



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN Y
SUS MANIFESTACIONES BUCALES**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

GABRIELA LOERA GÓMEZ

**DIRECTOR: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO
ASESOR: C.D. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ**

MÉXICO D. F.

MAYO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A Dios, que con su infinita bondad,
me ha guiado en este viaje llamado vida.

A mi madre, Gabriela Gómez Ibarra,
a la cual le debo todo lo que soy y por su lucha
constante de crear en mí a una mejor persona.

A mi hija, Daniela que es mi motor e
inspiración para seguir adelante.

A Arturo, por su apoyo y amor incondicional.

A mis hermanos, Rocío y David, que han estado
conmigo en los momentos más difíciles.

A mi abuela por su paciencia y sus consejos.

A Ana Paola, por su amistad y por tantos momentos que hemos compartido
juntas.

A Mary, por su amor y dulzura para conmigo.

Agradezco a Dra. Luz del Carmen González García
por contagiarme su sed de conocimiento, y por su
apoyo para la elaboración de éste trabajo.
Así como a la Dra. Laura Margarita Méndez
Gutiérrez, y la Dra. María Elena Velázquez Romero
por su contribución para realización del mismo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	
CAPÍTULO I. GENERALIDADES.....	9
1. GLÁNDULAS SALIVALES.....	9
▪ Glándula Parótida.....	9
▪ Glándulas Submaxilares.....	10
▪ Glándulas Sublinguales.....	10
2. SECRECIÓN DE SALIVA.....	11
▪ Secreciones de iones de saliva.....	12
▪ Funciones de la saliva en relación a la higiene bucal.....	14
▪ Funciones protectoras de la saliva.....	16
▪ Regulación nerviosa de la secreción salival.....	16
3. INFLAMACIÓN DE LA GLÁNDULA SALIVAL (SIALADENITIS)...	18
4. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL OJO	19
▪ Estructuras accesorias del ojo.....	19
• Párpados.....	19
• Cejas.....	21
• Pestañas.....	21
• Aparato Lagrimal.....	22
5. SISTEMA INMUNOLÓGICO	24
▪ Anticuerpos.....	27
▪ Activación de linfocitos.....	28
▪ Inmunoglobulinas.....	34
▪ Citocinas como mensajeros intracelulares.....	36

▪ Factores genéticos y hormonales que influyen en la respuesta inmune.....	38
6. APOPTOSIS.....	39
▪ Proliferación celular y apoptosis.....	39
▪ Control de la apoptosis.....	40
CAPÍTULO II. SÍNDROME DE SJÖGREN.....	42
▪ Definición.....	42
▪ Antecedentes Históricos.....	44
▪ Sintomatología y Clasificación.....	47
▪ Epidemiología.....	49
▪ Asociación con otras enfermedades.....	50
▪ Criterios Diagnósticos.....	51
▪ Pronóstico.....	54
CAPÍTULO III. ETIOPATOGENIA.....	55
1. FACTORES VIRALES.....	56
▪ Virus de Epstein-Barr.....	56
▪ Virus Coxsackie.....	59
▪ Retrovirus.....	59
▪ Virus de la Hepatitis C.....	60
▪ Virus de la leucemia de células T.....	61
2. FACTORES GENÉTICOS.....	62
3. FACTORES HORMONALES.....	63
4. INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL.....	66
▪ Niveles de BAFF/BLys.....	66
▪ Inducción de Apoptosis	69

▪ Influencia de citocinas	73
▪ Muerte programada (PD-1/PD-L).....	75
▪ Matriz de metaloproteinasas	76
CAPÍTULO IV. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	79
CAPÍTULO V. MANIFESTACIONES BUCALES.....	81
▪ Alteraciones dentales secundarias a la pérdida de función salival.....	82
▪ Alteraciones protéticas de tipo irritativo.....	83
▪ Tendencias a las infecciones bucales.....	84
▪ Enfermedad periodontal.....	85
CAPÍTULO VI. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	87
▪ Sialometría.....	87
▪ Sialografía.....	88
▪ Escintigrafía.....	89
▪ Biopsia de glándulas salivales menores.....	89
▪ Histopatología.....	90
▪ Análisis de rutina.....	91
CAPÍTULO VII. MORBILIDAD Y ENFERMEDADES	
LINFOPROLIFERATIVAS ASOCIADAS.....	92
CAPÍTULO VIII. TRATAMIENTO.....	98
▪ Oftalmológico.....	98
▪ Médico.....	98
▪ Odontológico.....	99
▪ Tratamiento Preventivo.....	102
CONCLUSIONES.....	105
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	107

INTRODUCCIÓN

Estudios recientes han traído un nuevo entendimiento de la etiopatogenia e inmunopatología del Síndrome de Sjögren Primario. El Síndrome de Sjögren (SS) es un desorden autoinmune de células T, caracterizado por infiltrado linfocítico, actividad de citocinas, destrucción de las glándulas salivales y lagrimales, y producción de anticuerpos hacia las partículas ribonucleoproteínicas SSA/Ro y SSB/La ; esto conlleva a la sequedad de ojos (queratoconjuntivitis) y de la boca (xerostomía).

El SS afecta principalmente a mujeres entre los 40 años, generalmente en la etapa de la menopausia, representando el 90% de los casos y de forma ocasional puede afectar a los niños. El SS es la segunda enfermedad autoinmune más común después de la Artritis Reumatoide.

Para el Cirujano Dentista es importante conocer las manifestaciones bucales que presentan los pacientes con SS, pudiendo ser el odontólogo un elemento importante para el diagnóstico, ya que el SS es un problema poco diagnosticado.

Como resultado de la disfunción glandular, la mayoría de los pacientes con SS tienen síntomas relacionados con la disminución de la actividad de las glándulas lagrimales y salivales.

La disfunción de la glándula salival puede causar dificultad al masticar y al pasar alimentos, así como dificultad para hablar, sin estar tomando agua constantemente, y para uso de dentaduras. Teniendo como resultado, un alto índice de caries dental y candidiasis oral.

Comparado con otras enfermedades, los síntomas del SS, pueden verse minimizadas, aunque, la complejidad de los síntomas y la cronicidad de la enfermedad pueden llevar a una debilidad importante y al decremento de la calidad de vida.

La complicación más grave es el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas; como el linfoma, que compromete la vida del paciente.

