la saliva; la cual es vital para degustar, iniciar el proceso de digestión, permitir la correcta deglución de los alimentos, mantener una adecuada hidratación de la mucosa bucal, etc.¹

1.1 Morfofisiología de las glándulas salivales

1.1.1 Glándulas salivales menores

Las glándulas salivales desembocan o secretan en la cavidad oral. La mayoría son glándulas pequeñas que se encuentran en la submucosa o la mucosa del epitelio oral que recubre la lengua, el paladar, carrillos y labios, y se abren directamente en la cavidad oral o a través de pequeños conductos.²

- **Glándulas labiales**

Se localizan distribuidas en la mucosa labial. La secreción salival que confieren es de tipo seromucoso. Contribuyen con una fracción muy pequeña del volumen salival total, pero su contribución es fundamental ya que aportan más de un tercio de las IgAs que existen en la misma.³

- **Glándulas genianas**

También conocidas como bucales o vestibulares. Desde el punto de vista anatómico, constan de dos grupos: genianas o yugales (distribuidas en toda el área de los carrillos) y retromolares o molares (en la región de los molares superiores). El tipo de secreción es seromucosa.³

- **Glándulas palatinas**

Se despliegan en tres grupos diferentes que se ubican en paladar duro, paladar blando y úvula y pliegue glosopalatino o pilar anterior del istmo de las fauces. Producen, principalmente, secreción mucosa (más viscosa y rica en mucina, cistatina y amilasa).³

- **Glándulas linguales**

El órgano lingual se caracteriza por proveer los tres tipos de secreción salival. En la porción anterior su contenido es seromucoso y en la zona media, dorso y bordes laterales de la lengua, su producción es más serosa (aporta IgA, lisozima y peroxidasa).³

1.1.2 Glándulas salivales mayores

Se presentan en tres pares de glándulas bilaterales, dispuestas en la proximidad de la cavidad bucal, siguiendo una curva concéntrica a la de la mandíbula.²

De posterior a anterior, se encuentra la glándula parótida, submandibular y sublingual.

- **Glándulas parótidas**

Se encuentran completamente fuera de los límites de la cavidad oral. Se sitúan anterior y caudal a la mitad inferior del pabellón auricular; superficial, posterior y profunda a la rama de la mandíbula (FIG. 1). Se extienden caudalmente hasta el borde inferior de la mandíbula y cranealmente hasta el arco cigomático. Posteriormente cubren la parte anterior del músculo esternocleidomastoideo y se extienden anteriormente hasta la mitad del músculo masetero.^{1,2}

El **conducto parotídeo** abandona el borde anterior de la glándula parótida a mitad de camino entre el arco cigomático y la comisura bucal. Atraviesa la cara siguiendo una dirección transversal y, tras cruzar el borde medial del músculo masetero, se introduce profundamente en la almohadilla grasa de la boca y atraviesa el músculo buccinador. Desemboca en una pequeña papila en la cavidad bucal a nivel del segundo molar superior.²

Aunque son el par más grande, solo contribuyen con el 30 % de la saliva total; produciendo una secreción serosa casi pura.⁴

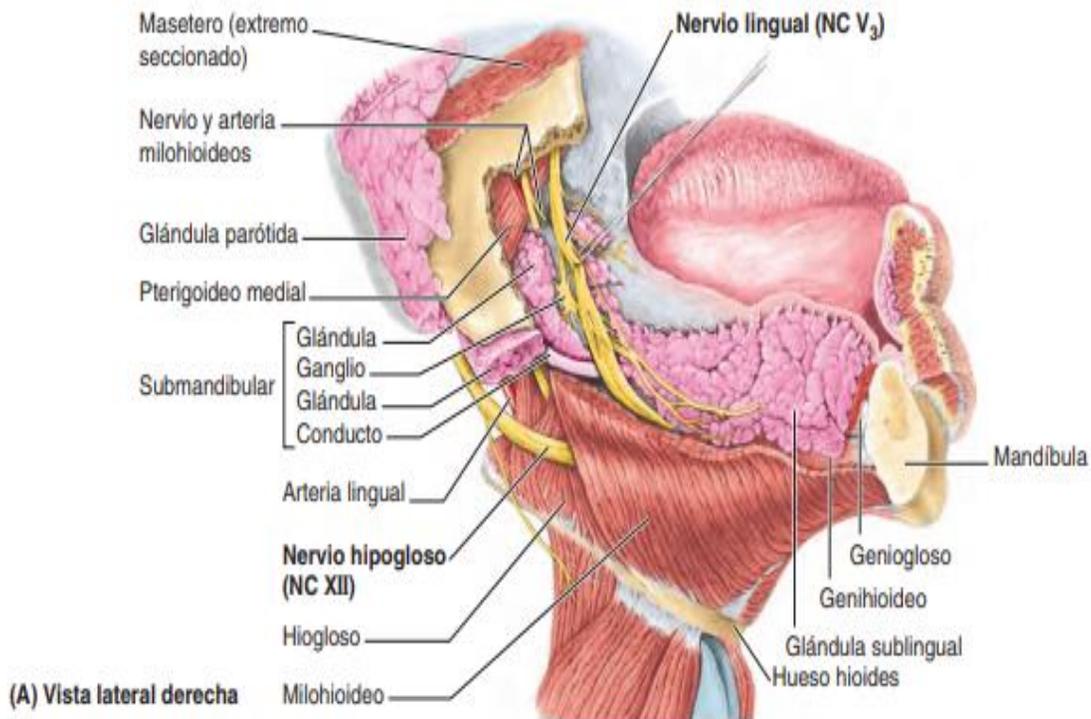


FIGURA 1. Glándulas salivales parótida, submandibular y sublingual. ¹

Relaciones importantes

A través de la glándula parótida discurren diversas estructuras importantes, entre las que se incluyen el nervio facial (VII), la arteria carótida externa, la vena retromandibular y sus venas tributarias.^{1,2}

Nervio facial: Abandona el cráneo a través del agujero estilomastoideo y se introduce en el espesor de la glándula parótida, donde generalmente se divide en un tronco superior y otro inferior.²

De los bordes superior, anterior e inferior emergen cinco grupos de ramas terminales del nervio facial: **temporal**, **cigomática**, **bucal**, **marginal de la mandíbula** y **cervical** (FIGS. 2 y 3).^{1,2}

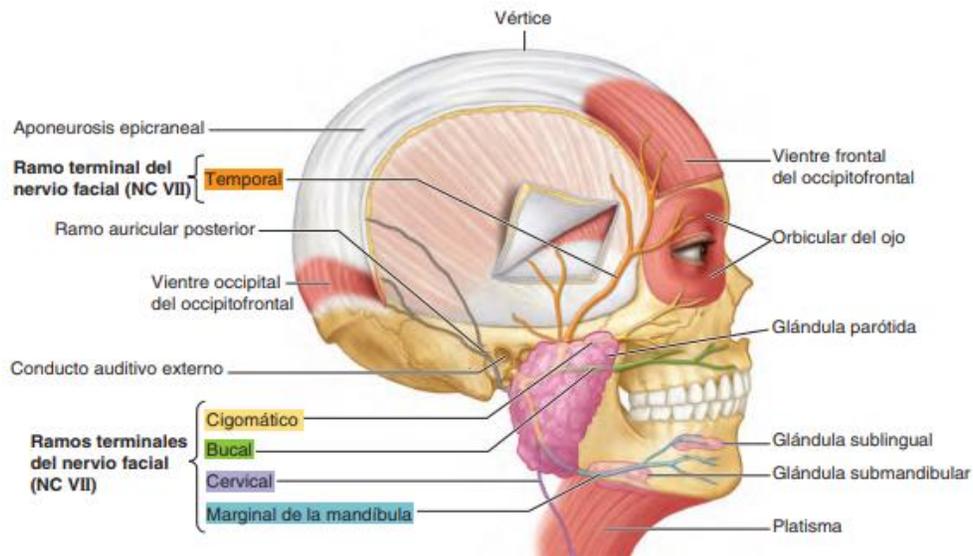


FIGURA 2. Ramas terminales del nervio facial (VII).¹



FIGURA 3. Método sencillo para mostrar el trayecto general de las cinco ramas terminales del nervio facial.¹

Arteria carótida externa y sus ramas: Penetra en el interior de la glándula o discurre profunda a su extremo inferior. La arteria maxilar sigue una dirección horizontal profunda a la mandíbula; la arteria temporal superficial abandona el borde superior de la glándula tras emitir la **arteria transversa de la cara** (FIG. 4).^{1,2}

Vena retromandibular y sus tributarias: Se forma en el parénquima de la glándula parótida por la unión de las **venas maxilar y temporal superficial** (FIG.4), y discurre inferiormente en su interior. Suele dividirse en una rama anterior y otra posterior justo por debajo del borde inferior de la glándula.^{1,2}

Vascularización, inervación y drenaje linfático de las glándulas parótidas

La glándula parótida recibe su irrigación de las numerosas arterias que atraviesan su parénquima. En cuanto a la inervación sensitiva, esta depende del **nervio auriculotemporal** (rama del nervio mandibular V₃).²

El nervio auricular transporta a la glándula fibras parasimpáticas postganglionares secretomotoras que tienen su origen en el ganglio ótico. Las fibras parasimpáticas preganglionares del ganglio ótico provienen del nervio glossofaríngeo (IX).²

Los vasos linfáticos procedentes de la glándula parótida drenan en los nódulos que están encima o dentro de la glándula. Estos nódulos parotídeos drenan en los nódulos cervicales superficiales y profundos.²

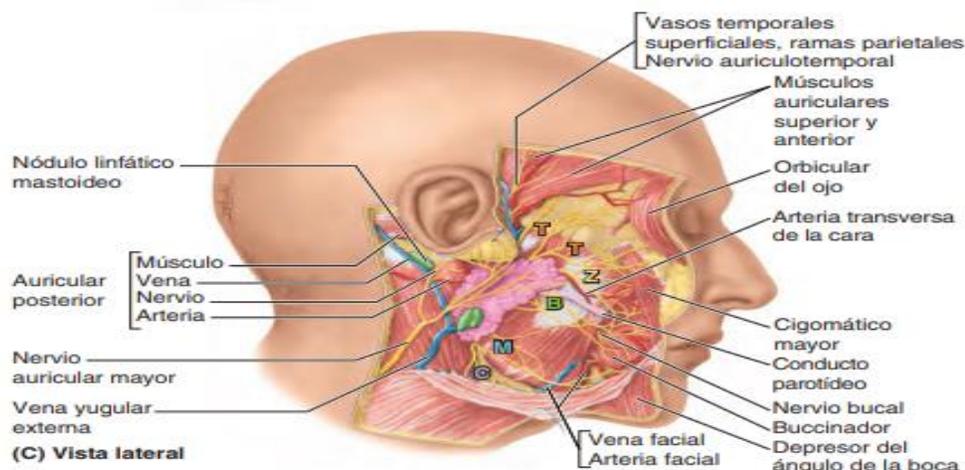


FIGURA 4. Vascularización e inervación de la glándula parótida.¹

- **Glándulas submandibulares**

Las glándulas submandibulares alargadas son más pequeñas que las parótidas, pero más grandes que las sublinguales. Tienen forma de garfio (Fig.5) y elaboran cerca del 60% de la producción total de saliva.^{2,4}

El **conducto submandibular** emerge desde la cara medial de la parte profunda de la glándula en la cavidad oral y se dirige hacia delante para abrirse sobre la cima de una papila sublingual (**carúncula sublingual**), al lado de la base del frenillo de la lengua (FIGS. 5 y 6 A, B).^{1,2}

El nervio lingual da la vuelta por debajo del conducto submandibular, cruzando primero la cara lateral y después la cara medial del conducto, luego desciende anteromedialmente hacia el suelo de la cavidad oral y después asciende hasta la lengua.²

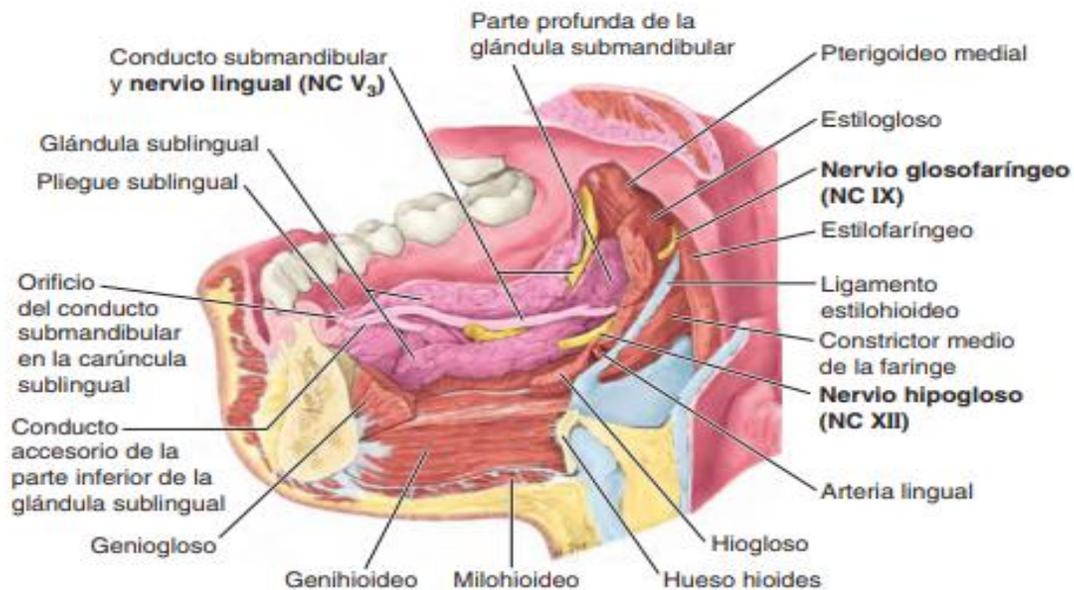


FIGURA 5. Glándulas submandibular y sublingual, ubicadas en el suelo de la boca.¹

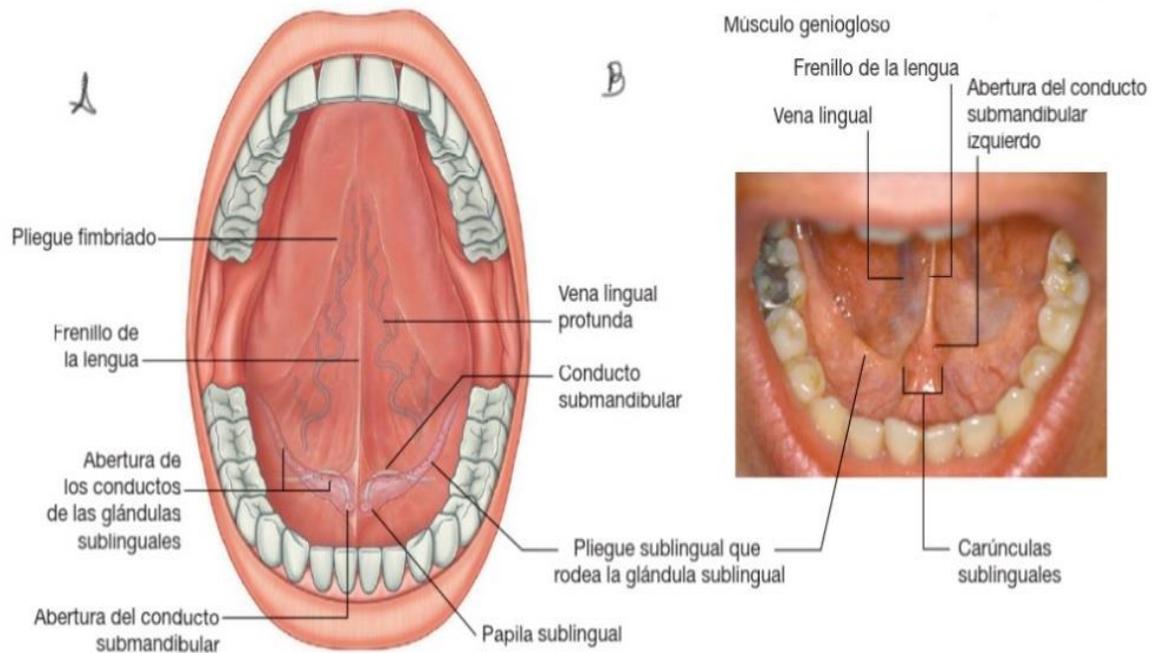


FIGURA 6. Glándulas submandibulares y sublinguales. A) Vista anterior. B) Vista anteroinferior.²

- **Glándulas sublinguales**

Las glándulas sublinguales son las más pequeñas de los tres pares principales de glándulas salivales. Tienen forma de almendra y están inmediatamente laterales al conducto submandibular, y se asocian con el nervio lingual en el suelo de la cavidad oral (Fig.5). Cada glándula sublingual descansa directamente sobre la superficie medial de la mandíbula, donde forma un surco poco profundo (fosa sublingual) superior al tercio anterior de la línea milohioidea.^{1,2}