CAPÍTULO I. GENERALIDADES

1. GLÁNDULAS SALIVALES

La saliva es un líquido que secretan continuamente glándulas situadas en la boca o cerca de ella, se secreta lo suficiente para mantener húmeda la mucosa bucal. Pero al entrar alimentos en la cavidad bucal, aumenta la secreción de saliva para favorecer la lubricación, e inicie la degradación química de los alimentos. La mucosa que reviste la boca contiene numerosas glándulas pequeñas, o glándulas bucales, que secretan pequeños volúmenes de saliva. Sin embargo, la mayor parte de tal secreción le corresponde a las glándulas salivales, órganos accesorios de la digestión situados por fuera de la boca y que vacían su contenido en ella por medio de conductos. Son tres los pares de glándulas salivales: parotídeas, submandibulares y sublinguales. Fig.1

- **Glándula Parótida**

Se localizan por debajo de delante de las orejas, entre la piel y el músculo masetero. Se trata de glándulas túbuloacinares compuestas, que secretan su propio producto en el vestíbulo de la cavidad bucal por medio del conducto parotídeo (conducto de Stensen), que perfora

el músculo buccinador para abrirse en el vestíbulo junto al segundo molar superior.

- **Glándulas submandibulares (submaxilares)**

Son ácinares compuestas y se localizan por debajo de la base de la lengua, en la parte posterior del suelo de la boca. Vacían su contenido por medio de los conductos submandibulares (conductos de Wharton), situados de manera superficial bajo la mucosa a uno y otro lados de la línea media del suelo de la boca, y que entran en la cavidad bucal por detrás de los incisivos centrales.

- **Glándulas sublinguales**

Son acinares compuestas, se localizan por delante de las submandibulares, y poseen los conductos sublinguales menores (conductos de Rivinius), que se abren en el suelo de la cavidad bucal. ⁴ Se encuentran 10 ó 12 conductos excretores, el principal, el de BARTHOLIN, desemboca en la carúncula sublingual. ^{21,38}

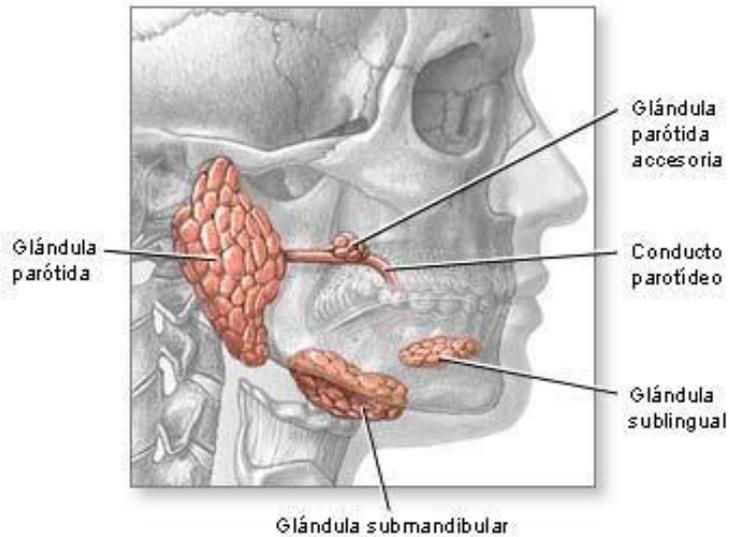


Fig.1²⁶ Glándulas Salivales

2. SECRECIÓN DE SALIVA

Las principales glándulas salivales son las parótidas, las submandibulares y las sublinguales; además, hay muchas glándulas bucales pequeñas. La secreción diaria normal de saliva oscila entre 800 y 1500 mililitros, con un promedio de 1000 mililitros.

La saliva contiene dos tipos principales de secreción proteica:

- 1) una secreción serosa rica en ptialina, que es una enzima para digerir los almidones.
- 2) una secreción mucosa que contiene mucina, que cumple funciones de lubricación y protección de la superficie. Las glándulas parótidas secretan exclusivamente saliva serosa, mientras que las submandibulares y sublinguales secretan ambos tipos. Las glándulas bucales sólo secretan moco. El pH de la saliva es de 6.0 a 7.0, límites favorables para la acción digestiva de la ptialina. ⁵⁹

▪ **Secreción de iones de saliva**

La saliva contiene, sobre todo, grandes cantidades de iones potasio y bicarbonato. Por otra parte, las concentraciones de iones sodio y cloruro son varias veces menores en la saliva que en el plasma.

La secreción salival se produce en dos fases: en la primera intervienen los acinos y en la segunda, los conductos salivales. Los acinos secretan una secreción primaria que contiene ptialina, moco, o ambas sustancias en una solución de iones con una concentración no muy distinta de la del líquido extracelular. Cuando la secreción primaria fluye por los conductos, se establecen dos procesos de

transporte activo que modifican de manera importante la composición iónica de la saliva.

En primer lugar, se produce una reabsorción activa de iones sodio a lo largo de todo el conducto salival y al mismo tiempo, se secretan activamente iones potasio que se intercambian por las de sodio. De esta forma, se reduce mucho la concentración salival de iones sodio, al mismo tiempo que aumenta la de potasio. Sin embargo la reabsorción de sodio supera a la secreción de potasio, por lo que en los conductos salivales se crea una negatividad de alrededor de 70 milivoltios, lo que a su vez facilita la reabsorción pasiva de cloruro; por lo tanto, las concentraciones salivales de iones cloruro caen a niveles muy bajos para acoplarse a las bajas concentraciones de iones sodio.

En segundo lugar, el epitelio ductal secreta iones bicarbonato hacia la luz del conducto.

Esto se debe, al menos en parte, a un intercambio de bicarbonato por cloruro, aunque también puede ser consecuencia de un proceso de secreción activa.

El resultado neto de estos procesos de transportes que en condiciones de reposo, las concentraciones salivales de los iones sodio y cloruro alcanzan sólo alrededor de 15 mEq/litro cada una, es decir, entre la séptima y la décima parte de sus concentraciones

plasmáticas. A su vez, la concentración de iones potasio se aproxima a 30 mEq/L que es siete veces mayor que la del plasma y la concentración de iones bicarbonato es de 50 a 70 m Eq/Litro, alrededor de dos a tres veces la del plasma.

Durante la salivación máxima, las concentraciones iónicas cambian de manera considerable porque la velocidad de formación de la secreción primaria por los acinos aumentaba hasta 20 veces. En consecuencia, ésta secreción acinar fluye por los conductos con una rapidez tal que el acondicionamiento ductal de la secreción se reduce considerablemente. Por eso, cuando se secretan cantidades copiosas de saliva, la concentración de cloruro sódico en ella aumenta hasta alrededor de la mitad o dos terceras partes de la que se encuentra en el plasma, mientras que la de potasio desciende a tan sólo cuatro veces de la del plasma.

Ante una secreción excesiva de aldosterona, la reabsorción de sodio y cloruro y la secreción de potasio experimentan un gran aumento, de manera que la concentración de cloruro sódico llega casi a anularse en ocasiones, mientras que la de potasio aumenta incluso por encima de valores de siete veces superiores a los plasmáticos. ⁵

▪ **Funciones de la saliva en relación a la higiene bucal**

En condiciones basales y de vigilia, cada minuto se secretan

alrededor de 0.5 mililitros de saliva, casi toda ella de tipo mucoso; durante el sueño, la secreción resulta mínima.

Esta secreción desempeña un papel muy importante en la preservación de los tejidos bucales.