El borde superior de la glándula sublingual forma un pliegue alargado de mucosa (**pliegue sublingual**), que se extiende desde la cara posterolateral del suelo de la cavidad oral hasta la papila sublingual al lado de la base del frenillo de la lengua en la línea media anteriormente.^{1,2}

La glándula sublingual drena en la cavidad oral a través de numerosos conductos pequeños (conductos sublinguales menores) que se abren en la cresta del pliegue sublingual. En ocasiones, la parte más anterior de la glándula drena a través de un conducto (conducto sublingual mayor), que finaliza junto con el conducto submandibular en la carúncula sublingual (FIG. 6).^{1,2}

Estas glándulas elaboran alrededor del 5% de la producción total de saliva, la cual es mixta (serosa y mucosa), pero en su mayor parte mucosa.^{2,4}

Vascularización, inervación y drenaje linfático de las glándulas submandibulares y sublinguales

Las glándulas submandibulares y sublinguales están irrigadas por ramas de las arterias facial y lingual.²

Las venas que proceden de las glándulas submandibulares y sublinguales drenan en las venas lingual y facial

Los vasos linfáticos procedentes de las glándulas submandibulares y sublinguales drenan principalmente en los nódulos submandibulares y después en los nódulos cervicales profundos, especialmente en el nódulo yugolomohioideo.²

La inervación parasimpática de todas las glándulas salivales de la cavidad oral es a través del nervio facial (VII), que se unen a ramas de los nervios maxilar (V₂) y mandibular (V₃), en la fosa infratemporal (FIG.7).²

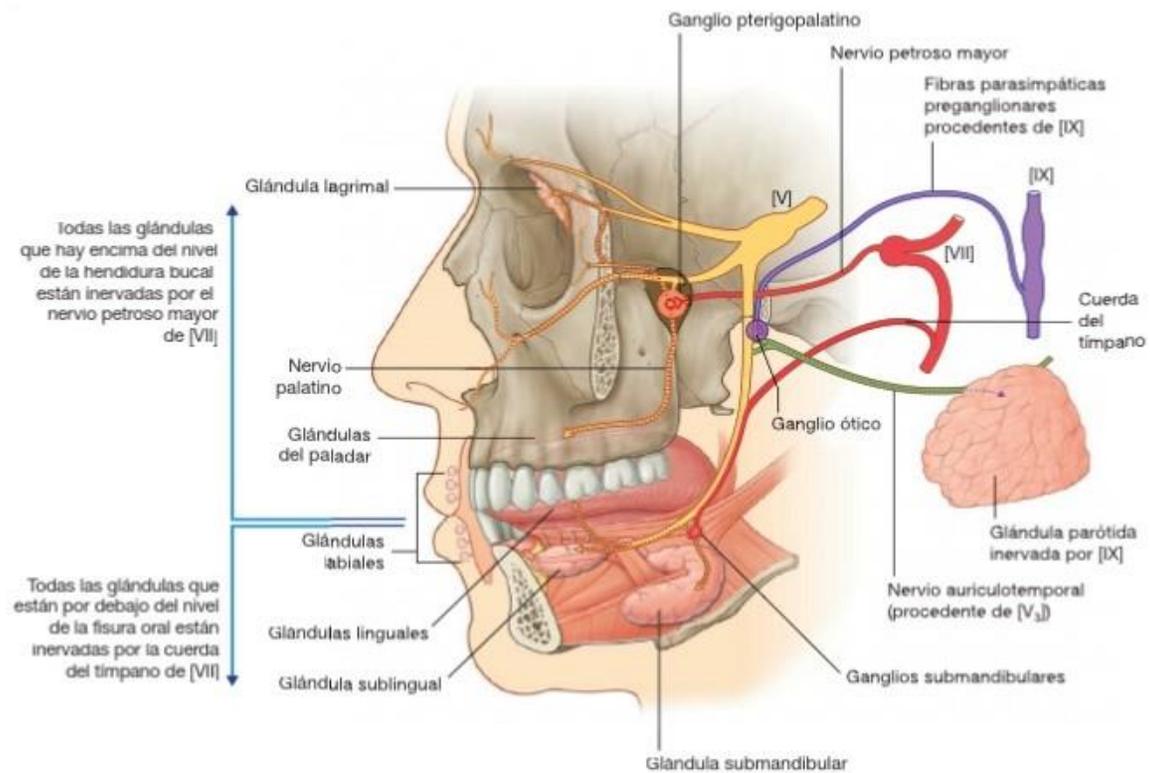


FIGURA 7. Inervación secretomotora (parasimpática) de las glándulas salivales.²

➤ Histología de las glándulas salivales mayores

Las glándulas salivales mayores son glándulas tubuloalveolares ramificadas cuya cápsula de tejido conectivo proporciona tabiques que las subdividen en lóbulos y lobulillos.⁴

Cada una de estas tiene una porción secretora y un conducto. De acuerdo con algunos autores, el conjunto del acino, conducto intercalado y conducto estriado constituye el **acino**, la unidad funcional de una glándula salival.⁴

Las porciones secretoras de las glándulas salivales se componen de células secretoras serosas y/o de moco, dispuestas en acinos (alvéolos) o túbulos recubiertos por células mioepiteliales. Los conductos de dichas glándulas están muy ramificados y varían de conductos intercalares muy pequeños a conductos principales (terminales) muy grandes (FIG. 8).⁴

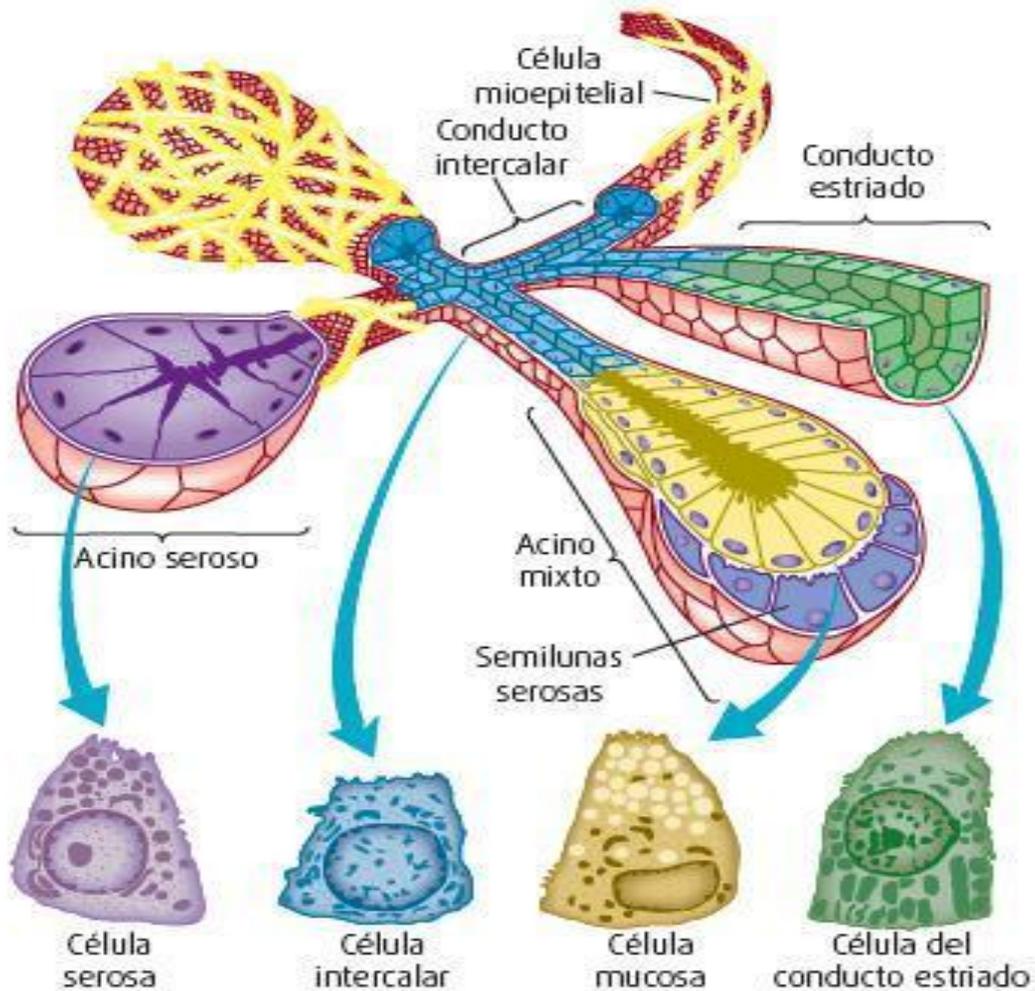


FIGURA 8. Acinos, conductos y tipos celulares de una glándula salival.⁴

1.1.3 Componentes de la saliva

La saliva contiene diversos compuestos orgánicos, como la α -amilasa, IgA y lisozima, que inician el proceso de digestión y protegen a la cavidad bucal de bacterias, respectivamente. Las secreciones de las tres glándulas difieren en su proporción relativa de componentes proteínicos y mucinosos, lo cual es consecuencia del número relativo de células serosas y mucosas de los acinos salivales. Asimismo, también contiene lactoferrina, iones de tiocinato y calicreína.⁵

- **Tipos de excreción salival**

Saliva serosa: Las glándulas salivales mayores producen saliva de tipo serosa (secretora de proteínas), es una secreción fina y acuosa, rica en amilasa salival y su volumen es menos de la mitad del volumen total secretado.³

Saliva mucosa: Es más viscosa y rica en mucina, la glándula sublingual es la encargada de producir este tipo de saliva principalmente, aunque esta glándula también produce saliva serosa.³

Saliva seromucosa: La glándula submandibular se dedica a la producción de saliva seromucosa o secreción de tipo mixta.³

1.1.4 Funciones de la saliva

Las glándulas salivales mayores son las responsables del 90% de las secreciones orales, tomando en cuenta que un adulto produce alrededor de 1.0 a 1.5 L de saliva por día. Para funcionar en este plano, tienen un riego extraordinariamente abundante. En realidad, se calcula que el índice basal de flujo sanguíneo a las

glándulas salivales es 20 veces mayor que el flujo de sangre al musculo esquelético.⁴

La saliva tiene múltiples funciones: lubrica y asea la cavidad bucal, posee actividad antibacteriana, participa en la sensación de gusto al disolver el material alimenticio, contribuye a la digestión inicial por acción de la ptialina (amilasa salival) y la lipasa salival, ayuda a la deglución al humedecer el alimento y permitir que se forme el bolo, y participa en el proceso de coagulación y cicatrización de heridas por factores de coagulación y el factor de crecimiento epidérmico que contiene.^{4,5}

La saliva que elaboran las células acinares, llamada **saliva primaria**, es isotónica con el plasma. Esta se modifica por la acción de las células de los conductos estriados que remueven de ella iones de sodio y cloruro, y secretan iones de potasio y bicarbonato. Por lo tanto, esta secreción alterada, que se denomina **saliva secundaria**, es hipotónica.^{4,5}

La IgA secretora forma complejos con antígenos en la saliva y sus efectos perjudiciales disminuyen. La lactoferrina actúa como quelante de hierro, un elemento esencial para el metabolismo bacteriano; la lisozima descompone cápsulas bacterianas y permite que penetren en las bacterias iones de tiocinato, (agente bactericida).⁴

Las glándulas salivales mayores no secretan en forma continua. La actividad secretora se estimula a través de la inervación parasimpática y simpática.⁴

La inervación parasimpática es el principal estímulo que inicia la salivación y tiene a su cargo la formación de una saliva serosa. La acetilcolina, liberada por las fibras nerviosas parasimpáticas posganglionares, se une a receptores colinérgicos muscarínicos con la liberación consecuente de trifosfato de inositol. Este último

permite la liberación de iones calcio en el citosol. Este segundo mensajero facilita la secreción de la saliva serosa desde las células acinares.⁴

Por otro lado, la inervación simpática reduce el flujo sanguíneo a los salivones, pero esta reducción se revierte pronto. La noradrenalina, liberada por fibras simpáticas posganglionares, se une a los receptores β adrenérgicos y como resultado se forma monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Este mensajero secundario activa una cascada de cinasas que propicia la secreción de los componentes mucoso y enzimático de la saliva por las células acinares. El moco se encarga de la adherencia de partículas de alimento en el bolo y de crear una superficie resbalosa que facilite la deglución.⁴

La producción de saliva aumenta por el gusto y el olfato del alimento y el propio proceso de masticación. También se produce un flujo abundante de saliva justo antes, durante y después del vómito. Los inhibidores de la salivación incluyen fatiga, temor y deshidratación; más aún, el flujo salival se reduce de manera considerable cuando la persona está dormida.^{4,5}

CAPÍTULO 2 SÍNDROME DE SJÖGREN

2.1 Definición y clasificación

El síndrome de Sjögren (SS) lleva el nombre del oftalmólogo sueco Henrik Sjögren (1899 – 1986), quien publicó 19 casos de mujeres que presentaban sequedad ocular y, en su gran mayoría artritis reumatoide.

El SS se define como una enfermedad autoinmunitaria crónica y de lenta progresión caracterizada por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas que conlleva a xerostomía y xeroftalmia. Alrededor de 33% de los pacientes presentan manifestaciones extraglandulares. En un número pequeño pero relevante de casos pueden desarrollarse linfomas. La enfermedad puede verse de manera aislada (síndrome de Sjögren primario) o vinculada con otras enfermedades reumatológicas (síndrome de Sjögren secundario)⁶ (FIG. 9).



FIGURA 9. Poliautoinmunidad en el SS. AR: artritis reumatoide; CBP: colangitis biliar primaria; EM: esclerosis múltiple; ES: esclerosis sistémica; ETAI: enfermedad tiroidea autoinmune; HAI: hepatitis autoinmune; LES: lupus eritematoso sistémico; MEG: manifestaciones extraglandulares.⁶

2.2 Epidemiología

El SS es la segunda enfermedad reumatológica con mayor prevalencia después de la artritis reumatoide. Es más frecuente en mujeres que en hombres, se documenta una mayor prevalencia después de la menarca y posterior a la menopausia.⁷

La incidencia y la prevalencia del SS varían según el diseño de estudio y los criterios de clasificación utilizados. Las tasas de prevalencia en los estudios que utilizaron los Criterios de Clasificación Europea de 1993 fueron 12 veces más altas que en los que emplearon los criterios del Grupo de Consenso Americano - Europeo (AECG) de 2002.⁸

La incidencia oscila entre 3 y 11 casos por 100 000 individuos, ^{9,10} mientras que la prevalencia entre 0.01% y 0.72%.^{8,11} Solo un estudio ha evaluado la influencia del origen étnico en la prevalencia del SS, la cual resultó significativamente dos veces mayor en las personas de origen no europeo que en la población general del área metropolitana de Paris.⁸

En el caso de México, en una población de 300 pacientes correspondientes a consultas de reumatología y medicina interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, la prevalencia del SS se estima en 13.3%.¹²

El SS tiene la proporción de género más desequilibrada de todas las enfermedades autoinmunes sistémicas. En un estudio de macrodatos de más de 14 000 pacientes se informó una proporción mujer/hombre cercana a 10/1. Además, la expresión fenotípica difiere; los hombres presentan afectación ocular grave, pero un compromiso sistémico menos pronunciado en comparación con las mujeres.^{13,14,15}

Aunque el SS puede ocurrir en todas las edades, se diagnostica principalmente entre los 30 y 50 años. Es raro en niños y la proporción mujer/hombre

es menos evidente que en adultos. La hipertrofia de las glándulas parótidas es la característica predominante observada en la presentación pediátrica. Además, el autoanticuerpo reportado con más frecuencia es el antiRo/SSA, mientras que en el adulto es el antinuclear (ANA). Por el contrario, estas dos últimas características se observan con menos frecuencia en pacientes mayores de 70 años; sin embargo, estos presentan con mayor frecuencia afectación pulmonar.^{15,16}

El SS y otras enfermedades autoinmunes coinciden con frecuencia en la práctica diaria. El SS se encuentra asociado en pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y esclerosis sistémica en el 14-18%, 7-17% y 12% de los casos, respectivamente.^{17,18,19,20,21}

Las principales causas de muerte tradicionalmente asociadas a este síndrome son el linfoma de células B, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia renal, vasculitis crioglobulinémica grave, infecciones y enfermedad cardiovascular.²²

2.3 Etiología

La etiopatogenia del SS se desconoce. Existe una predisposición genética a presentar la enfermedad que viene dada por una mayor prevalencia de los antígenos de histocompatibilidad HLA-B8, HLA-DR3 (considerado como el principal) y HLA-DRw52.²³

El proceso se inicia en el tejido glandular (lagrimal y salival), probablemente desencadenado por un virus, que de forma directa o indirecta a través de reacciones cruzadas con moléculas propias (mimetismo molecular), originan una infiltración glandular de linfocitos T CD4⁺ (45-55%) y linfocitos T CD8 (10-20%) con producción local de citocinas, que perpetuarían la respuesta inflamatoria en las glándulas afectadas.²³

Los linfocitos T activados dan lugar a una hiperestimulación de linfocitos B con posterior formación de anticuerpos.²³

Un modelo para la patogénesis de SS sugiere dos fases, una no inmune y otra inmune. En la fase no inmune una anomalía genética de base o una infección viral desencadenaría la apoptosis de las células epiteliales glandulares y los restos celulares fagocitados podrían actuar como autoantígenos, provocando una respuesta inflamatoria. En la fase inmune las células epiteliales tienen un papel importante tanto en su iniciación como en la perpetuación de las lesiones. La presentación del antígeno, la apoptosis, la producción de quimiocinas y metaloproteasas o la formación de centros germinales se encuentran en el centro de la patogénesis del SS, todo regulado por las células epiteliales. Las alteraciones en una serie de mediadores inmunes contribuyen a la desregulación crónica inmune. Estos cambios incluyen: sobreexpresión de los genes reguladores del interferón I, expresión anormal del factor activador de células B y la activación de la vía celular interleucina-23-T-helper tipo 17. Este proceso inflamatorio inmune-mediado dañaría además las glándulas de otros órganos.²⁴

Los nervios eferentes colinérgicos que liberan acetilcolina inducen el lagrimeo y la salivación por estimulación muscarínica de receptores M3 de las glándulas lacrimales y salivales. Estos receptores serían bloqueados por la inmunoglobulina G de pacientes con SS, como ha sido demostrado en experimentaciones en ratas, impidiendo la activación de las glándulas para la producción de su secreción.²⁴

La predisposición genética para el desarrollo de SS estaría relacionada con la observación de que pacientes con historia familiar del síndrome, presentan antígenos leucocitarios específicos y tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad. Esto podría estar asociado con polimorfismos de genes del complejo mayor de histocompatibilidad.²⁴

La evidencia actual que involucra virus específicos en este síndrome es conflictiva, sugiriéndose que estos pueden promover la producción de autoanticuerpos a través de mimetismo molecular, dando lugar a una reacción cruzada de reactivos inmunes con los antígenos del huésped. Algunos de los virus que han sido implicados en el desarrollo de SS son citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus hepatitis C, leucemia de células T humanas/virus-1, linfoma y VIH.²⁴

El hecho de que el SS ocurre más frecuentemente en mujeres que en hombres sugiere el posible rol de las hormonas sexuales en la patogénesis de la enfermedad. La relación entre andrógenos y estrógenos regula la respuesta inmune, los estrógenos estimulan al sistema inmune controlando el crecimiento linfocitario, su diferenciación, proliferación, presentación de antígenos, producción de citoquinas, de anticuerpos, sobrevivencia celular y apoptosis. Los estrógenos disminuyen durante la menopausia y es cuando más susceptibles son las mujeres a desarrollar SS sugiriendo que, ya sea la reducción de estrógenos o la diferencia entre la relación entre andrógenos y estrógenos, estaría implicado en el inicio de la enfermedad.²⁴

2.4 Patogénesis

En un 25% de los pacientes se observa una transformación de los linfocitos B oligomonoclonales, que se caracteriza por inmunoglobulinas monoclonales crioprecipitables (IgMk) con actividad de factor reumatoide.²⁵

El epitelio de las glándulas salivales está formado por diferentes tipos de células, incluidas las células acinares (que en conjunto forman el acino), células ductales (que constan de células basales y tipos de células luminales) que forman los conductos estriados e intercalados, células mioepiteliales y células progenitoras (FIG. 10 a). La saliva es producida por células acinares y secretada por la contracción de las células mioepiteliales. Luego se canaliza y modifica a través de

los conductos intercalados y estriados, y fluye a través de conductos excretores más grandes hacia la boca.²⁵

En el SS las células acinares contienen múltiples defectos (FIG. 10 b). Una serie de eventos patógenos podrían tener lugar en las células ductales del epitelio durante el desarrollo del SS. Cuando no hay presencia de la patología, varias células inmunes (por ejemplo: macrófagos, células linfoides innatas (ILC) y células residentes de memoria T en tejido (TRM)) están presentes para llevar a cabo una respuesta rápida de defensa ante una lesión o infección.²⁵

En SS un desencadenante desconocido (infección o daño tisular) podría provocar la activación de vías como la de la inmunidad innata, apoptosis de células epiteliales y senescencia (envejecimiento celular iniciado como respuesta al estrés o por daño a una célula) que se exagera en etapas más graves de la enfermedad.²⁵

La enfermedad en etapa tardía se caracteriza por exposición a antígenos, producción local de autoanticuerpos, acumulación de células B y T CD4⁺, pérdida completa de células progenitoras y formación de lesiones linfoepiteliales. Estas lesiones se caracterizan por hiperplasia de células basales y presencia de linfocitos intraepiteliales²⁵ (FIG. 10 c).

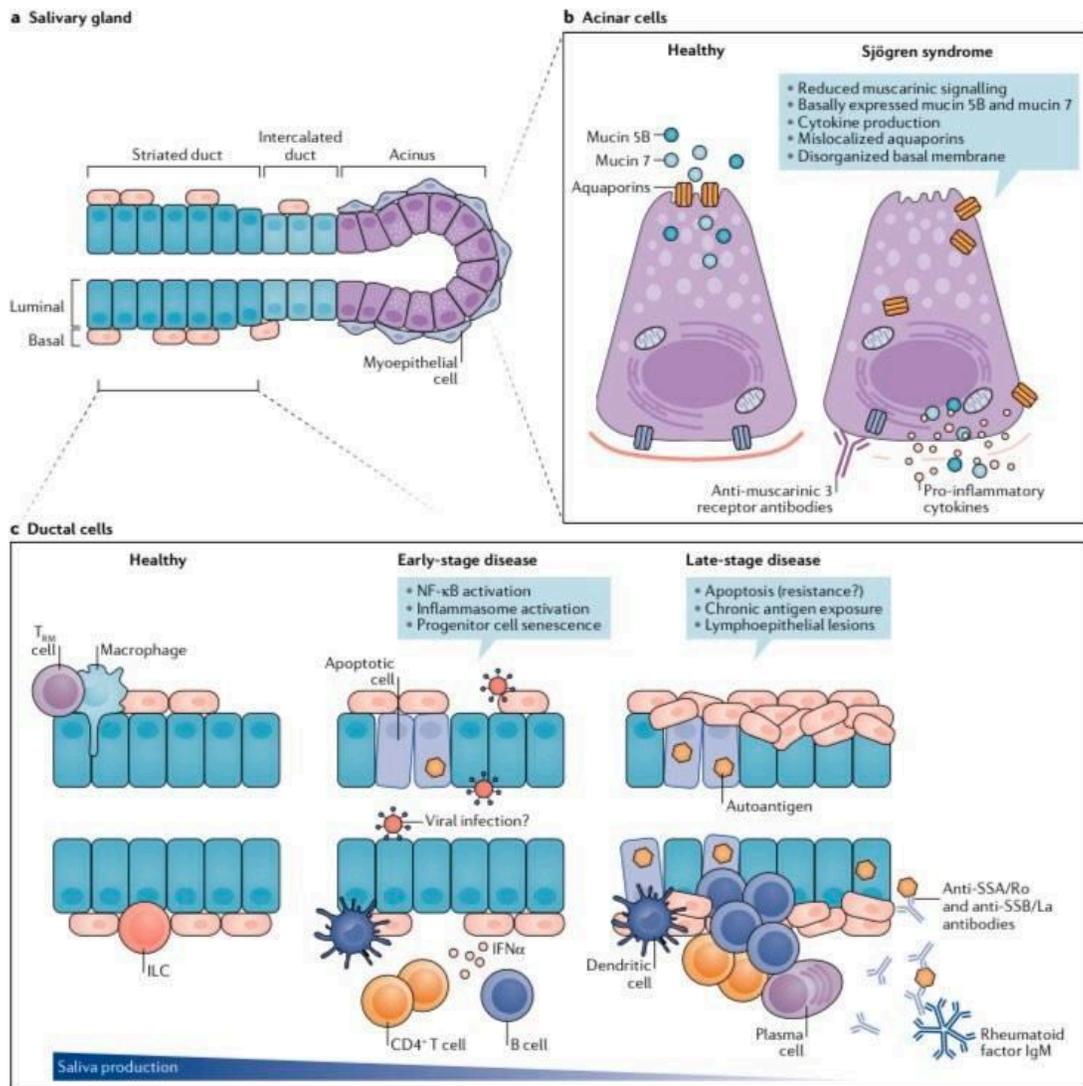


FIGURA 10. Epitelio de las glándulas salivales en estado de salud y en SS.²⁵

Como ya se sabe, células acinares son piezas clave en la producción de saliva de las glándulas salivales pues controlan tanto el volumen como el contenido de proteínas de la saliva. Todas las glándulas acinares de la parótida después de una estimulación son serosas. La acción de masticar o la exposición de los receptores gustativos a sustancias ácidas, estimula estas células para que secreten la enzima digestiva α -amilasa. El SS está asociado con una disminución en la cantidad y actividad de la α -amilasa, lo que implica que las células acinares serosas tienen una función menos óptima.²⁵

Varios datos muestran que los niveles de FAS-ligando FAS (FASL) son bajos en la apoptosis inducida en las células acinares, aunque los niveles son superiores a los de individuos sanos. Sin embargo, los datos de estudios en ratones sugieren que el factor de necrosis tumoral (TNF) es capaz de inducir la apoptosis de las principales células acinares de las glándulas salivales. Otro aspecto importante es que el tratamiento de las células acinares de las glándulas salivales humanas con TNF e IFN γ parecen inducir la expresión de los genes anti apoptóticos ATF6 y ERAD25.²⁵

En el suero de los pacientes con SS se encuentran varios autoanticuerpos dirigidos contra antígenos inespecíficos de órgano como ciertas inmunoglobulinas (factores reumatoides) y antígenos nucleares y citoplásmicos (Ro/ SS-A, La/ SS-B) extraíbles. El autoantígeno Ro/ SS-A está formado por dos cadenas polipeptídicas (de 52 y 60 kDa, respectivamente) unidas a RNA, mientras que la proteína La/ SS-B (48 kDa), se une a los productos transcritos por la RNA polimerasa III. Por lo general, los autoanticuerpos contra los antígenos Ro/ SS-A y La/ SS-B se detectan en el momento del diagnóstico y se relacionan con una enfermedad de inicio más precoz, más prolongada, hipertrofia de glándulas salivales e infiltración linfocítica más intensa de las glándulas salivales menores.^{6, 25}

Se sabe que las principales células que infiltran las glándulas exocrinas dañadas son linfocitos T y B activados. Las células T predominan en las lesiones leves y las B en las más graves. También se encuentran macrófagos y células dendríticas. Se ha demostrado que el número de macrófagos productores de interleucina (IL) 18 es directamente proporcional a la hipertrofia de las parótidas y la concentración reducida del componente C4 del complemento, los cuales pronostican la aparición de linfoma.^{6, 25}

Por su parte, las células epiteliales ductales y acinares contribuyen al comienzo y la propagación de la lesión inmunitaria. Estas células: 1) expresan al

complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, moléculas coestimulantes y autoantígenos intracelulares expresados en las membranas celulares, lo que les permite emitir señales que son fundamentales para la activación linfocítica; 2) producen de forma errónea citocinas proinflamatorias y quimiocinas linfotácticas para prolongar la lesión autoinmunitaria y evolucionar hasta la formación de centros germinativos ectópicos más complejos, lo cual ocurre en 20% de los pacientes; 3) expresan receptores funcionales de inmunidad innata, sobre todo receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 9 que explican la prolongación de la respuesta autoinmunitaria.^{6, 25}

Las células T y B que infiltran tienden a ser resistentes a la apoptosis. Se ha encontrado elevación del factor activador de las células B (BAFF) en los pacientes con SS. En apariencia, las células epiteliales glandulares tienen una función importante en la producción de BAFF, que se expresa y secreta después del estímulo con interferón tipo I y RNA bicatenario viral o sintético. Es posible que el factor desencadenante de la activación epitelial sea una infección enteroviral persistente (quizá por cepas del virus coxsackie). Se han descrito marcas de interferón tipos I y II en las células del epitelio ductal y células T, respectivamente (FIG. 11).⁶

Se ha propuesto que existe un defecto en la actividad colinérgica regulado a través del receptor M3 y la distribución de la proteína de los conductos de agua (acuaporina 5), lo cual provoca disfunción neuroepitelial y menor cantidad de secreciones glandulares.^{6,25}

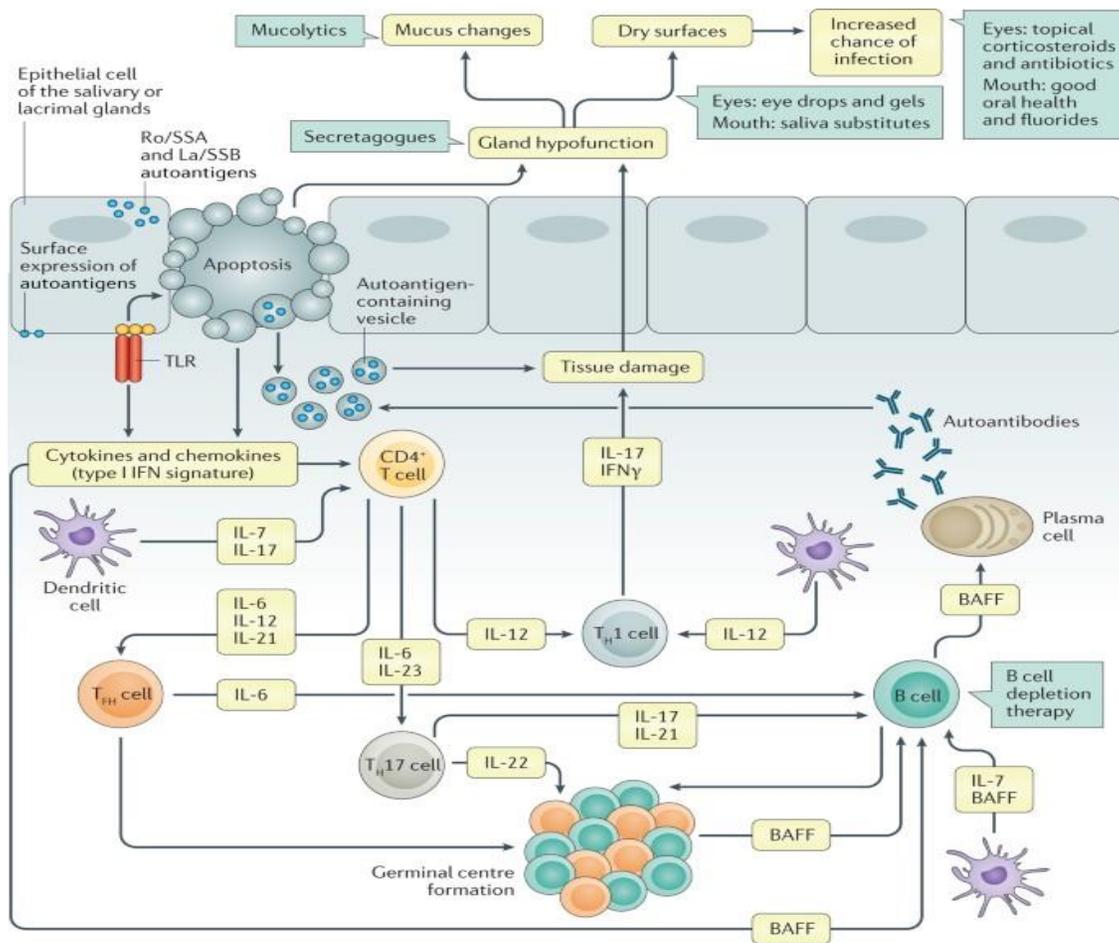


FIGURA 11. Patogenia de la epitelitis autoinmune como posible explicación del SS. Moléculas de immuno-competencia. Las moléculas como los receptores tipo Toll (TLR), se expresan de forma constitutiva por las células epiteliales de las glándulas salivales. La activación de la señalización de los receptores tipo Toll en el epitelio de la glándula provoca la producción de autoantígenos, la regulación positiva de moléculas inmunocompetentes (citocinas, quimiocinas), apoptosis e hipofunción epitelial. Los autoantígenos pueden ser liberados por las células epiteliales de las glándulas salivales y presentado a las células inmunes. Los linfocitos CD4 y las células T se diferencian en células T auxiliares foliculares (TFH), las cuales aumentan la supervivencia de las células B. La interacción entre las células epiteliales de las glándulas salivales y las células B, promueve la diferenciación de las células B. Los tratamientos potenciales son resaltados en cuadros verdes. BAFF es el factor de activación de células B; interferón (IFN), T ayudante (TH).^{26, 27}

2.5 Manifestaciones clínicas

2.5.1 Manifestaciones glandulares

El SS de afecta principalmente glándulas exocrinas, por lo que da lugar a xeroftalmia y xerostomía (véase capítulo 3).