La boca contiene grandes cantidades de bacterias patógenas que pueden destruir fácilmente sus tejidos y provocar caries dentales. La saliva ayuda a evitar este deterioro de varias maneras:

- 1) El propio flujo de saliva ayuda a lavar y arrastrar los gérmenes patógenos, y las partículas de los alimentos.
- 2) La saliva contiene varios factores que destruyen las bacterias, entre ellos iones tiocinato y distintas enzimas proteolíticas (la más importante de ellas, la lisozima) que:
 - a) atacan a las bacterias
 - b) favorecen la penetración de los iones tiocinato para que puedan ejercer su acción bactericida
 - c) digieren las partículas alimenticias, contribuyendo así a la eliminación del sustrato metabólico utilizado por la flora bucal

Por tanto en ausencia de salivación, los tejidos bucales se ulceran y se infectan y se observan de inmediato caries dentales. ⁵ Por lo tanto las funciones de la saliva son las siguientes:

▪ **Funciones protectoras de la saliva**

- Lubricación y protección de las mucosas
- Contribución a la formación del bolo alimenticio
- Función comunicativa
- Actividad antibacteriana, antifúngica y antiviral
- Neutralización de ácidos y bases fuertes

- Remineralización dentaria
- Preparación de la digestión ¹⁰

▪ **Regulación nerviosa de la secreción salival**

Las glándulas salivales están controladas fundamentalmente por señales nerviosas parasimpáticas procedentes de los núcleos salivales superior e inferior del tronco encefálico. Estos núcleos se encuentran situados aproximadamente en la unión entre el bulbo y la protuberancia, y son excitados tanto por los estímulos gustativos como por los estímulos táctiles procedentes de la lengua y otras zonas de la boca y la faringe.

Muchos estímulos gustativos, especialmente los amargos (causados por los ácidos), desencadenan una copiosa secreción de saliva, a veces hasta 8 o 20 veces superior a la basal.

Además, determinados estímulos táctiles, como la presencia de objetos lisos en la boca provocan una salivación notable, mientras que los objetos rugosos la estimulan muy poco o incluso inhibe la secreción de saliva.

Las señales nerviosas que llegan a los núcleos salivales desde centros superiores del sistema nervioso central también pueden estimular o inhibir la salivación.

La salivación también puede producirse como respuesta a los reflejos que se originan en el estómago y en la parte alta del intestino, sobre todo cuando se degluten alimentos irritantes, o cuando la persona siente náuseas debidas a alguna alteración gastrointestinal. Es probable que la

saliva deglutida ayude a eliminar el factor irritativo del tubo digestivo, diluyendo o neutralizando las sustancias irritantes.

La estimulación simpática también puede aumentar la salivación en cantidad moderada, aunque mucho menos de lo que lo hace la parasimpática. Los nervios simpáticos se originan en los ganglios cervicales superiores, desde donde viajan hasta las glándulas salivales acompañando a los vasos sanguíneos.

Un segundo factor que también afecta a la secreción es el aporte sanguíneo de las glándulas, ya que la secreción requiere siempre una nutrición adecuada.

Las señales nerviosas parasimpáticas que inducen una salivación

copiosa dilatan, también de forma moderada, los vasos sanguíneos. Además, la salivación produce por sí misma una dilatación vascular, facilitando así el aporte nutritivo necesario para las células secretoras.

Parte de este efecto vasodilatador adicional se debe a la calicreína secretada por las células salivales activadas que, a su vez, actúa como una enzima. ⁵

3. INFLAMACIÓN DE LA GLÁNDULA SALIVAL (SIALADENITIS)

La sialadenitis puede ser de origen viral, bacteriana o inmunitaria. La forma más común de sialadenitis viral son las paperas, en donde se afectan habitualmente las glándulas salivales mayores, en particular las parótidas (parotiditis epidérmica). Una enfermedad autoinmunitaria es la base de los cambios salivales inflamatorios del SS. En este proceso, la afectación diseminada de las glándulas salivales y mucosecretoras de la mucosa nasal induce una xerostomía (boca seca); la afectación asociada de las glándulas lagrimales produce los ojos secos (queratoconjuntivitis seca). La combinación de hipertrofia inflamatoria de las glándulas salivales y lagrimales con xerostomía se denomina, en ocasiones, Síndrome de Mikuliz, un término inequívoco para abarcar todas las formas de afectación de estas glándulas, entre ellos la sarcoidosis, leucemia, linfoma y otros tumores, que en ocasiones acompañan la xerostomía.

La xerostomía también puede ser secundaria a la atrofia inducida por radiación de la glándula salival o fármacos (p. ej., antihistamínicos, fenotiacinas).⁶

4. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL OJO

▪ Estructuras accesorias del ojo

Están compuestos por los párpados, las cejas, pestañas y el aparato lagrimal.

- Párpados

Los párpados superiores e inferiores desempeñan varias funciones importantes. Cubren los ojos durante el sueño, los protegen contra la luz excesiva y los cuerpos extraños, y facilitan la diseminación de las secreciones lubricantes por la superficie del globo ocular. El párpado superior presenta mayor movilidad que el inferior e incluye, en su región posterior, el músculo elevador del párpado superior. El espacio que hay entre los espacios abiertos es la hendidura palpebral, y los ángulos que forman los dos párpados son las comisuras palpebrales: lateral (canto externo o temporal), estrecha y cercana al hueso temporal, y medial (canto interno o nasal), más amplia y localizada cerca de los huesos de la nariz.

En la segunda hay una pequeña prominencia rojiza, la carúncula lagrimal, que contiene glándulas sebáceas y sudoríporas.

Secreta una sustancia blancuzca que se acumula en la propia comisura medial (canto interno).

Desde la superficie hasta el plano profundo, cada párpado consiste en epidermis, dermis, tejido conectivo areolar o subcutáneo, fibras del músculo orbicular de los ojos (de los párpados), lámina tarsal, glándulas tarsales y túnica conjuntiva (conjuntiva). La lámina tarsal es un grueso pliegue de tejido conectivo que forma la mayor parte de la pared interna del párpado, al que da forma y sostén. En surcos de la superficie profunda de cada una de estas láminas, se observa una hilera de glándulas tarsales (glándulas de Meibomio), de forma alargada, que son sebáceas modificadas y cuya secreción impide que los párpados se adhieran entre sí. La infección de estas glándulas origina una masa o quiste del párpado, llamado chalazión. La túnica conjuntiva es una delgada mucosa; la porción que recubre la cara

interna de los párpados, túnica conjuntiva palpebral, y la que recubre la porción anterior del globo ocular hasta la periferia de la córnea es la túnica conjuntiva bulbar. La dilatación y congestión de los vasos sanguíneos de la túnica bulbar a causa de la irritación o infección locales origina el “enrojecimiento de los ojos”.

- Cejas

Forman un arco transversal en la unión del párpado superior con la frente, y desde el punto de vista estructural se asemejan al cabello.

La piel que recubre, tiene glándulas sebáceas abundantes. Por lo general son pelos gruesos y dirigidos en sentido lateral.

En plano profundo a la piel de las cejas, se localizan fibras del músculo orbicular de los ojos (de los párpados).

Las cejas protegen al globo ocular contra cuerpos extraños, sudor y luz solar directa.

- Pestañas

Son pelos relativamente gruesos y cortos que sobresalen en el borde de cada párpado, por delante de las glándulas tarsales, a manera de una hilera. En el párpado superior, son más largas y dirigidas hacia arriba, mientras que en el inferior son más cortas y se dirigen hacia abajo. Las glándulas sebáceas de la base de los folículos pilosos de las pestañas son las glándulas filiales (glándulas de Zeis) y secretan un líquido lubricante en dichos folículos. ⁴ Fig.2

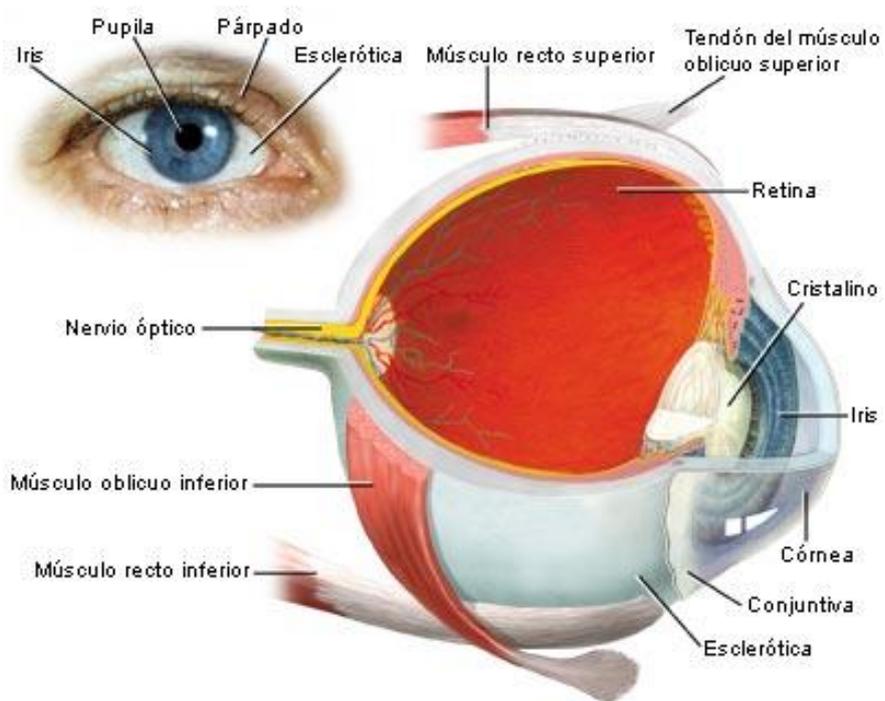


Fig.2²⁷ Estructura del ojo

- Aparato Lagrimal

El término de aparato lagrimal denota un grupo de estructuras que elabora y secreta las lágrimas, entre ellas se cuentan las glándulas lagrimales y sus conductos excretorios, conductos lagrimales, sacos lagrimales y conductos nasolagrimales. Las glándulas lagrimales son

tubuloacinares compuestas y se localizan en la porción superoexterna de cada órbita, con forma y tamaño semejantes a los de una almendra. En las glándulas lagrimales, nacen de 6 a 12 conductos lagrimales excretorios, que vacían las lágrimas en la superficie de la conjuntiva del párpado superior. Desde este punto, las lágrimas se dirigen en sentido interno y atraviesan dos pequeñas aberturas, los puntos lagrimales, que se observan a manera de dos minúsculos orificios, cada uno en una papila de la comisura palpebral medial (canto interno). A continuación pasan por los conductos lagrimales, situados en los surcos lagrimales de los huesos homónimos, en dirección al saco lagrimal. Este último es la porción superior voluminosa del conducto nasolagrimal, por el que descienden las lágrimas hacia la parte anterior de la nariz. Fig.3

Las lágrimas o secreción lagrimal son una solución acuosa consistente en sales, algo de moco y una enzima bactericida, la lisozima; esta solución limpia, lubrica y humecta el globo ocular. Las lágrimas, una vez secretadas, se diseminan por la superficie del globo ocular gracias al reflejo del parpadeo. Por lo común, se produce 1 ml. diario de tal solución. ⁴

Su principal función es evitar que se seque la superficie del ojo por el contacto con el aire ambiental. Además, proporciona una superficie óptica homogénea al distribuirse perfectamente sobre la córnea, sirve para retirar sustancias extrañas que penetran en el ojo

y nutre las capas superficiales de la córnea y está dotada de una serie de sustancias que protegen al ojo contra las infecciones. ⁷

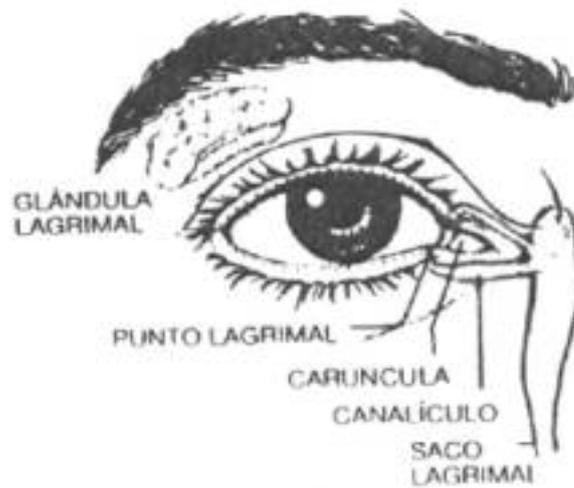


Fig.3²⁸ Vías lagrimales

5. SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los linfocitos se encuentran concentrados en varios tejidos linfoides del organismo (nódulo linfático, bazo, timo, médula ósea, etc.) Fig.4

Los linfocitos también circulan en la sangre y la linfa, son las células del sistema inmune causantes de la producción de las moléculas de anticuerpos. ⁸