➤ Xeroftalmia

La infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales conduce a disminución del flujo lagrimal (xeroftalmia) y a alteraciones en la composición química del fluido lagrimal con daño al epitelio corneal y conjuntival (queratoconjuntivitis seca, QCS), que se manifiesta como sensación de cuerpo extraño, irritación, fotosensibilidad y alteraciones visuales. Las complicaciones incluyen ulceraciones corneales, queratitis bacteriana e infecciones oculares (FIG. 12).²⁸



FIGURA 12. Queratoconjuntivitis seca en pacientes con SS.²⁸

2.5.2 Manifestaciones extraglandulares

La prevalencia e importancia de las manifestaciones sistémicas en el SS son de gran relevancia, pues en un estudio realizado en el Reino Unido, 152 pacientes con SS fueron analizados retrospectivamente, 71% desarrollaron manifestaciones sistémicas y el 28.3% desarrolló malignidad. En el 10.5% se desarrolló linfoma no Hodgkin (LNH). Los factores de riesgo fueron vasculitis, inflamación de las glándulas parótidas y linfadenopatía (FIG. 13).²⁹

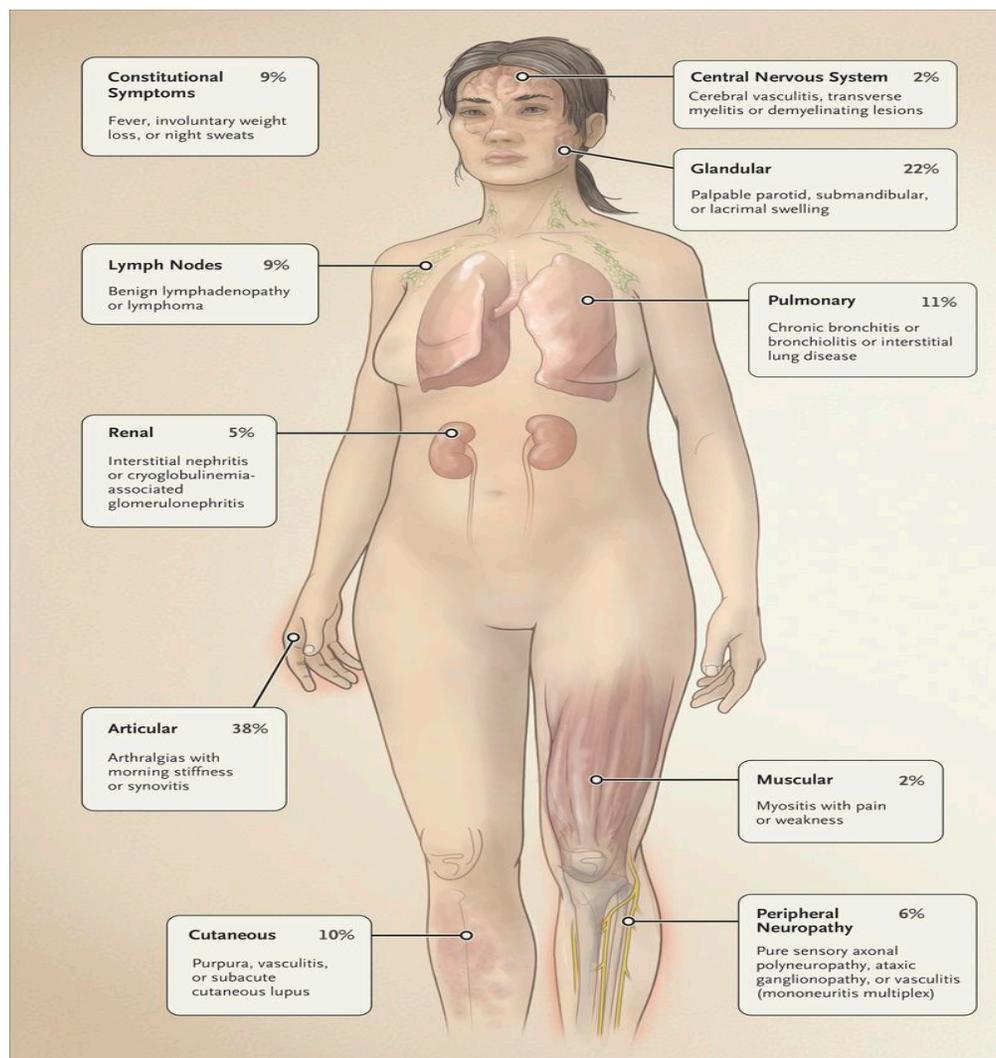


FIGURA 13. Manifestaciones extraglandulares.²⁹

Dos grandes cohortes de pacientes españoles e italianos utilizaron el EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, también conocido por sus siglas en inglés como ESSDAI (índice de actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren), el cual fue desarrollado en 2009 por el consenso de un grupo de expertos europeos y norteamericano, apoyados por el EULAR (European League Against Rheumatism / Liga Europea contra el reumatismo); para evaluar la actividad del SS en cada órgano.²⁹

➤ **Afección neurológica**

Se ha informado neuropatía periférica hasta en el 64% de los pacientes con SS. Incluye polineuropatía, mononeuritis múltiple, neuropatía sensorial pura y neuropatía de fibras pequeñas (SFN).²⁹

La ganglionopatía o neuropatía sensorial pura se reconoce como una complicación neurológica característica del SS, causada por daño a las neuronas sensoriales de la raíz dorsal y los ganglios de Gasser.²⁹

Las lesiones de la sustancia blanca cerebral en la resonancia magnética (RM) se observan con frecuencia en el SS. Un estudio reciente encontró que estas lesiones están asociadas de manera abrumadora con factores de riesgo como enfermedades cardiovasculares concomitantes, aunque se han notificado casos aislados de enfermedad similar a esclerosis múltiple (EM).²⁹

➤ **Afección musculoesquelética**

Las manifestaciones inflamatorias articulares son después del síndrome sicca, una de las manifestaciones más frecuentes en SS. Los pacientes pueden tener artralgia con características inflamatorias o con menos frecuencia polisinovitis (inflamación de la membrana sinovial) simétrica verdadera que simula artritis reumatoide (AR).²⁹

La afectación articular del SS es generalmente moderada (< 5 articulaciones afectadas) y preferentemente afecta las pequeñas articulaciones de las manos y las extremidades superiores. Raramente puede ser responsable de miositis. Por último, el dolor generalizado es frecuente: casi el 50% de los pacientes con SS se asemeja a la fibromialgia primaria.²⁹

➤ **Afección pulmonar**

La prevalencia de enfermedad pulmonar clínicamente significativa en el SS es del 9 al 20%. Las manifestaciones se pueden encontrar en más del 50% de los pacientes mediante tomografía computarizada o lavado broncoalveolar. La exocrinopatía del SS también afecta las vías respiratorias inferiores y causa tos, traqueobronquitis, sicca, hiperreactividad bronquial, bronquiectasias cilíndricas y bronquiolitis. Esta afectación del epitelio de las vías respiratorias pequeñas rara vez es responsable de un síndrome ventilatorio obstructivo (11-14%), pero puede complicarse por recurrentes infecciones pulmonares o atelectasia.³⁰

La neumonía intersticial inespecífica (NSIP) y la neumonía intersticial habitual (NIU) son los patrones más frecuentes de enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) durante el SS, correspondientes al 45% y 16% de los casos, respectivamente.³⁰

➤ **Afección cutánea**

Los pacientes con SS manifiestan un amplio espectro de lesiones cutáneas. Aproximadamente el 10% de los pacientes con SS tienen eritema anular y una erupción eritematosa fotosensible policíclica. Esta erupción cutánea está en el mismo espectro que lupus eritematoso cutáneo neonatal y ambos están fuertemente asociados con autoanticuerpos Ro/ SSA (de sus siglas en inglés anti-Sjögren's syndrome related antigen A / antígeno A relacionado con síndrome de Sjögren). Se

informa vasculitis cutánea en el 10% de los pacientes, presentándose abrumadoramente como púrpura en la pierna.³⁰

➤ **Afección gastrointestinal y hepática**

La disfagia es una queja frecuente en pacientes con SS relacionada con una lubricación inadecuada del tracto aerodigestivo superior y bolo alimenticio resultante de la hiposalivación. Por otro lado, la dispepsia es frecuente, ocurre en el 23% de los pacientes con SS y, a menudo, está relacionada con gastritis atrófica crónica.³⁰

Asimismo, pueden producirse manifestaciones como dolor abdominal difuso, diarrea o malabsorción como parte de una enteropatía por pérdida de proteínas o en caso de superposición con la enfermedad celíaca. Curiosamente los pacientes con SS con superposición de cirrosis biliar primaria tienen un mayor riesgo de desarrollar úlceras (85% de los casos).³⁰

En cuanto al páncreas, al ser una glándula exocrina no ha sorprendido encontrar casos de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica o insuficiencia pancreática en 0 a 7% de los pacientes con SS.³⁰

En el caso de la hepatomegalia, esta se encuentra en 10 a 20% de los pacientes. El SS puede asociarse con cirrosis biliar primaria o con hepatitis autoinmune (AH). Se ha descrito que el pseudolinfoma que ocurre en el hígado puede ocurrir en las glándulas salivales o lagrimales.³⁰

➤ **Afección renal**

La afectación renal en el SS ha sido revisada recientemente. La nefritis tubulointersticial asociada con acidosis tubular renal distal / tipo I (ATR) es una manifestación temprana del SS.³¹

Se presenta principalmente con debilidad por hipopotasemia (70%) y con menos frecuencia con insuficiencia renal, cólicos, nefrocalcinosis, osteomalacia y, más raramente, diabetes insípida. En contraste con la afectación tubular, la glomerulonefritis relacionada con SS es menos común y, en la mayoría de los casos, está relacionada con vasculitis crioglobulinémica infecciosa.³¹

➤ **Afección de tiroides**

El hipotiroidismo aparece con frecuencia en pacientes con SS. Además, entre los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, el SS puede estar presente en aproximadamente el 10% de los casos.³¹

Los pacientes con SS de mayor edad y predominantemente mujeres, tienen una mayor incidencia de enfermedad que la población general. Entre 506 casos de SS primario reportados en la literatura médica de 1980 a 2000, la prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo fue del 17.6 a 29%, respectivamente.³¹

➤ **Afección ginecoobstétrica**

El SS no tiene un impacto negativo en la fertilidad, pero el dolor crónico y la sequedad vaginal pueden ser causa de dispareunia (dolor genital persistente o recurrente que se produce justo antes, durante o después del coito).³¹

Durante el embarazo, el SS puede ser responsable de dos manifestaciones raras, pero clásicas: bloqueo cardíaco congénito autoinmune y lupus neonatal.³¹

2.6 Diagnóstico

2.6.1 Criterios de clasificación

Desde la década de 1970 se han establecido y evaluado varios criterios de clasificación.

En el 2002 los criterios europeos preliminares volvieron a ser examinados por el comité conjunto estadounidense y europeo. El resultado de esta revisión fueron los criterios-AECG, que introdujeron más definidas para clasificar a los pacientes con SSp o SSs, y proporcionaron criterios de exclusión más precisos (FIG. 14).^{28,31}

Básicamente el diagnóstico de SS se realiza en pacientes que presentan signos y síntomas de sequedad oral y ocular, y que resultaron positivos para los anticuerpos del antígeno anti-SSA o anti-SSB, o que tienen positiva una biopsia de glándula salival y que no tienen ninguna otra enfermedad autoinmune de base.²⁸

Los criterios-AECG del 2002 tienen una mejor especificidad, ya que requieren evidencia de autoinmunidad de serología anti-SSA/B positiva o sialodentitis focal linfocítica con puntuación ≥ 1 en una biopsia de glándula salival labial. Sin embargo, han sido criticados por incluir pruebas subjetivas (síntomas), medidas psicológicas que carecen de especificidad y pruebas diagnósticas alternativas que no son equivalentes.^{28,31}

Por lo que era necesario la realización de nuevos criterios y se creó la Alianza de Colaboración Clínica Internacional de Sjögren (SICCA), la cual es financiada por el Instituto Nacional de Salud para desarrollar nuevos criterios de clasificación y definir mejor el fenotipo SS, y así almacenar datos y muestras biológicas con el fin de apoyar la futura investigación. En 2012 ellos proponen nuevos criterios de clasificación para SS, siguiendo las directrices del ACR (FIG. 15).^{28,31}

Sin embargo, los criterios estadounidenses de 2012 han sido integrados por primera vez en la clasificación actual de 2016 (la actualmente vigente) de las principales sociedades como la ACR (American College of Rheumatology) y la EULAR (European League Against Rheumatism) (Figura 16). En los pacientes que han experimentado síntomas de sicca durante al menos 3 meses, estos se basan en otras pruebas funcionales (por ejemplo, la prueba de Schirmer) o exámenes serológicos (Anti-Ro/SSA) e histológicos (biopsia de glándula salival).³²

I. Síntomas oculares (por lo menos uno de los siguientes):

- Todos los días, persistentes, ojos secos molestos por más de tres meses.
- Sensación recurrente de arena o grava en los ojos.
- El uso de sustitutos de lágrimas más de tres veces por día.

II. Síntomas orales (por lo menos uno de los siguientes):

- Sensación diaria de sequedad en la boca por más de tres meses.
- Hipertrofia de las glándulas salivales, recurrente o persistente en la edad adulta.

III. Signos oculares (resultados positivos de al menos una de las siguientes pruebas):

- Prueba de Schirmer.
- Prueba de rosa de Bengala o de otra prueba de tinción ocular.

IV. Histopatología (biopsia positiva de una glándula salival):

V. Implicación de la glándula salival (resultados positivos de al menos una de las siguientes pruebas):

- Colección de todo el flujo salival no estimulado (menos de 1.5 ml en 15 minutos).
- Sialografía parotídea mostrando la presencia de sialectasia difusa.
- Gammagrafía salival mostrando retardo en la captación, la reducción de la concentración, y la excreción retardada de trazador.

VI. Presencia de anticuerpos a los antígenos:

- Anti-SSA (Ro).
- Anti-SSB (La)

VII. 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).

VIII. 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 (artículos 3,4,5).

Criterios de exclusión:

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.

FIGURA 14. Criterios de clasificación de Síndrome de Sjögren propuestos en el 2002.²⁸

La clasificación de SS es aplicable a individuos con signos/síntomas sugestivos de SS. Dos de 3 de los siguientes hallazgos objetivos:

Anticuerpos:
 -Anti-Ro (SSA)
 -Anti-La (SSB)
 FR y ANA positivos (a títulos de al menos 1:320)

Biopsia de glándula salival menor, con sialodenitis linfocítica focal con > 1 foco / 4 mm².

Queratoconjuntivitis seca, con un puntaje por tinción ≥ 3 (asumiendo actualmente el paciente no recibe tratamiento topico para glaucoma, y que NO tiene antecedente de cirugía corneal o blefaroplastía los últimos 5 años).

Que se haya excluido: Historia de radiación de cabeza y cuello, VIH, VHC, sarcoidosis, síndrome IgG4, enfermedad injerto contra huésped, amiloidosis.