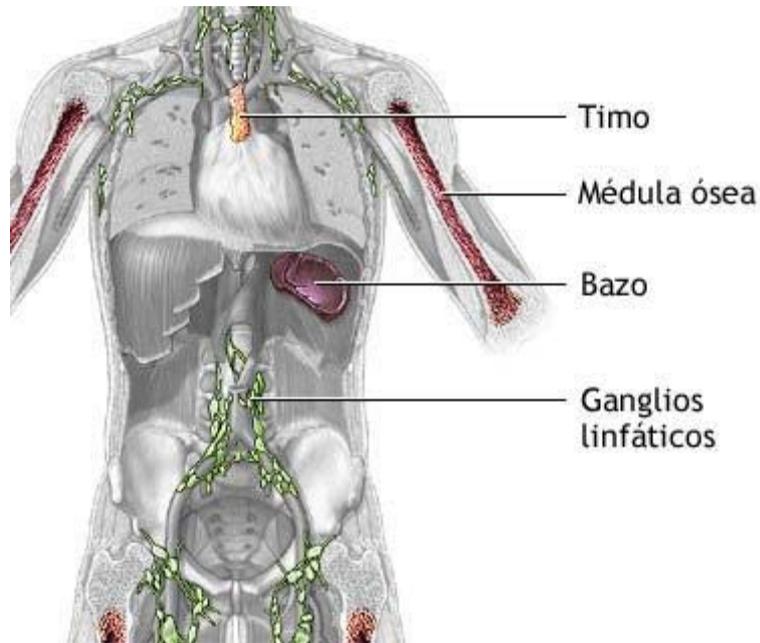


Fig.4 ²⁹ Tejidos linfoides

Las células madre multipotenciales que provienen de la médula ósea dan origen a todos los elementos formes de la sangre. La expansión y diferenciación son inducidas por los factores de crecimiento soluble, (estimuladores de colonias). Los precursores de células T que se originan de las células madre en la médula ósea, necesitan viajar al timo bajo la influencia de las quimiocinas con el objeto de convertirse en células T inmunocompetentes.

Las células B se convierten en inmunocompetentes después de pasar por los estadios de células pro-B, pre-B y B inmadura. Fig.5

Las estructuras de células B aparecen en la corteza de los ganglios linfáticos como folículos primarios que se convierten en folículos secundarios con centros germinativos después de la estimulación antigénica.

Los centros germinativos, con sus mallas de células dendríticas foliculares, expanden los blastos de células B producidos por la exposición antigénica secundaria, y dirigen su diferenciación en células de memoria y células plasmáticas formadoras de anticuerpos.⁹

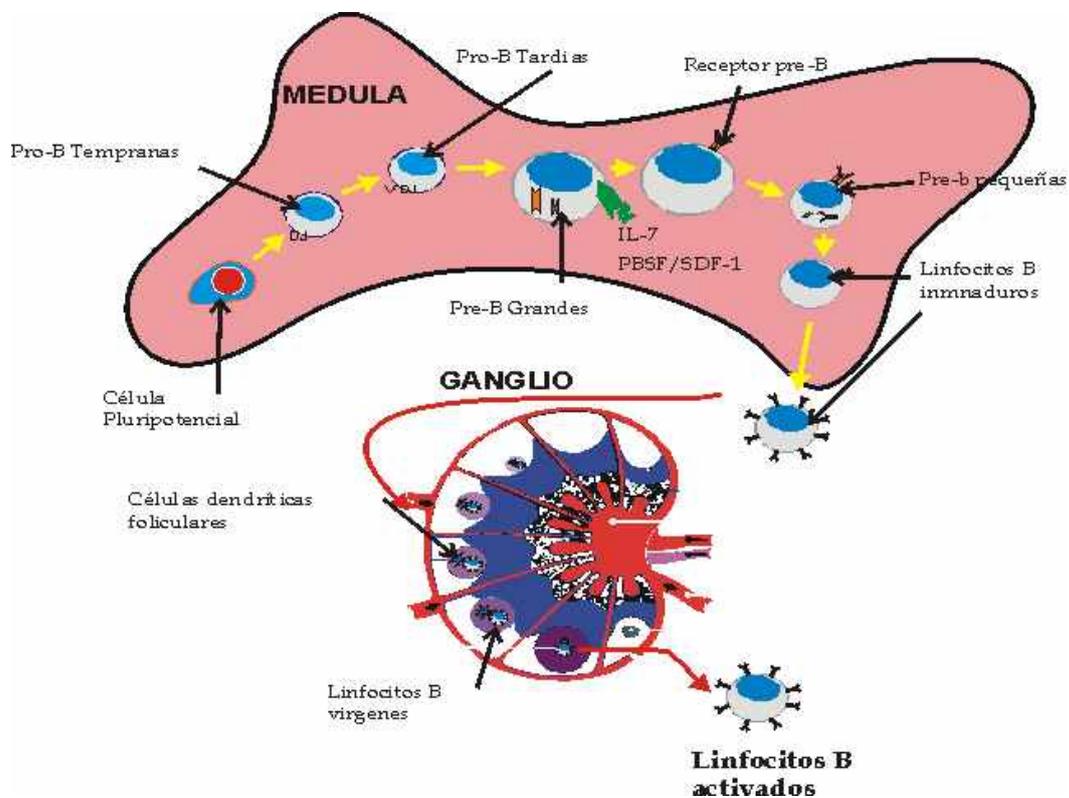


FIG.5³⁰ Maduración

▪ Anticuerpos

Los anticuerpos son elaborados por las células plasmáticas (plasmocitos) que derivan de los linfocitos B, Fig.6, cada uno programado para fabricar un anticuerpo de especificidad única ubicado en la superficie celular como receptor.

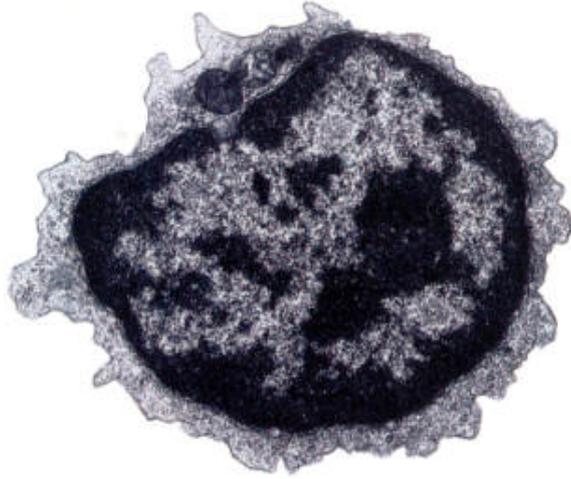


Fig.6 ³¹ Linfocito B

El antígeno se une a la célula con anticuerpo complementario, la activa e induce la proliferación clonal, y por último la maduración a células formadoras de anticuerpos y células de memoria. Fig.7. Así, el antígeno induce la selección clonal de las células que elaboran el anticuerpo.

Los anticuerpos diferencian a los antígenos porque el reconocimiento se basa en la complementariedad de la forma molecular. Así, la memoria inducida por un antígeno no se extiende a otro antígeno no relacionado. ⁹

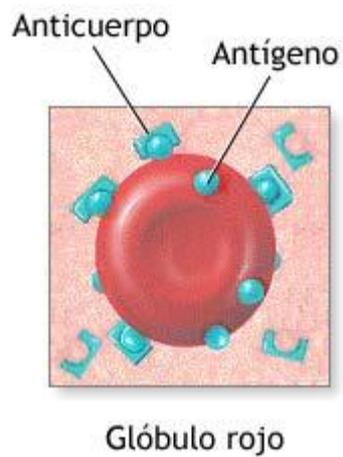


Fig.7 ³² Anticuerpo-Antígeno

▪ Activación de linfocitos

El sistema inmune diferencia los componentes propios de los extraños al transformar en inactivos los linfocitos inmaduros que reaccionan con lo propio, mediante el contacto con las moléculas del

huésped; los linfocitos que reaccionan con los antígenos extraños no se ven afectados, dado que sólo entran en contacto después de alcanzar la madurez. Fig.8



FIG.8 ³³ Linfocitos

Otra clase de linfocitos, las células T, Fig.9, se encargan del control de las infecciones intracelulares. Al igual que las células B, cada célula T posee un solo receptor de antígeno (aunque difiere en estructura del anticuerpo) que reconoce el antígeno y luego la célula sufre expansión clonal para formar células efectoras y memoria que proporcionan la inmunidad adquirida específica. ⁹

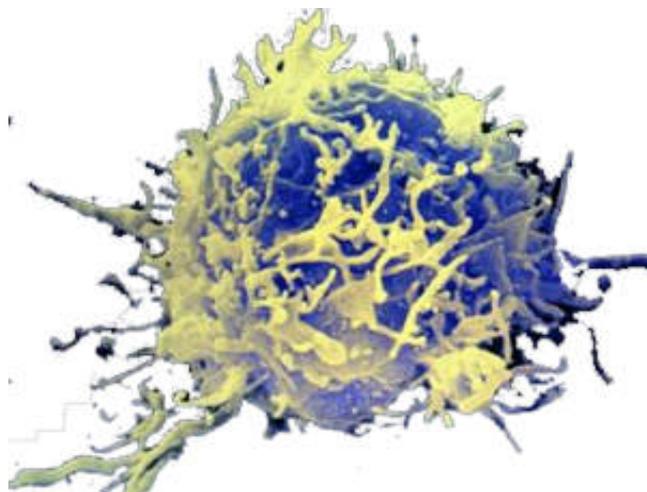


Fig.9 ³⁴ Linfocito T

La célula T reconoce los antígenos de superficie celular asociados con las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Las células T no programadas sólo son estimuladas para generar una respuesta primaria por células dendríticas presentadoras de antígeno especializadas.

Las células T helper cebadas, que detectan el antígeno del CMH clase II en la superficie de los macrófagos, liberan citocinas que en algunos casos pueden contribuir para que las células B elaboren el anticuerpo y que en otros activen los macrófagos y les permitan destruir parásitos intracelulares.

Las células T citotóxicas tienen la capacidad de reconocer antígenos específicos del CMH clase I en la superficie de células infectadas por virus destruidas, antes de que éstos se repliquen. También liberan

interferón y torna a las células vecinas resistentes a la diseminación viral.

Las células NK poseen receptores “inespecíficos”, similares a lectinas, para las células infectadas por virus, pero carecen de receptores específicos de antígeno; sin embargo, pueden reconocer células infectadas por virus y recubiertas por anticuerpo por medio de sus receptores Fcy, y destruir la célula blanco por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA). ⁹ Fig.10

REACCIÓN DE CITOTOXICIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS ADCC

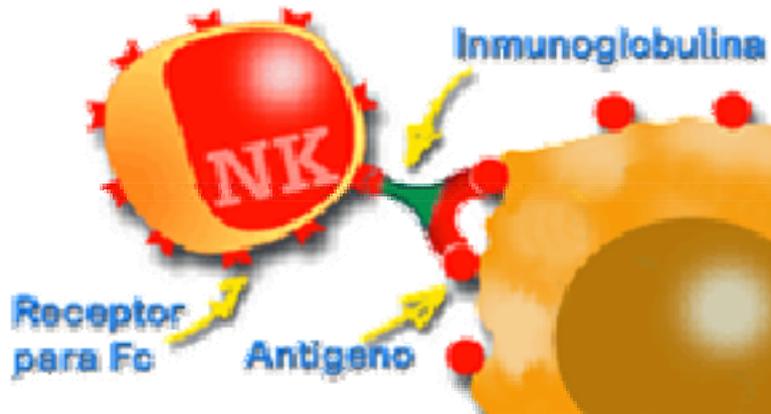


Fig.10 ³⁷ Reacción de citotoxicidad por anticuerpos

La células infectadas por virus pueden ser destruidas por grandes linfocitos granulares con actividad de NK, a través de una vía de perforinas/granzimas y de un mecanismo en el que interviene el receptor Fas. Estos linfocitos inducen la muerte celular programada (apoptosis) mediada por la activación de la cascada de proteasas caspasas que fragmentan el DNA nuclear. Fig.11

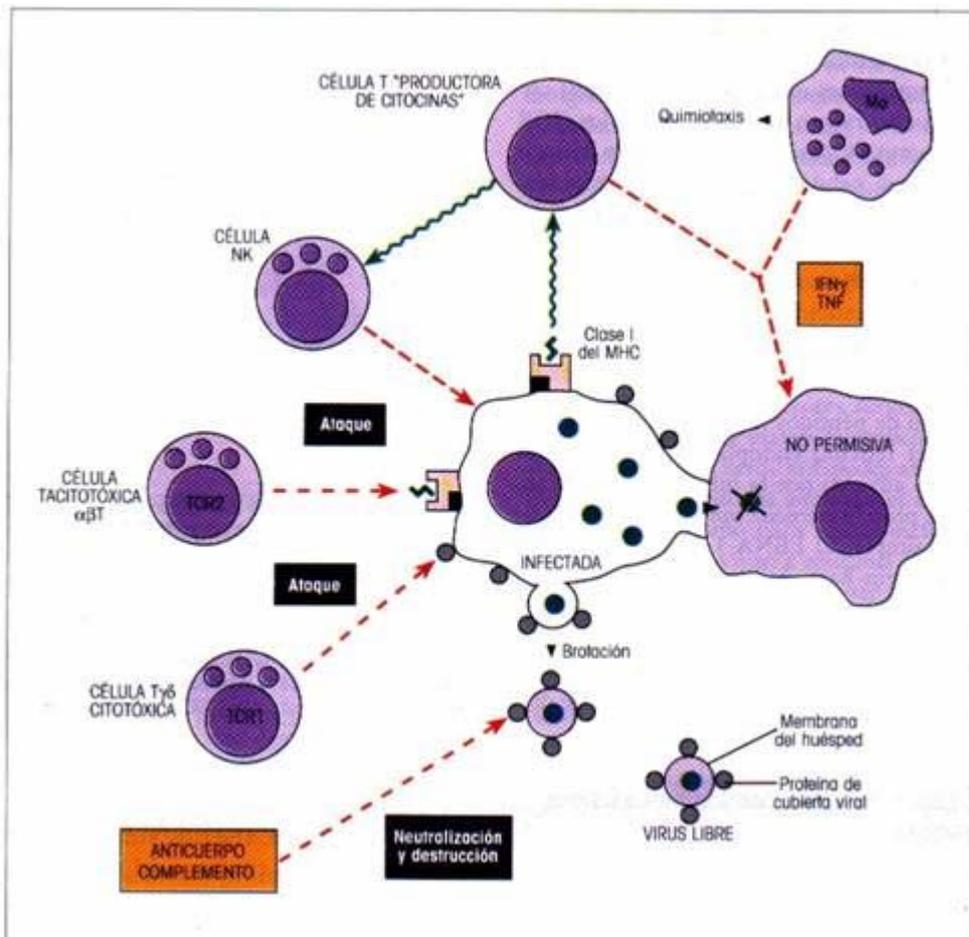


Fig.11 ³⁶ Control por infección de virus

Cuando se descubre que un conjunto de anticuerpos monoclonales reacciona con el mismo polipéptido, sin duda representa una serie de reactivos que definen un marcador dado, por lo que se les rotula con un número de CD. ⁹ Cuadro8.1