FIGURA 15. Criterios de clasificación de SS propuestos en 2012.²⁸

Item	Puntaje
Sialodenitis linfocítica focal en glándula salival menor con ≥ 1 foco linfocítico / 4mm ² de tejido glandular.	3
Anti-SSA/Ro positivo.	3
Puntuación de tinción ocular ≥ 5 (o ≥ 4 según escala de Bjsterveld) en al menos un ojo.	1
Test de Schirmer ≤ 5 mm / 5 minutos, en al menos un ojo.	1
Flujo salival sin estimular $\leq 0,1$ ml / minuto.	1
Diagnóstico de SS	≥ 4 puntos

FIGURA 16. Criterios de clasificación ACR / EULAR 2016 para SS (actualmente vigentes).²⁸

2.6.2 Pruebas de diagnóstico

2.6.2.1 Pruebas de laboratorio

Los pacientes con SS presentan un amplio espectro de manifestaciones serológicas. La velocidad de sedimentación globular (VSG) está elevada en la mayoría de los pacientes. Más de un 30% de casos presentan anemia. La leucopenia está presente en un 20% y la trombocitopenia en un 10% de los pacientes.³³

La neutropenia es un hallazgo relevante, dada su asociación con los anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos, con otras citopenias y con un mayor riesgo de infecciones graves. La prevalencia de la hipergammaglobulinemia alcanza el 70% de los casos. El hallazgo de una gammagrafía monoclonal obliga a descartar la crioglobulinemia y a realizar un seguimiento clínico exhaustivo.³³

Los anticuerpos antinucleares (AAN) son positivos en más del 80% de los casos, especialmente los anti-Ro y anti-La.³³

El factor reumatoide (FR) es positivo en alrededor del 50% de los casos. Su positividad se correlaciona con mayor afectación articular, vasculitis cutánea y positividad de los anticuerpos anti-Ro y anti-La. Los anticuerpos ya mencionados, se detectan entre el 30 y el 70% de casos. Su positividad se asocia con manifestaciones extraglandulares, especialmente cutáneas, alteraciones analíticas y con el desarrollo de bloqueo cardíaco congénito en hijos de mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro.³³

La prevalencia de crioglobulinemia en el SS es del 16%. Su positividad se correlaciona con la presencia de vasculitis leucocitoclástica, hipocomplementemia, virus de la hepatitis C y el riesgo de desarrollar linfoma. La hipocomplementemia se

detecta en un 12% de los casos. Se observa un descenso del CH50 a expensas del C4, siendo raro el descenso de C3. La presencia de crioglobulinemia implica mayor riesgo de linfoma y peor pronóstico.³³

2.6.2.2 Pruebas oftalmológicas

➤ Prueba de Schirmer

Es la más usada para medir la hiposecreción lagrimal. La prueba se realiza sin anestésico, colocando una tira de papel filtro (tipo Whatman # 41) en el fondo de saco conjuntival inferior cercano a la comisura palpebral lateral, manteniendo los ojos abiertos durante 5 minutos. Se considera normal una humidificación del papel >15 mm y anormal si es < 5 mm (FIG. 17).³⁴

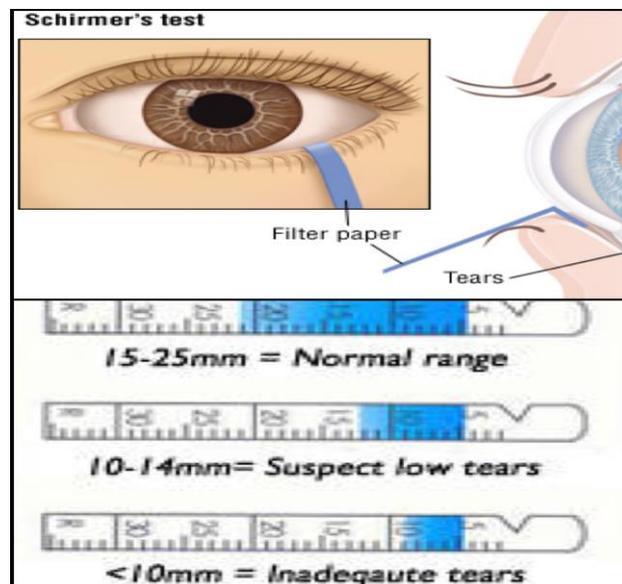


FIGURA 17. Prueba de Schirmer.³⁵

➤ **Pruebas cualitativas de hiposecreción lagrimal con colorantes**

Se utilizan diversos colorantes que tiñen las zonas de epitelio corneal dañadas.

Para su correcta interpretación se debe explorar con lampara de hendidura. Anteriormente, se empleaban colorantes como el Rosa de Bengala, Fluoresceína y Verde de lisamina, aunque los dos primeros se utilizan ya con menos frecuencia pues provocan un intenso escozor y por ende un daño al epitelio corneal.^{33,34,35}

Actualmente el colorante más empleado para diagnóstico de xeroftalmia es el verde de lisamina, pues se ha demostrado que reduce el escozor intenso que produce el rosa de bengala, además de presentar una mejor tolerancia y menor toxicidad.^{33,34}

La tinción con verde de lisamina se efectúa instilando unas gotas al 1%, aunque existen diversas escalas para cuantificar el grado de queratitis, los criterios actuales definen como tinción patológica una puntuación ≥ 4 de la escala de Bijsterveld.³⁴

La puntuación de Bijsterveld establece los siguientes valores en función del grado de tinción; 0: no se tiñe, 1: algunos puntos dispersos, 2: puntos agrupados y 3: se observan manchas y no puntos. Como ya se mencionó anteriormente, se considera un estado patológico un valor > 4 en cada ojo.³³

2.6.2.4 Pruebas cuantitativas de flujo salival

El diagnóstico de la afectación de las glándulas salivales se basa en la demostración objetiva de la hiposecreción, mediante la medición del flujo (sialometría).³³

➤ **Sialometría**

La sialometría es un método no invasivo que mide el flujo salival, el cual puede ser estimulado o no estimulado. Actualmente el más utilizado es el estudio del flujo salival basal.³⁴

- a) *Estudio del flujo salival basal o no estimulado.* En la población general el flujo salival basal varía ampliamente. Se realiza por la mañana, entre las 9 y las 11 horas, durante 5-15 minutos según las técnicas y siempre tras 1 hora sin estímulos (comer, beber, fumar o cepillado dental).³³

Para recolectar la saliva completa, se recoge el flujo salival mediante la técnica de salivación: el paciente deberá estar sentado, y tras una deglución previa, depositará en un recipiente graduado la saliva que de forma espontánea llega a la boca. Se considera normal si el flujo salival es ≥ 1.5 mL en 15 minutos, por lo que entonces un resultado positivo sería equivalente a 1.5 mL o menos.^{33,34}

➤ **Sialografía**

La sialografía contrastada es considerada un método útil para evaluar el componente oral en SS. Sin embargo, es un método invasivo, no siempre disponible y que requiere de canulación ductal. La sensibilidad y especificidad de la sialografía como herramienta de diagnóstico en SS es de 83.3% y 94.4%, respectivamente.³³

En diferentes estudios se ha documentado que la sensibilidad de la sialografía contrastada tiene un rango de 66 a 95%.^{33,}

Esta consiste en una técnica radiográfica que visualiza la arquitectura del sistema ductal mediante proyecciones de rayos X tras la inyección de un medio de contraste. En los pacientes con SSp la sialografía muestra sialectasias (dilatación de un conducto salival) que son colecciones de material de contraste (FIG 18).³⁶

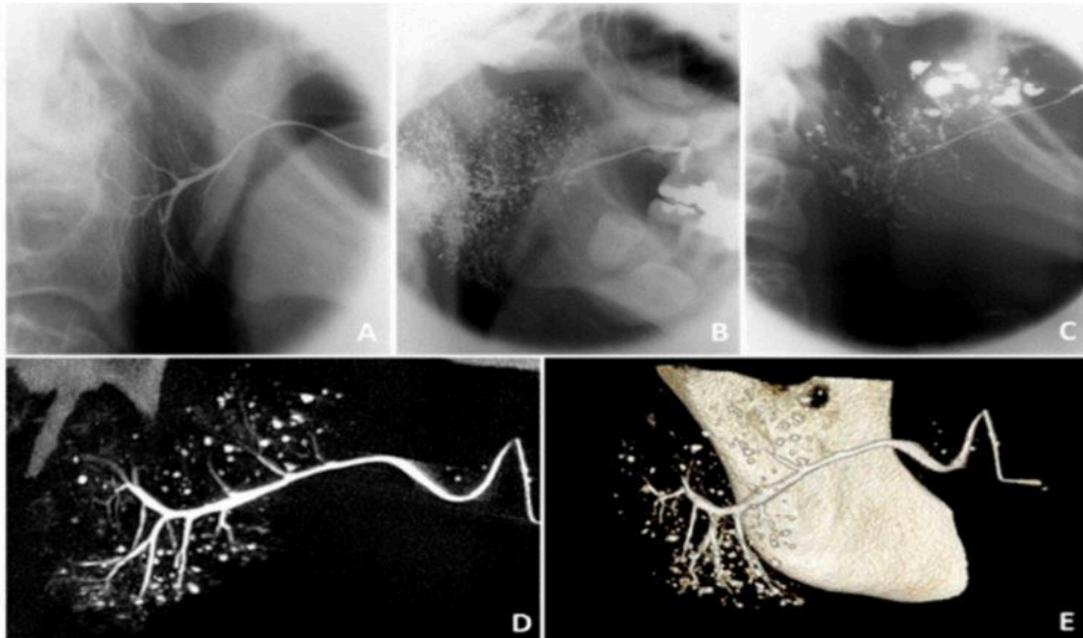


FIGURA 18. Hallazgos en la sialografía: Sialografías de glándula parótida que muestran A) ninguna anomalía en un sujeto sano, B) sialectasia puntiforme / globular en un paciente con SSp, C) sialectasia globular / cavitaria en un paciente con SSp. D) Imagen bidimensional sialo-CBCT (Cone Beam Computed Tomography) y E) imagen tridimensional sialo – CBCT de la glándula parótida de un paciente con SSp, que muestra una anchura normal del conducto primario, una escasez moderada de ramas ductales y numerosas sialectasias diversas.³⁶

Además de la sialectasia la escasez del patrón de ramificación ductal también puede encontrarse durante la sialografía. Esto podría ser debido a la obstrucción del sistema ductal, como resultado de la infiltración linfocítica y la proliferación del epitelio ductal.³⁶

➤ **Gammagrafía salival**

La gammagrafía de glándulas salivales con Tecnecio 99m (^{99m}Tc) es un procedimiento muy sensible para el estudio de la función de las glándulas salivales. La información dinámica que aporta es mayor que la anatómica. Las células de los conductos intralobulares de las glándulas salivales tienen la capacidad de concentrar aniones del tipo ^{131}I y ^{99m}Tc , permitiendo la visualización de la glándula (FIG. 19). Solo la glándula parótida y submandibular son capaces de concentrar el ^{99m}Tc de forma suficiente que permite visualizarla. Durante la prueba se obtienen imágenes “calientes”, correspondientes a actividad en las glándulas y también a nivel de tiroides, mucosa bucal y nasal.³³

Se realiza en ayuno, para evitar el estímulo de la masticación. No se suprime la captación tiroidea con iodo, ya que se suele comparar con la captación de las glándulas salivales y puede informar de patología tiroidea, frecuente en pacientes con SS.³³

Se administran 10 milicurios (mCi) por vía intravenosa de ^{99m}Tc pertechnetato y se obtienen imágenes que valoran la vascularización y la capacidad para concentrar el trazador.³³

La interpretación se basa, principalmente, en la clasificación de Schall, una puntuación cualitativa que clasifica las anomalías en 4 grados:

Grado I (normal): Rápida captación del trazador por las glándulas salivales en los primeros 10 minutos, con concentración progresiva (FIG. 20) 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.³³

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.³³

Grado III (moderado): Existe marcado enlentecimiento con disminución tanto en la concentración como de la excreción del trazador. No se observa actividad en boca al final de la prueba.³³

Grado IV (grave): Se comprueba ausencia de actividad glandular a lo largo de la prueba (FIG. 21).³³

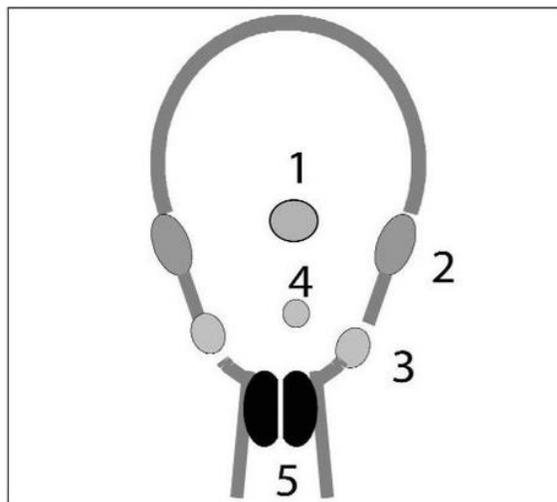


FIGURA 19. Identificación de la anatomía en una gammagrafía salival normal con detalles de captación de: 1) mucosa nasal, 2) glándulas parótidas, 3) glándulas submaxilares, 4) captación correspondiente a mucosa bucal y 5) glándula tiroides.³³

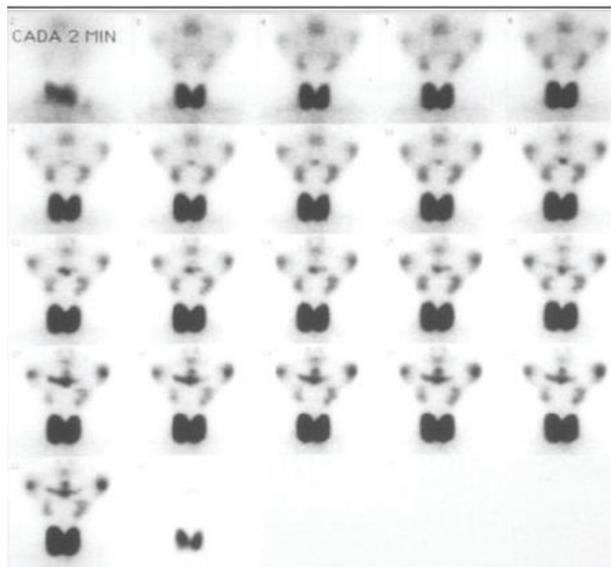


FIGURA 20. Gammagrafía normal grado I. Se aprecia una dinámica normal tanto en la captación como en la excreción.³³

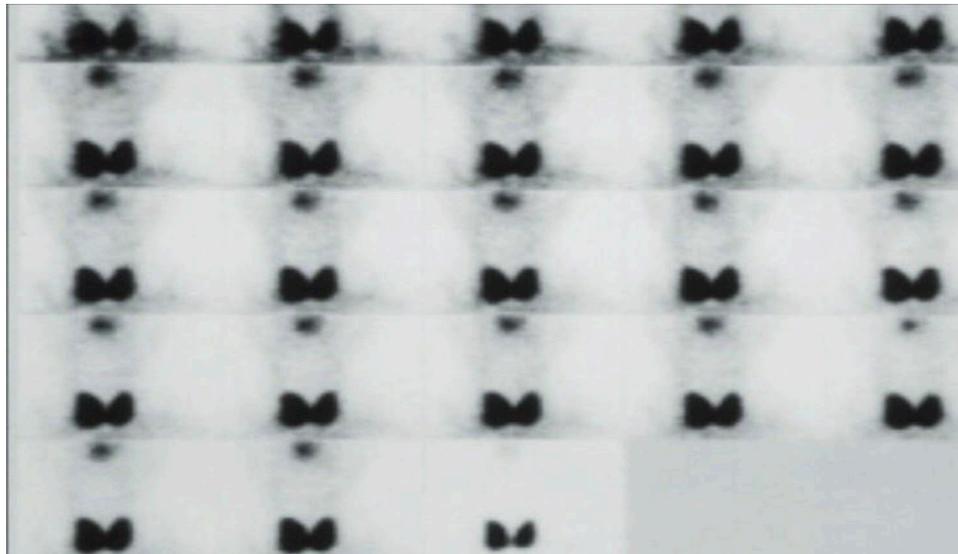


FIGURA 21. Gammagrafía con afección grave o grado IV. No se aprecia actividad glandular a lo largo del estudio.³³

➤ Ultrasonografía

En la última década, la ultrasonografía de las glándulas salivales ha demostrado su eficacia para la detección de alteraciones estructurales típicas del SSp.³⁶

La presencia de áreas hipocogénicas es la característica más importante, sin embargo, aún se desconoce que reflejan dichas áreas a nivel histológico (FIG. 22).³⁶

Se ha sugerido que las áreas hipocogénicas consisten en focos que contienen células inflamatorias. No obstante, los focos histopatológicos son más pequeños en comparación con las áreas ya mencionadas.³⁶

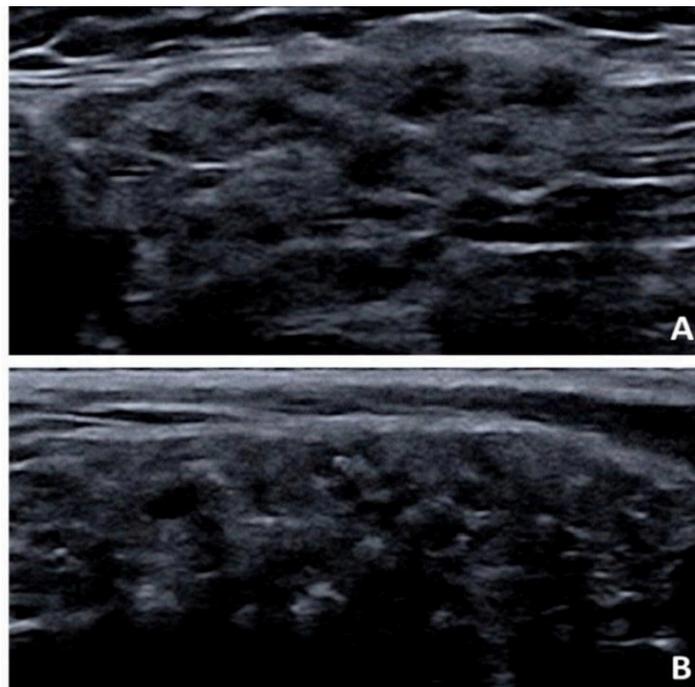


FIGURA 22. Hallazgos de la ecografía de las glándulas salivales en el SSp, presencia de áreas hipocogénicas y reflejos hiperecogénicos. A) glándula submandibular y B) glándula parotida.³⁶

Actualmente, el uso de nuevas tecnologías (como la imagenología computarizada) ha ayudado al diagnóstico de pacientes con SS (FIG. 23).³⁶

	Contribución a				Ventajas Desventajas	
	Diagnóstico de SSp	Evolución/actividad de la enfermedad	Diagnóstico de SSp asociado A linfoma	Estadificación del linfoma asociado a SSp		
Biopsia de glándula salival	+++	+	+++	-	Estándar de oro para el diagnóstico de linfoma MALT (tejido linfoide asociado a mucosas) de glándula salival y lagrimal.	-Invasivo -Riesgo de error
Sialografía	+	+	-	-	De moderada a alta especificidad y sensibilidad	-Invasivo -Medio de contraste
MRI (imagen por resonancia magnética)	+	+	+	+	-Alta resolución -Útil en la determinación de linfoma en SSp.	-Costoso -Diferenciación moderada entre lesiones benignas y malignas de glándulas salivares
Ultrasonido	++	+	-	-	-No invasivo Ampliamente disponible	No hay un sistema de puntuación consensuado
Sialoendoscopia	-	-	-	-	Posible efecto terapéutico de enjuague ductal	-Invasivo Sin valor en el diagnóstico
Gammagrafía con ^{99m}Tc-Pertecnetato	+	+	-	-	Posibilidad de obtener imágenes de todo el cuerpo	-Baja especificidad y resolución espacial

¹⁸ F-FDG-PET/CT	+	++	+	+++	Imágenes de todo el cuerpo -Útil para evaluar la respuesta al tratamiento -cuantificación objetiva posible	-Costoso -interpretación inexacta para SSp
----------------------------	---	----	---	-----	--	---

FIGURA 23. Ventajas y desventajas de las técnicas de imagen para el diagnóstico de SS.³⁶

2.6.2.3 Biopsia de glándulas salivales

La biopsia de la glándula salival labial (LSG) ha desempeñado un papel importante en el diagnóstico de SS desde que se describió por primera vez hace más de 40 años. En la actualidad, la biopsia sigue siendo el mejor método para diagnosticar el componente de las glándulas salivales en el SS, principalmente por su alta especificidad. Sin embargo, sigue siendo invasiva, al menos un poco más que la serología³⁷

La sensibilidad y especificidad de la biopsia de la glándula parótida y de la biopsia de labio son comparables (sensibilidad 78% y especificidad 86%).^{34,37}

Histológicamente, el SS se caracteriza por la formación de infiltrados de células mononucleares periepiteliales (FIG.24).³⁷

Los cambios histológicos típicos en las glándulas salivales menores son focos bien definidos, principalmente de linfocitos, que rodean los conductos o los vasos pequeños. Una biopsia de LSG positiva se define como un infiltrado mononuclear focal con una puntuación de foco ≥ 1 por 4 mm² de tejido glandular (grado 3-4 de la clasificación de Chisholm y Mason). El infiltrado focal debe contener 50 o más células, principalmente linfocitos en una localización periductal, típicamente adyacente a los acinos con una apariencia normal.^{34,37}

Las biopsias con puntuaciones por focos (50 o más linfocitos por 4mm²) de glándula salival menor según la escala de Chisholm y Mason (FIG. 25) son altamente específicas para apoyar el diagnóstico.³⁴

Se debe considerar que el sitio de la biopsia (a través de mucosa oral normal) y el tamaño de la biopsia (al menos 5 lóbulos de glándula salivar evaluable) son importantes para que los resultados histológicos sean interpretables.³⁴

Se recomienda realizar la biopsia de glándula salival menor, en pacientes con sospecha clínica pero con autoanticuerpos negativos, en situaciones en las que el resultado de la biopsia sea necesaria para apoyar el diagnóstico de SSp, ante la necesidad de aplicar terapias sistémicas de alta complejidad y ante la sospecha de enfermedades o procesos capaces de simular un SS.³⁴

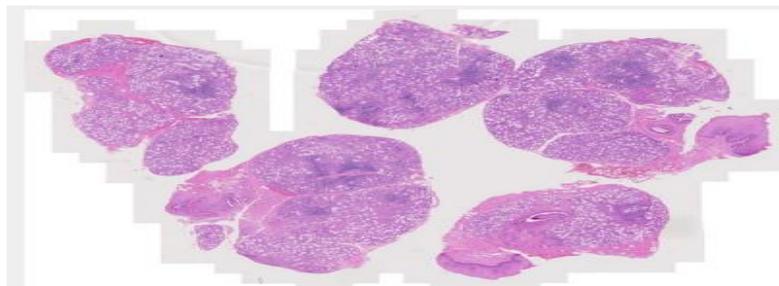


FIGURA 24. Tinción de hematoxilina y eosina de una sección de biopsia de glándula salival, mostrando varios infiltrados de células mononucleares periepiteliales, es decir, sialodentitis focal, sialodentitis linfocítica.³⁷

Chisholm and Mason	
Clasificación	Característica
Grado	Linfocitos / 4mm ²
Ninguno	
Infiltrado escaso	
1 foco	
≥ 2 focos	
Greenspan et al	
Puntuación por focos	Linfocitos / 4mm
1 foco	
Focos	
12	Infiltrado confluyente
Tarpley et al	
Clase	Criterio
Infiltrado mínimo. Uno o dos agregados celulares	
Compuestos de linfocitos, plasmocitos e histocitos	
>2 agregados	(cada agregado es similar a un foco)
Infiltrado difuso y destrucción parcial de acinos	
Infiltrado difuso con o sin fibrosis, y destrucción	
Acinar completa	

FIGURA 25. Escalas de clasificación histopatológica para evaluar las glándulas salivales menores.³⁴

2.6.3 Diagnóstico específico y diferencial

Cuando el diagnóstico es incierto, o bien con objeto de descartar otros problemas que generan xeroftalmía, xerostomía o hipertrofia de las glándulas parótidas, se lleva a cabo una biopsia labial (FIGS. 26 y 27).^{6,38}

Es necesario descartar infección por el virus de la hepatitis C dado que, además de las pruebas serológicas, las manifestaciones clínicas patológicas restantes son casi idénticas a las del SS. La hipertrofia de las glándulas salivales

mayores, en particular en pacientes seronegativos, suscita la posibilidad del síndrome ligado a IgG4, que también se manifiesta en forma de pancreatitis crónica, nefritis intersticial, fibrosis retroperitoneal y aortitis.^{6,38}

Los medicamentos tópicos y sistémicos por interacción con receptores tisulares pueden causar xerostomía y xeroftalmia. Esta es una consideración muy importante para tener en cuenta en el enfoque inicial de los síntomas secos (FIG.28).³⁸

Xerostomía	Xeroftalmia	Hipertrofia parotídea bilateral
Infecciones virales Fármacos Psicoactivos Parasimpaticolíticos Antihipertensivos Psicógena Irradiación Diabetes mellitus Traumatismos SS Amiloidosis	Inflamación Síndrome de Stevens-Johnson Penfigoide Conjuntivitis crónica Blefaritis crónica SS Fenómenos tóxicos Quemaduras Fármacos Trastornos neurológicos Alteraciones funcionales de las glándulas lagrimales. Anomalías de la función palpebral. Otros Traumatismos Hipovitaminosis A Anomalías del parpadeo Anestesia corneal Cicatrices palpebrales Irregularidad epitelial	Infecciones virales Parotiditis Gripe (Influenza) Virus de Epstein-Barr Coxsackievirus A Citomegalovirus VIH, HCV Sarcoidosis Síndrome IgG4 SS Trastornos metabólicos Diabetes mellitus Hiperlipoproteinemias Pancreatitis crónica Cirrosis hepática Causas endocrinas Acromegalia Hipogonadismo

FIGURA 26. Diagnóstico diferencial de síntomas secos.^{6,38}

Infección por VIH y síndrome seco	SS	Sarcoidosis
Predominio en varones jóvenes	Predominio en mujeres de mediana edad	Sin preferencia por edad o sexo
Ausencia de autoanticuerpos Ro/SS-A o La/SS-B	Presencia de autoanticuerpos	Ausencia de autoanticuerpos contra Ro/SS-A o La/SS-B
Infiltración linfoide de las glándulas salivales por linfocitos T CD8+	Infiltración linfoide de las glándulas salivales por linfocitos T CD4+	Granulomas en las glándulas salivales
Relación con HLA-DR5	Vinculación con los HLA-DR3 y DRw52	Se desconoce
Pruebas serológicas para VIH positivas	Pruebas serológicas para VIH negativas	Pruebas serológicas para VIH negativas

FIGURA 27. Diagnóstico diferencial de SS.^{6,38}

Clasificación	Categoría	Medicamentos
Sedantes	Benzodiacepinas	Alprazolam, diazepam, lorazepam, oxazepam, triazolam
Antihistamínicos	Primera generación	Clemastina, dimenhidrinato, difenhidramina
	Segunda generación	Cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina
Antiparkinsonianos	Varios	Amantadina, bengtropina, bromocriptina, carbidopa, levodopa, pramipexole, rasagilina, ropinirole, selegilina
Antihipertensivos	α -agonistas	Clonidina, metildopa
	β -bloqueadores	Acebutolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, timolol
	Calcioantagonistas	Amlodipino, diltiazem, isradipino, nifedipino, nimodipino, verapamilo
	Inhibidores ECA	Benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril
Antidepresivos	Inhibidores de recaptación de serotonina	Fluoxetina, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram
	Antidepresivos atípicos	Bupropión, duloxetina, venlafaxina, mirtazapina, trazodona
	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina

FIGURA 28. Medicamentos relacionados con síntomas secos.³⁸

2.7 Tratamiento médico

El tratamiento del síndrome de Sjögren tiene tres objetivos: mejorar la sintomatología, prevenir o tratar el daño por la sequedad y controlar las manifestaciones extraglandulares.

Los ensayos clínicos extensos sobre el tratamiento de SSp son limitados y por lo tanto, faltan directrices. Actualmente se emplean múltiples fármacos en el tratamiento de SSp que se pueden dividir en terapia local y sistémica.⁴⁰

Entre todos los trastornos reumáticos crónicos autoinmunes el SS se encuentra entre los más difíciles de evaluar y tratar. Los médicos se enfrentan con frecuencia al reto de diferenciar los síntomas relacionados con la actividad de la enfermedad de los que resultan de un daño preexistente. Además, la presencia de múltiples comorbilidades relacionadas con el SS como la ansiedad, la depresión y la fibromialgia, pueden influir en la gravedad de los síntomas del paciente y complicar aún más el proceso de evaluación.⁴¹

El manejo del SS requiere de un trabajo multidisciplinario de varias especialidades, entre ellos el odontólogo. Sin embargo, existen fármacos que solo pueden ser prescritos por un médico especialista (reumatólogo). En general, el odontólogo juega un papel muy importante en la identificación de los signos y síntomas orales del SS, así como en el cuidado de la salud bucal de estos pacientes con distintas alternativas de tratamiento.

La terapéutica médica empleada consta de los siguientes fármacos:

➤ **Secretagogos (parasincomiméticos)**

- **Pilocarpina:** es un fármaco parasincomimético (agonista colinérgico muscarínico) que estimula los receptores M2 y M3 de las glándulas de secreción exocrina, en dosis de 20mg / día. Produce un alivio significativo de la xerostomía y xeroftalmia. El efecto suele aparecer durante la primera hora y se mantiene alrededor de 3 horas.^{34,42}

El tratamiento con pilocarpina de 5 mg cada 6 horas es efectivo, seguro y bien tolerado para el alivio sintomático de la xerostomía (aumenta el flujo salival) en pacientes con SS.⁴²

En general, la efectividad de la pilocarpina sobre la xeroftalmia es menor que sobre la xerostomía, con tasa de respuesta del 30-62%. Debe existir una cierta capacidad excretora residual de las glándulas salivares para resultar efectiva.^{34,42}

- **Cevimelina:** es un agonista muscarínico del receptor M3, útil para el manejo de ojo y boca seca. Estudios de cevimelina vs placebo muestran mejoría en xerostomía (66% vs 37%) y en xeroftalmia (39% vs 24%). La cevimelina tiene un inicio más gradual y una vida media más larga en comparación con pilocarpina, lo que le confiere menos efectos adversos.^{34,42}

La administración de cevimelina es de una cápsula de 30 mg, cada 8 horas. Produce mejoría significativa del flujo salival y lagrimal, así como mejoría subjetiva de los síntomas de ojo y boca seca. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen: cefalea, dolor abdominal, sudoración, náuseas, diarrea y trastornos visuales. Está contraindicada en el asma, el glaucoma de ángulo cerrado o la iritis.^{34,42}

La administración de cevimeлина es segura, efectiva y bien tolerada en el manejo sistémico de xerostomía. No está comercializado en México, por lo que la alternativa es clorhidrato de pilocarpina.^{34,42}

➤ **Inmunomoduladores e inmunosupresores en el tratamiento de manifestaciones de sequedad**

- **Hidroxicloroquina (HCQ):** Estudios clínicos controlados no muestran beneficio significativo en el flujo salival y síntomas orales con el uso de hidroxicloroquina (HCQ). En cambio, se ha observado una reducción de marcadores inflamatorios, disminución de la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, IgG e interleucina 6.⁴²

Un metaanálisis afirmó recientemente en una publicación que no se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con placebo y con hidroxicloroquina para el tratamiento de la sequedad de ojos y boca. Por el contrario, la HCQ se utiliza frecuentemente en China para el tratamiento de SSp, sin embargo, no hay un consenso sobre su eficacia.⁴³

- **Leflunomida, metotrexato y micofenolato de mofetilo:** estudios prospectivos han documentado mejoría limitada y subjetiva de los síntomas sicca. No se documentaron cambios en parámetros objetivos de xeroftalmia y xerostomía. Destaca una alta frecuencia de efectos adversos (metotrexato 41%, leflunomida 100% y micofenolato de mofetilo 63%).^{42,43}

Los inmunodepresores (azatioprina, leflunomida, micofenolato de mofetilo y metotrexato) no están indicados para el tratamiento exclusivo de los síntomas de sequedad en pacientes con SS.⁴⁴

Algunos estudios determinan que el metotrexato (MTX) es el tratamiento de segunda línea después de la HCQ, basándose en la evidencia de un verdadero efecto neto y una confianza moderada respecto a un buen perfil de seguridad. Aunque no hay pruebas que respalden esta directriz, se recomendó la terapia combinada con HCQ y MTX como tercer paso si cualquiera de los dos fármacos por separado no era eficaz.^{34,44}

➤ **Terapia biológica: Interferón alfa, etanercept, infliximab en el tratamiento de manifestaciones de sequedad**

Los resultados con fármacos anti-TNF en pacientes con SSp han sido decepcionantes, tanto con infliximab y etanercept. Sin embargo, hay datos prometedores con fármacos como el rituximab.⁴⁵

- **Interferón alfa:** en un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado, con grupo paralelo, fase III, la administración de interferón alfa (150 UI, 3 veces al día) por vía oral en 497 pacientes con SS, mostró resultados escasos en el control de los síntomas orales (mejoría en la producción de saliva sin estímulo). Sin embargo, existió un mayor porcentaje de eventos adversos 40% vs 25%. No se observaron efectos positivos sobre la xeroftalmia.⁴⁵
- **Etanercept:** la administración de etanercept (25 mg. subcutáneo dos veces a la semana) vs placebo durante 12 semanas, no muestra diferencias significativas entre los grupos respecto a cambios en las medidas subjetivas de xerostomía y xeroftalmia.⁴⁵
- **Infliximab:** Los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado, multicéntrico, con seguimiento a 22 semanas, no documentó eficacia de infliximab (5mg/kg) vs placebo en el tratamiento de 103 pacientes con SSp. No existió diferencia significativa entre los grupos, respecto al flujo salivar basal, en la prueba de Schirmer y en la función de la

glándula lagrimal. No se recomienda el uso de infliximab y etanercept para el tratamiento de manifestaciones de sequedad de mucosas en el SS.^{34,45}

- **Rituximab:** la administración (1,000 mg. 2 veces al mes) vs placebo permite una mejoría de los síntomas subjetivos de xeroftalmia, a las 48 semanas (escala visual análoga, 46 vs 76, $p < 0.05$) e incremento en la función de la glándula salival, sin cambios significativos en las pruebas objetivas.⁴⁶