Cuadro 8-1. Algunos de los principales marcadores de cúmulos de diferenciación (CD) sobre células humanas

CD	Expresión	Funciones
CD1	IDC, subpoblación B	Presenta glucolípidos y otros antígenos no peptídicos a las células T
CD2	T, NK	Receptor para coestimulador de CD58 (LFA-3). Se une a eritrocitos de carnero
CD3	T	Elementos transductores de receptor de células T
CD4	T helper, Mo, Mφ	CMH clase II. Receptor de HIV
CD5	T, subpoblación B	Involucrado en la señalización de receptores antigénicos
CD8	T citotóxicos	Receptor para CMH clase I
CD14	G, Mo, Mφ	Receptor de complejo LPS/LBP
CD16	G, NK, B, Mφ, IDC	FcγRIII (receptor de IgG de afinidad intermedia)
CD19	B, FDC	Parte del complejo del receptor para antígeno de las células B
CD20	B	Desconocidas, pero puede proporcionar señales intracelulares
CD21	B, FDC	CR2. Receptor para C3d y virus de Epstein-Barr. Parte del complejo de receptor para antígeno de células B
CD23	B, Mo, FDC	FcεRII (receptor de IgE de baja afinidad)
CD25	*T, *B, *Mo, * Mφ	Cadena α del receptor de IL-2
CD28	T, *B	Receptor para coestimuladores CD80/CD86 (B7.1 y B7.2)
CD32	Mo, Mφs, IDC, FDC, G, NK, B	FcγRII (receptor de IgG de baja afinidad)
CD34	Progenitoras	Molécula de adhesión. Marcador de células madre
CD40	B, Mφ, IDC, FDC	Receptor para coestimulador CD40L
CD45RA	Células T en reposa/virgenes, B, G, Mo, NK	Fosfatasa, activación celular
CD45RO	Células T activadas/memoria, Mo, DC	Fosfatasa, activación celular
CD64	Mo, Mφ, DC	FcγRI (receptor de IgG de alta afinidad)
CD79a/CD79b	B	Elementos transductores de receptor de células B
CD80	*B, *T, Mφ, DC	Receptor B7.1 para coestimulador CD28 y para señal inhibidora CTLA4
CD86	B, IDC, Mo	Receptor B7.2 para coestimulador CD28 y para señal inhibidora CTLA4
CD95	Amplia	Receptor Fas para FasL. Transmite señales apoptóticas

*: activado; B, linfocitos B; FDC, células dendríticas foliares; G, granulocitos; IDC, células dendríticas interdigitantes; Mφ, macrófagos; Mo, monocitos; NK, células natural killer; T, linfocitos T.

▪ Inmunoglobulinas

En seres humanos hay tres tipos principales de cadena pesada que dan origen a cinco clases de Ig. Fig.12

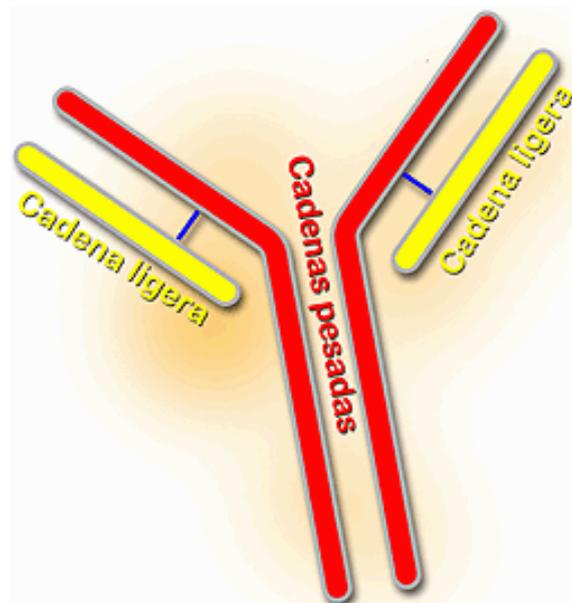


Fig.12³⁷ Estructura de las inmunoglobulinas

La IgG es la más abundante de los líquidos extravasculares, donde neutraliza las toxinas y combate los microorganismos al fijar el complemento por la vía del C1 y facilitar la unión a las células fagocíticas mediante receptores para C3b y Fcy.

La IgA se halla sobre todo como monómero en plasma, pero en las secreciones seromucosas (saliva, lágrimas, líquidos nasales, sudor y calostro, secreciones de pulmón, vías genitourinarias y gastrointestinales), donde es la Ig principal encargada de la defensa de las superficies corporales externas, aparece como dímero unido a un componente secretor.

La IgM en esencia es intravascular y se produce al comienzo de la respuesta inmune. Debido a su valencia elevada es un aglutinador bacteriano muy eficaz y un mediador de la citólisis dependiente de complemento, por lo que es una defensa poderosa de primera línea contra la bacteremia.

La IgD se encuentra sobre todo en el linfocito y actúa junto con la IgM como receptor del antígeno sobre células B no estimuladas.

La IgE se une con firmeza a los mastocitos y el contacto con el antígeno induce el reclutamiento local de agentes antimicrobianos por medio de la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios. La IgE es importante contra ciertas manifestaciones parasitarias y es responsable de los síntomas de alergia atópica.⁹

▪ **Citocinas como mensajeros intracelulares**

Las citocinas actúan en forma transitoria y, por lo general, son de corto alcance, aunque la IL-1 y la IL-6- circulantes podrían mediar la liberación de proteínas de fase aguda desde el hígado.

Actúan por medio de receptores de superficie que pertenecen a seis familias estructurales.

Las citocinas son pleiotrópicas, es decir que tienen variados efectos e las áreas generales de:

- a) control de crecimiento linfocítico.
- b) activación de mecanismos inmunes innatos (que incluyen inflamación).
- c) control de la hematopoyesis de la médula ósea.