Estudios descriptivos analíticos no han documentado que la administración de rituximab en pacientes con SS, se asocie a mejoría significativa en las pruebas objetivas de sequedad.⁴⁶

Se ha sugerido que el inicio temprano de rituximab puede disminuir la actividad de la enfermedad y puede prevenir el daño crónico irreversible de las glándulas salivales.⁴⁶

Los hallazgos de un ensayo clínico, fase II, en pacientes con SS, sugieren cambios histopatológicos en biopsias secuenciales de glándula parótida, antes y 12 semanas después del tratamiento con rituximab (4 infusiones de 375 mg/m²). A las 12 semanas, se observó reducción de la inflamación glandular y rediferenciación estructural de lesiones linfoepiteliales a ductos estriados regulares.^{34,46}

La administración de rituximab en pacientes con SS primario, es una intervención efectiva y segura que permite depleción de células B, reducción significativa de la fatiga, mejoría de parámetros objetivos y subjetivos de actividad, así como una reducción de manifestaciones extraglandulares.^{34,46}

Estudios descriptivos analíticos, han sugerido la eficacia de rituximab en manifestaciones sistémicas del SS, particularmente en el tratamiento del

linfoma B asociado a SS, así como permitir una reducción significativa en el uso de corticoesteroides.^{34,46}

➤ **Corticoesteroides en el manejo de la sequedad**

Con base en un estudio longitudinal, se observó que los pacientes con SS primario y SS secundario pierden la función de glándulas salivares en función del tiempo de evolución de la enfermedad, independientemente del tipo de tratamiento. Los corticoesteroides no modifican el empeoramiento progresivo del flujo salival.^{34,46}

➤ **Tratamiento de xeroftalmia**

Existen diversas preparaciones oftálmicas que sustituyen a las lágrimas deficientes (hidroxipropil-metil celulosa, alcohol polivinílico; metil-celulosa a 0.5%; polividona con cloruro de benzalconio). En caso de que existan úlceras corneales, se recomienda cubrir el ojo y aplicar una pomada a base de ácido bórico. Es importante evitar ciertos fármacos que acentúan la hipofunción lagrimal y salival, como diuréticos, antihipertensivos, anticolinérgicos y antidepresivos.^{34,46}

- **Carboximetilcelulosa (carmelosa, CMC):** disminuye de forma significativa los síntomas subjetivos de xeroftalmía, mejora la tinción corneal con fluoresceína, es superior a la hipromelosa y no produce efectos secundarios. Requiere instilaciones muy frecuentes y el efecto más duradero en preparados al 1%.⁴⁶

- **Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, HPMC):** tiene una probable menor eficacia que CMC, requiere instilaciones muy frecuentes y el efecto es duradero a mayor concentración.^{34,46}

- **Carbómeros (polímeros ácido poliacrílico):** mejoran los síntomas subjetivos de la xeroftalmía, las pruebas de Rosa Bengala y Schirmer. Requiere de menor frecuencia de instilaciones que CMC con probable mayor eficacia.¹¹
- **Eledoisina:** es químicamente similar al neuropéptido P. Aumenta la secreción lagrimal. Efectividad demostrada en series cortas y se reporta hiperemia conjuntival.⁴⁶
- Los **hidrogeles con ácido hialurónico** producen mejoría en los síntomas subjetivos de xeroftalmía y de la queratoconjuntivitis. No produce citotoxicidad y tiene propiedades antioxidantes.⁴⁶

Medidas generales:

Para el tratamiento leve de la xeroftalmia son importantes la educación, modificar factores ambientales (evitar ambientes saturados de humo, humidificar el ambiente de casa, moderar el uso del aire acondicionado), disminuir el consumo de tabaco y de alcohol, de preferencia no emplear el uso de fármacos con efecto anticolinérgico (antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos) o diuréticos, procurar un descanso ocular nocturno suficiente, utilizar anteojos oscuros (de protección solar), en medida de lo posible evitar el uso de lentes de contacto, así como evitar la lectura prolongada.⁴⁶

Se recomienda la utilización de lágrimas artificiales durante el día (en cantidad variable según las molestias oculares) y pomadas oculares (al acostarse y al levantarse) como tratamiento de primera línea para la xeroftalmia.⁴⁶

Los antiinflamatorios tópicos son intervenciones de segunda línea que pueden ser de utilidad para resolver síntomas de malestar ocular en pacientes con SS (manejo oftalmológico).⁴⁶

En el tratamiento de la xeroftalmía moderada a grave se emplea la ciclosporina A, la cual produce una mejora subjetiva, así como en la tinción rosa de Bengala y reduce el uso de colirios emolientes. Las formulaciones oftálmicas de ciclosporina (0.05 y 0.1%) son seguras y efectivas.⁴⁶

CAPÍTULO 3

MANIFESTACIONES ORALES SECUNDARIAS AL SÍNDROME DE SJÖGREN

La mayoría de las manifestaciones orales encontradas en pacientes con SS son consecuencia de la hipofunción de las glándulas salivales.⁴⁷

En casi todos los pacientes, la modalidad primaria de la enfermedad evoluciona de manera lenta y benigna. Cabe mencionar que las primeras manifestaciones pueden ser inespecíficas o consistir en sequedad de las mucosas y transcurrir de 8 a 10 años desde los primeros síntomas hasta que la enfermedad se expresa por completo.⁴⁷

3.1 Xerostomia

La xerostomía se define como la sensación de sequedad de la boca causada por disminución o ausencia de la secreción salival. Por sí misma no es una enfermedad, si no un síntoma que se presenta en diversas condiciones patológicas, ya sea como efecto secundario de la radiación de cabeza y cuello, ingesta de algunos medicamentos o a la disminución de la función de las glándulas salivales.⁴⁷

Suele iniciarse de forma insidiosa. Según la intensidad se puede encontrar: halitosis, disgeusia, disestesias, glosidinia; disartria y disfagia, e intolerancia a los alimentos ácidos. Por precisar ingerir líquidos incluso por la noche, puede alterar el sueño y provocar nicturia. En casos graves el paciente lleva consigo una botella de agua para alivio sintomático. Los pacientes con prótesis dentales presentan dificultades para su adaptación con frecuentes sobreinfecciones.⁴⁷

La hipofunción de las glándulas salivales es el término usado para describir cualquier disminución demostrable objetivamente en la tasa de flujo salival. Este término es preferido a xerostomía o síndrome de boca seca porque este último ha sido usado para describir síntomas de sequedad bucal con o sin variación del flujo salival.

3.2 Hipofunción de glándulas salivales

La disminución del flujo salival está relacionada con el aumento en la concentración de ciertos microorganismos (*Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus mutans* y *Candida albicans*), los cuales pueden ser el origen de una mayor incidencia de caries y candidosis en estos pacientes. Por el contrario, (los microorganismos relacionados con la enfermedad periodontal no son más abundantes en pacientes con SS).⁴⁷

3.3 Cambios en la microbiota oral

La disminución de la tasa del flujo salival resulta en una modificación de la placa microbiana oral. Aunque se ha encontrado que el número total bacteriano y el recuento de microorganismos periodontopatógenos como *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia/nigriscens*, fueron similares en pacientes con SS y sujetos control, incremento el número y frecuencia de microorganismos cariogénicos como lo son *Lactobacillus ssp*, *Streptococcus mutans*, en la placa supragingival y *Candida albicans* en pacientes con SS.⁴⁸

Los cambios en la microbiota bucal se atribuyen al cambio en el flujo salival y los cambios físicos son atribuidos a una mayor probabilidad de restauraciones dentales en estos pacientes. En un estudio, se examinaron las respuestas de anticuerpos séricos a un grupo de bacterias gram positivas y negativas en la placa de pacientes con SS. Se detectaron niveles menores de anticuerpos contra

Streptococcus oralis. Esto arrojó una respuesta inmune normal del huésped al presunto aumento de la colonización bacteriana de patógenos periodontales en pacientes con SS, y es en esa línea con otros estudios que muestran una disminución de la colonización de *Streptococcus oralis* en pacientes con xerostomía.⁴⁸

3.4 Caries

El desarrollo de la caries se debe a una disolución de los tejidos duros dentarios por los ácidos producidos por la placa dental.⁴⁸

Existen diversos factores asociados con una mayor incidencia de caries: dieta (composición y frecuencia de consumo), higiene, educación y conciencia del problema, expectativas de salud y características de la saliva (cantidad, composición, capacidad amortiguadora, capacidad para depuración oral de azúcares, concentración de flúor, etc.).⁴⁸

Pacientes con hiposalivación también tienen una secreción disminuida de inmunoglobulina A, un anticuerpo indispensable para la inmunidad de la mucosa oral que previene la caries.⁴⁸

La fuerza del flujo salival y la acción de la lengua, los carrillos y los labios sobre los dientes movilizan las bacterias en la cavidad. En pacientes con SS, los alimentos quedan atrapados en las superficies vestibulares de los dientes debido a la mala lubricación y la falta de acción mecánica de la saliva.⁴⁸

Estos pacientes tienen una mayor incidencia de caries, estas aparecen en la superficie, cerca de la raíz del diente y en otros sitios atípicos como la superficie lingual, borde incisal y cúspides de los dientes (FIG. 29).⁴⁸

Además, la regulación del pH salival es más pobre en estos pacientes. Por ejemplo, después del consumo de azúcares disminuye el pH; sin embargo, la saliva de individuos con SS no actúa como un amortiguador eficaz y, por lo tanto, su riesgo de caries aumenta.⁴⁸



FIGURA 29. Gran número de caries en superficies atípicas en un paciente con SSp.⁷

3.5 Gingivitis/Periodontitis

Aunque la relación entre SS y la caries dental está bien establecida, existe literatura equívoca sobre sus efectos sobre el periodonto. Posiblemente, la pérdida de saliva y su capacidad para prevenir la formación de placa dental puede ser responsable del aumento en la formación de cálculo y, por consiguiente, en la evolución de enfermedad periodontal (FIG. 30).⁴⁸

Esto es apoyado por estudios en animales de experimentación que han demostrado que la hipofunción de las glándulas salivales, aumentó de manera

significativa la incidencia de enfermedad periodontal; sin embargo, una relación entre cantidad de saliva y enfermedad periodontal no se ha observado en pacientes sanos.⁴⁸

Otra hipótesis para sugerir un vínculo a la enfermedad periodontal incluye disfunción inmunológica en SS, que puede afectar las respuestas inmunitarias a los cambios bacterianos en el periodonto.⁴⁸

Los parámetros clínicos observados en la periodontitis, incluidas las profundidades de sondeo, se asociaron con niveles altos del factor de activación de células B en la saliva, en comparación con sujetos control, lo que indica su papel potencial en la patogenia de la enfermedad periodontal.⁴⁸

Como todas las infecciones asociadas a un desequilibrio en los ecosistemas orales, la periodontitis es multifactorial y la saliva no es un factor determinante del huésped, por lo que aunque se considera que los pacientes con SS tienen mayor riesgo de gingivitis y periodontitis que los pacientes sanos, las condiciones periodontales en ellos son similares a las encontradas en la población odontológica en general; es decir, es posible detectar pacientes con SS que tengan buenos índices de placa y condiciones gingivales normales.⁴⁸



FIGURA 30. Paciente con hiposalia por SSp, con gran número de caries y enfermedad periodontal.⁷

3.6 Infecciones micóticas

Las personas con SS tienen mayor incidencia de infecciones por hongos, como candidiasis por *Candida albicans*, más frecuentes que la población general.⁴⁸

Esta infección se produce debido a la reducción de la producción de saliva y de su capacidad amortiguadora de la misma. La presentación clínica de la candidosis oral puede tomar varias formas: lesiones eritematosas, candidosis subprótesis (bajo las dentaduras), y candidiasis pseudomembranosa (FIG. 31).⁴⁸

A nivel extraoral, puede conducir a queilitis angular, que se caracteriza por lesiones secas, fisuradas y eritematosas en las comisuras labiales. La candidosis eritematosa crónica afectará principalmente a la lengua, el paladar y las comisuras bucales, entre el 70 – 80 % en pacientes con SS.⁴⁸



FIGURA 31. Tipos de candidiasis oral que pueden aparecer en los pacientes con SSp. A) Candidosis eritematosa. B) Candidosis pseudomembranosa. C) Candidosis bajo prótesis removable. D) Queilitis angular.⁷

3.7 Dolor orofacial

El síntoma que normalmente acompaña a la xerostomía en el SS es la sensación de ardor en la boca, también referido como glosodinia. Se debe principalmente a hiposalivación y puede empeorar si desarrollan candidosis o tomar medicamentos que favorezcan la reducción de la producción de saliva. En estos casos, es importante realizar un diagnóstico diferencial que involucre otras condiciones que producen una sensación de ardor oral como anemia, lesiones orales y BMS (síndrome de boca seca).^{7,48}

Del 5 al 20% de los pacientes con SS pueden desarrollar trastornos del sistema nervioso periférico que complican la sintomatología. La condición más común que afecta a los nervios craneales es la neuropatía del trigémino, que

normalmente es bilateral y progresiva. Se caracteriza por entumecimiento o parestesia, con o sin dolor.^{7,48}

3.8 Disfagia/Disgeusia

Debido a la sequedad bucal el paciente con SS presenta dificultad para masticar, hablar y tragar los alimentos. Para poder deglutir, requerirá ingerir algún tipo de líquido.^{7,48}

Asimismo, presentan disgeusia, dolor bucal y episodios de tos o asfixia.⁴⁸

3.9 Hipertrofia de las glándulas salivales

El aumento de tamaño de las glándulas salivales es característico del SS. La glándula parótida suele afectarse en un 30 – 40 % de estos enfermos. La hipertrofia de una única glándula puede deberse a una infección; sin embargo, si perdura en el tiempo obliga a descartar un linfoma.^{7,48}

El aumento de tamaño bilateral de las glándulas parótidas puede aparecer en el 25 – 60 % de los pacientes con SS y puede ser agudo o crónico. El agudo puede ser bilateral o unilateral (FIG. 32), puede cursar con dolor y se debe a la obstrucción de las glándulas salivales por tapón mucoso que se forma cuando las células secretoras mucosas comienzan a formar la mayor parte de la cantidad de saliva. En ocasiones, es necesario eliminar el moco con endoscopia y, en aquellos casos donde se desarrolle además una infección bacteriana donde suele aparecer pus en el ostium del conducto de Stenon, se tendrá que añadir tratamiento antibiótico adecuado para la flora oral (cocos gram positivos).^{7,48}

La hipertrofia glandular puede afectar a las glándulas parótidas y/o glándulas submandibulares. El infiltrado inflamatorio es mixto, con células T y B, y abundante

secreción de citoquinas que promueven la quimiotaxis local, exacerbándose la inflamación glandular. En estos casos las glándulas son dolorosas a la palpación, pero no se expulsa pus por el conducto excretor.⁴⁸



FIGURA 32. Tumorción parotídea izquierda en un paciente con SSp.⁷

3.10 Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico es frecuente en el paciente con SS. Los síntomas más comunes son acidez o ardor de estómago y regurgitación. El reflujo puede además producir lesiones bucales, especialmente la erosión dental.⁴⁸

3.11 Lesiones orales de etiología autoinmune

Existen en la literatura médica estudios que muestran cierta asociación entre el SS y la presencia de lesiones orales de etiología autoinmune como el liquen plano, la estomatitis aftosa recurrente, el penfigoide de las mucosas y el pénfigo vulgar.⁴⁸

3.12 Otras lesiones de la mucosa oral

La saliva desempeña un papel fundamental en la lubricación de la mucosa oral, previniendo el daño traumático o friccional. En pacientes con SS pueden aparecer lesiones traumáticas después de tomar alimentos que son ásperos o rugosos, debido a la sequedad de la mucosa.⁴⁸

Los individuos con SS pueden tener labios secos y fisurados, así como depapilación lingual. La lengua de los enfermos con hiposalivación tiene un aspecto de lengua geográfica, seca, fisurada y pegajosa al tacto (FIG. 33).⁴⁸

Asimismo, estos pacientes suelen tolerar mal sus prótesis parciales o completas, ya que la saliva forma una película que ayuda a la retención de estas y, al estar disminuida, su estabilidad es peor. A su vez, las prótesis suelen producir más lesiones traumáticas.⁴⁸



FIGURA 33. Lengua brillante y depapilada debido a la hiposialia en una paciente con SSp.⁷

CAPÍTULO 4

ATENCIÓN INTEGRAL PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN

4.1 Manejo Odontológico

En la literatura se ha propuesto un manejo odontológico para los pacientes con SS basado en la prevención de caries, tratamiento de candidiasis, estimulación del flujo salival y uso de sustitutos salivales. Asimismo, se ha considerado que el manejo odontológico integral de estos pacientes es más amplio y se deben tener consideraciones especiales con ellos antes y después de todo el tratamiento, por lo que el manejo y seguimiento del SS en la práctica puede manejarse en 3 fases:

➤ **Fase inicial, paliativa y preventiva**

Explicar, advertir y tranquilizar al paciente sobre las repercusiones bucales de su enfermedad sistémica. Controlar dieta indicando reducción de carbohidratos y disminuir horas de ingesta (máximo 4 veces al día).⁴⁹

Tratamiento paliativo: se trata de estimular el flujo salival, indicando gomas de mascar y caramelos sin azúcar, abundante ingesta de agua (mínimo 2 litros repartido en 8 a 10 vasos diarios). También se pueden indicar sustitutos de saliva, los cuales se presentan como solución acuosa, en aerosol, con distintas concentraciones de flúor y lubricantes que aumentan su viscosidad (por ejemplo, bulcasone, salivart). Pero sus beneficios son limitados y de breve duración, aunque puede ser de ayuda para pacientes con úlceras orales o erosiones.⁴⁹

Manejo preventivo: Tratamiento antibacteriano con antisépticos como Gluconato de clorhexidina al 0,12%, 10 ml de enjuague durante un minuto diariamente por una semana cada mes y no usando pastas dentales con monofluorofosfato de sodio durante el período de una hora debido a que la inactiva. Mascar chicles de xilitol. Indicación de enjuagues con solución de bicarbonato de sodio después de comer para mantener pH y enjuague con infusión de manzanilla con el fin de estimular la reparación de mucosas. En caso necesario, realizar tratamiento periodontal, que incluye destartraje supragingival y pulido coronario; y, en periodontitis, destartraje subgingival y pulido radicular en sacos activos.⁴⁹

Manejo preventivo de 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 (valorar en personas mayores el uso de cepillos eléctricos) es esencial, utilizando pastas dentífricas fluoradas e incluso realizando fluorización bucal regular.⁴⁹

Manejo de infecciones por *Candida albicans*: el tratamiento se basa en el uso de antifúngicos. Se puede utilizar nistatina (FIG. 34), para aumentar el tiempo de permanencia en la boca es muy efectivo utilizar óvulos vaginales y disolverlos en la boca en 30 minutos, de una a tres veces al día. Para evitar recurrencias, el tratamiento debe ser prolongado. El fluconazol en dosis única de 400 mg puede ser eficaz.⁵⁰

Fármaco y presentación	Dosis y recomendaciones
Nistatina tabletas (100.000 U/tableta)	2-4 tabletas/día. Disolverlas lentamente (15 minutos) en la boca con sorbitos de agua. Contiene lactosa
Clotrimazol tabletas (100 mg/tableta)	1/2 tableta dos veces al día. Idénticas recomendaciones que para la nistatina. Usar en caso de falta de respuesta de ésta
Nistatina crema (100.000 U/g)	Aplicar localmente
La duración del tratamiento es de 4 semanas.	

FIGURA 34. Pautas de tratamiento de la candidosis en pacientes con SS.⁵⁰

➤ **Fase restauradora y rehabilitadora**

Restaurar caries cervicales, si está comprometida la estética utilizar resina o ionómero de vidrio y evaluar su integridad en controles sistemáticos cada tres meses. Si las restauraciones cervicales fracasan constantemente, evaluar la posibilidad de acceder al tratamiento con corona, para evitar la excesiva pérdida dentaria por caries o, como se ha observado frecuentemente, la obliteración por calcificación de los conductos radiculares. Si no es posible, realizar restauraciones en forma transitoria cubriendo las superficies dentarias en espera de un tratamiento más definitivo, sin olvidar los controles periódicos.^{49,50}

Aplicar tratamiento definitivo: rehabilitar con PF las piezas dentarias con caries cervicales extensas o en aquellas en que las restauraciones cervicales han fracasado 2 o más veces en el período de 2 años. Teniendo extremo cuidado en el control la microbiota bacteriana cariogénica instaurando colutorios con soluciones antisépticas una semana por mes permanentemente. En el caso de SS avanzado,

se ha observado obliteración de conductos radiculares, en ese caso, se recomienda no insistir en la endodoncia y realizar corona periférica sin sistema de perno muñón. Rehabilitar espacios edéntulos con prótesis fija sobre implantes en vez de prótesis removibles. Rehabilitar con prótesis parcial removible (PPR) dentosoportadas en caso estrictamente necesario y en caso de desdentamiento total preferir prótesis implantosoportadas a prótesis totales mucosoportadas que inducen mayores alteraciones en las mucosas y aumentan el riesgo de sobreinfección candidosis.^{49,50}

➤ **Fase de mantención**

Cada 3 meses realizar control clínico con cariograma, aplicación de barniz de flúor, controlar dieta, higiene bucal, estado periodontal, estado de restauraciones y prótesis, y controlar estado de cámaras y conductos pulpares por análisis radiográfico.^{49,50}

4.2 Pronóstico

En general, el pronóstico del SS es favorable. La esperanza de vida de los pacientes con SSp es comparable con la de la población general. Sin embargo, la calidad de vida de los pacientes se ve reducida por las diversas manifestaciones de la enfermedad.⁵¹

Las enfermedades cardiovasculares, las infecciones, los tumores sólidos y el linfoma son las principales causas de muerte. En los pacientes con SSs, la esperanza de vida está determinada por la enfermedad primaria.⁵¹

El linfoma es la complicación más grave en el SS. Los pacientes con SS tienen un mayor riesgo que individuos sanos de desarrollar linfoma (>10 veces) o pacientes con otras enfermedades autoinmunes (7 y 4 veces en LES y AR / artritis

reumatoide). Sin embargo, el riesgo es mayor para algunos tipos específicos de linfoma, algunos investigadores han informado que los pacientes con SS tienen 30 veces mayor riesgo de desarrollar linfoma de zona marginal, 260 veces mayor riesgo de desarrollar linfoma de células B de la glándula parótida y un riesgo 100 veces mayor de desarrollar tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) de la glándula parótida.^{51,52}

El linfoma preexistente se considera actualmente como un criterio de exclusión para el diagnóstico de SS. Sin embargo, es frecuente en la práctica diaria un diagnóstico de linfoma para ser la primera pista para descubrir un SS subyacente o no diagnosticado.⁵¹

Los linfomas en las glándulas parótidas, lagrimales y en el paladar se han informado como el primer signo de SS no diagnosticado.⁵¹

CONCLUSIONES

El síndrome de Sjögren está relacionado a diversos factores (genéticos, hormonales, inmunológicos, factores externos como virus). En algunos pacientes esta patología puede quedar localizada en glándulas exocrinas, lo que determina las manifestaciones glandulares. Sin embargo, posee un carácter sistémico lo cual puede afectar a diversos órganos o sistemas.

Es importante contar con estudios de prevalencia en América Latina dado que los pacientes de nuestra región pueden presentar diferencias clínicas y subfenotipos en comparación con los de otras latitudes. El espectro de la enfermedad en latinos es similar al de los norteamericanos, pero diferente al de europeos y asiáticos.

La biopsia de glándula salival menor tiene un papel fundamental en el diagnóstico de Síndrome de Sjögren. Junto con los niveles de anticuerpos, son el estándar de oro para el diagnóstico, en especial si no se cuenta con positividad a estos anticuerpos. La técnica para la obtención de la muestra es sencilla, con pocas complicaciones. También, como se mencionó en el presente trabajo, ayuda para una mejor determinación del pronóstico y evolución de la enfermedad. Incluso se espera que pueda aplicarse como una herramienta objetiva para medir la respuesta al tratamiento.

Para el correcto diagnóstico y control del paciente con SSp es fundamental que exista una estrecha relación entre el reumatólogo y el dentista. Cuando un paciente con xerostomía acude a la consulta dental, el odontólogo deberá prestar especial atención a los signos de boca seca previamente descritos, descartar otras entidades (uso de medicamentos y enfermedades) y realizar una cuantificación de saliva no estimulada. Si el paciente presenta ciertamente hiposialia y no tiene otras enfermedades relacionadas con dicha entidad se deberá valorar la realización de

una biopsia de glándulas salivales menores y derivar al paciente al reumatólogo para que este complete el estudio.

REFERENCIAS

1. Moore K. L., Agur A. M., Dalley A. F. (2013). MOORE Anatomía con orientación clínica. 7ª ed. Barcelona. Wolters Kluwer.
2. Drake Richard L., Vogl Wayne, Mitchel Adam W.M. GRAY Anatomía para Estudiantes, 4ª ed. España: Editorial Elsevier Churchill Livingstone; 2010.
3. De Jesús Zaragoza Meneses MT, Velasco Molina JA. 2018. La saliva, auxiliar de diagnóstico. 1ª ed. UNAM, FES Zaragoza.
4. Gartner P.L, Hiatt L.J. 2008. Texto Atlas de Histología. 7ª ed. Edit. McGraw-Hill Interamericana. México.
5. Barret K.E, Barman S.M, Boitano S. 2013. Ganong Fisiología médica. 26ª ed. Edit. McGraw-Hill Interamericana. México.
6. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. 2016. Harrison, Principios de Medicina Interna. 19e. Edit. Mc Graw Hill.
7. López-Pintor RM, Fernández Castro M, Hernández G. Oral Involvement in Patients With Primary Sjögren's syndrome. Multidisciplinary Care by Dentists and Rheumatologists. *Reumatol Clin*. 2015; 11 (6): 387-394.
8. Maldini C, Seror R, Fain O, et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res U S A* 2014;66(3):454–63.
9. Kvarnstrom, M., Ottosson, V., Nordmark, B. & Wahren-Herlenius, M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand. J. Rheumatol*. 44, 135–142 (2015).
10. Weng, M.-Y., Huang, Y.-T., Liu, M.-F. & Lu, T.-H. Incidence and mortality of treated primary Sjögren's syndrome in Taiwan: a population-based study. *J. Rheumatol*. 38, 706–708 (2011).

11. Kabasakal, Y. et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand. J. Rheumatol.* 35, 379–383 (2006).
12. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, Perez-Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatology.* 2005; 44:235–40.
13. Ramos-Casals, M. et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 14, 670–679 (2015).
14. Mathews, P. M. et al. Ocular complications of primary Sjögren syndrome in men. *Am. J. Ophthalmol.* 160, 447–452.e1 (2015).
15. in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 87, 210–219 (2008).
16. Civilibal, M. et al. A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 46, 738–742 (2007).
17. Baer, A. N., Maynard, J. W., Shaikh, F., Magder, L. S. & Petri, M. Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J. Rheumatol.* 37, 1143–1149 (2010).
18. Yao, Q., Altman, R. D. & Wang, X. Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a meta-analysis. *J. Clin. Rheumatol.* 18, 28–32 (2012).
19. Young, A. et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 39, 603–611 (2000).
20. Occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann. Rheum. Dis.* 62, 897–900 (2003).
21. Avouac, J. et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J. Rheumatol.* 37, 608–614 (2010).

22. Brito-Zerón, P. et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 348–355 (2016).
23. Duró Pujol Juan Carlos. *Reumatología Clínica*. Edit. Elsevier. España 2010.
24. Sturla G, Romo F, Torres M.A. Manejo clínico odontológico integral del paciente con síndrome de Sjögren: Una propuesta. *Av. Odontostomatol* 2014; 30 (4): 205-217.
25. Verstappen G.M, Pringle S, Bootsma H. et al. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 17, 333-348 (20219).
26. Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman S, Jonsson R, Mariette X, Sivils K, Theander E, Tzioufas A and Casals M. Sjögren syndrome. *Nature Reviews/ Disease Primers*. 2016; 2.
27. Chivasso C, Sarrand J, Perret J, Delporte C, Soyfoo MS. The Involvement of Innate and Adaptive Immunity in the Initiation and Perpetuation of Sjögren's syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 658.
28. Riega-Torres J.C, Villarreal-González A.J, Ceceñas-Falcon L.A, Salas-Alanis J.C. Síndrome de Sjögren (SS), revisión del tema y saliva como método diagnóstico. *Gaceta Medica Mexico*. 2016; 152: 371-80.
29. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Elsevier*. 30 (2016). 189-220.
30. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo M, Delporte C. (2020) Current State of Knowledge on Primary Sjögren's Syndrome, an Autoimmune Exocrinopathy. *Journal of Clinical Medicine*.
31. Fox I.R. Extraglandular Manifestations of Sjögren's Syndrome: Dermatologic, Arthritic, Endocrine, Pulmonary, Cardiovascular, Gastroenterology, Renal, Urology and Gynecologic Manifestations. *Springer Science + Business Media*. 10 (2011). 100-978.

32. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T: The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 354-61.
33. Carballido C, Rosas J, Santos G. Síndrome de Sjögren primario. Elsevier (14). 2010.
34. Abordaje diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Síndrome de Sjögren Primario. Guía de Práctica Clínica. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.
35. Epomedicine. Schirmer's test [Internet]. Epomedicine; 2020 Jun 26 [cited 2021 Nov 23]. Available from: <https://epomedicine.com/clinical-medicine/schirmers-test/>.
36. van Ginkel MS, Glaudemans AWJM, van der Vegt B, Mossel E, Kroese FGM, Bootsma H, Vissink A. Imaging in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(8):2492.
37. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* 2018; 126 (Supl. 1): 37-48
38. van Ginkel MS, Glaudemans AWJM, van der Vegt B, Mossel E, Kroese FGM, Bootsma H, Vissink A. Imaging in Primary Sjögren's Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(8):2492.
39. V KP, Pertuz NS. Diagnóstico diferencial dentro del espectro del síndrome de Sjögren. *Elsevier rcreuma*. 2020
40. Ramos Niembro F, Lom Orta H, Lazo de la Vega Sánchez M. (2013). Reumatología: diagnóstico y tratamiento. Edit. Manual Moderno. México.
41. Sato, M., Kuroda, S., Mansjur, KQ, Khaliunaa, G., Nagata, K., Horiuchi, S., Inubushi, T., Yamamura, Y., Azuma, M. y Tanaka, E. (2015). La ecografía pulsada de baja intensidad rescata la secreción salival insuficiente en la sialoadenitis autoinmune. *Investigación y terapia de la artritis*, 17, 278.

42. Vivino, Frederick B et al. "New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease." *Rheumatic diseases clinics of North America* vol. 42,3 (2016): 531-51.
43. Rodriguez J, Martinez G, Rodriguez N, Chapa M, Solís J. Dental perspective on Sjögren's syndrome: literature review. *Journal of Oral Research*. 2015; 4(3): 211- 222.
44. Wang X, Zhang T, Guo Z, Pu J, Riaz F, Feng R, Fang X, Song J, Liang Y, Wu Z, Pan S and Tang J (2021) The Efficiency of Hydroxychloroquine for the Treatment of Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol*. 12:693796
45. Both, T., Dalm, V. A., van Hagen, P. M., & van Daele, P. L. (2017). Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International journal of medical sciences*, 14(3), 191–200.
46. Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open* 2019;5:e001064
47. Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, van der Wal JE, Spijkervet F.K.L, Kallenberg CG, Vissink A, Ihrler S (2009). Clinical and Histologic Evidence of Salivary Gland Restoration Supports the Efficacy of Rituximab Treatment in Sjögren's Syndrome. *ARTHRITIS & RHEUMATISM, American College of Rheumatology*. 60 (11): 3251-3256.
48. González- Medina MA, Malpica- Sánchez Estela B, Macías- Jiménez B. Xerostomía. *GAMO*. 2011; 11
49. Napeñas J, Rouleau T. Oral Complications of Sjögren's Syndrome. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. 26 (2014). 55 – 62.

50. Sturla G, Romo F, Torres M.A. Manejo clínico odontológico integral del paciente con síndrome de Sjögren: Una propuesta. *Av. Odontostomatol* 2014; 30 (4): 205-217.
51. Duró Pujol Juan Carlos. *Reumatología Clínica*. Edit. Elsevier. España 2010.
52. Pilar Brito-Zerón, Elke Theander, Chiara Baldini, Raphaèle Seror, Soledad Retamozo, Luca Quartuccio, Hendrika Bootsma, Simon J Bowman, Thomas Dörner, Jacques-Eric Gottenberg, Xavier Mariette, Stefano Bombardieri, Salvatore de Vita, Thomas Mandl, Wan-Fai Ng, Aike A. Kruize, Athanasios Tzioufas, Claudio Vitali, Jill Buyon, Peter Izmirly, Robert Fox, Manuel Ramos-Casals & on behalf of the EULAR Sjögren Syndrome Task Force (2016) Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations, *Expert Review of Clinical Immunology*, 12:2, 137-156.
53. Turner, D. M. (2014). Salivary Gland Disease in Sjögren's Syndrome Sialoadenitis to Lymphoma. *Oral Maxillofacial Surg Clin*, 26, 75.