Las citocinas pueden actuar de manera secuencial, a través de una citocina que induce la producción de otra o por transmodulación del receptor para otra citocina; también pueden hacerlo en forma sinérgica o antagónica.

Cuadro10.1

Cuadro 10-1. Citocinas: su origen y función

CITOCINA	ORIGEN	FUNCIÓN EFECTORA
INTERLEUCINAS		
IL-1 α , IL-1 β	Monocito, M ϕ , DC, NK, B, Endo	Coestimula la activación de células T al aumentar la producción de citocinas, entre las que se incluyen IL-2 y su receptor; aumenta la proliferación y maduración de las células B; citotoxicidad por NK; induce IL-1, IL-6, IL-8, TNF, GM-CSF y PGE $_2$ por los M ϕ , efecto proinflamatorio al inducir quimiocinas e ICAM-1 y VCAM-1 en el endotelio; induce fiebre, proteínas de fase aguda, resorción ósea por los osteoclastos.
IL-2	Th1	Induce la proliferación de células T y B activadas; aumenta la citotoxicidad por NK, así como la destrucción de células tumorales y bacterias por monocitos y M ϕ .
IL-3	T, NK, MC	Crecimiento y diferenciación de precusores hematopoyéticos; crecimiento de MC.
IL-4	Th2, Tc2, NK, T NK, T $\gamma\delta$, MC	Induce las células Th2, estimula la proliferación de B, T y MC activados; regula en más el CMH clase II sobre B y M ϕ ; aumenta la fagocitosis por los M ϕ ; induce cambio a IgG1 e IgE.
IL-5	Th2, MC	Induce proliferación de eosinófilos y B activados; induce cambio a IgA.
IL-6	Th2, Mono, M ϕ , DC, estroma de la médula ósea	Diferenciación de células madre mieloides y de B en células plasmáticas; induce proteínas de fase aguda; aumenta la proliferación de T.
IL-7	Estroma de médula ósea y timo	Induce la diferenciación de las células madre linfoides en T y B progenitoras; activa las células T maduras.
IL-8	Mono, M ϕ , Endo	Media la quimiotaxis y la activación de los neutrófilos.
IL-9	Th	Induce proliferación de timocitos; aumenta el crecimiento de MC; sinergiza con IL-4 en el cambio a IgG1 e IgE.
IL-10	Th (Th2 en el ratón), Tc, célula B, mono, M ϕ	Inhibe la secreción de IFN γ en el ratón y de IL-2 en las células Th1 del ser humano; regula en menos el CMH clase II y la producción de citocinas (incluida IL-12) por monocitos, M ϕ y DC, inhibiendo así la diferenciación de Th1; inhibe la proliferación de T; aumenta la diferenciación de B.
IL-11	Estroma de médula ósea	Promueve la diferenciación de pro-B y megacariocitos; induce proteínas de fase aguda.
IL-12	Mono, M ϕ , DC, B	Citocina crítica para la diferenciación de Th1; induce proliferación y producción de IFN γ por Th1, CD8 $^+$ y $\gamma\delta$ T y NK; aumenta la citotoxicidad de NK y T CD8 $^+$.
IL-13	Th2, MC	Inhibe la activación y la secreción de citocinas por los M ϕ ; coactiva la proliferación de B; regula en más CMH clase II y CD23 en B y Mono; induce cambio a IgG1 e IgE; induce VCAM-1 sobre Endo.
IL-15	T, NK, Mono, M ϕ , DC, B	Induce proliferación de T, NK y B activadas, y la producción de citocinas y la citotoxicidad en NK y T CD8 $^+$; quimiotáctica para los T; estimula el crecimiento del epitelio intestinal.
IL-16	Th, Tc	Quimioatráctica para T CD4, Mono y eosinófilos; induce CMH clase II.
IL-17	T	Proinflamatoria; estimula la producción de citocinas que incluyen TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, G-CSF.
IL-18	Mono, DC	Induce producción de IFN γ por T; aumenta la citotoxicidad de NK.
IL-19	Mono	Modulación de la actividad de Th1.
IL-20	¿Queratinocitos?	¿Regulación de las respuestas inflamatorias en la piel?
IL-21	Th	Regulación de hematopoyesis; diferenciación de NK; activación de B; coestimulación de T.
IL-22	T	Inhibe la producción de IL-4 por Th2.
IL-23	DC	Induce proliferación y producción de IFN γ por Th1; induce proliferación de células de memoria.
FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS		
GM-CSF	Th, M ϕ , Fibro, MC, Endo	Estimula el crecimiento de progenitores de Mono, neutrófilos, eosinófilos y basófilos; activa M ϕ .
G-CSF	Fibro, Endo	Estimula el crecimiento de progenitores de neutrófilos.
M-CSF	Fibro, Endotelio, Epi	Estimula el crecimiento de progenitores de monocitos.
SLF	Estroma de médula ósea	Estimula la división de las células madre (ligando c-kit).
FACTORES DE NECROSIS TUMORAL		
TNF (TNF α)	Th, Mono, M ϕ , DC, Mastro, NK, B	Citotoxicidad tumoral; caquexia (pérdida de peso); induce secreción de citocinas; induce la E-selectina sobre el endotelio; activa M ϕ ; antiviral.
Linfotoxina (TNF β)	Th1, Tc	Citotoxicidad tumoral; aumenta la fagocitosis por neutrófilos y M ϕ ; involucrada en desarrollo de órganos linfoides; antiviral.
INTERFERONES		
IFN α	Leucocitos	Inhibe la replicación viral; aumenta CMH clase I.
IFN β	Fibroblastos	Inhibe la replicación viral; aumenta CMH clase I.
IFN γ	Th1, Tc1, NK	Inhibe la replicación viral; aumenta CMH clases I y II; activa M ϕ ; induce cambio a IgG2a; antagoniza varias acciones de IL-4; inhibe la proliferación de Th2.
OTRAS		
TGF β	Th3, B, M ϕ , Mastro	Proinflamatoria, por ejemplo quimiotaxis de Mono y M ϕ , pero también antiinflamatoria, p. ej., inhibición de proliferación de linfocitos; induce cambio a IgA; promueve la reparación tisular.
LIF	Epi tímico, estroma de médula ósea	Induce proteínas de fase aguda.
Eta-1	Célula T	Estimula la producción de IL-12 e inhibe la producción de IL-10 por los M ϕ .
Oncostatina M	Célula T, M ϕ	Induce proteínas de fase aguda.

B, célula B; DC, célula dendrítica; Endo, endotelio; EPI, epitelio; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; LIF, factor inhibidor de leucemia; M ϕ , macrófago; MC, mastocito; Mono, monocito; NK, natural killer; SLF, factor de locus de eslabón; TGF β , factor de crecimiento transformador- β . Obsérvese que no existe una IL-14. Esta designación se dio a una actividad que, después de una investigación más profunda, no pudo asignarse sin ambigüedad a una citocina aislada. IL-8 es miembro de la familia de quimiocinas. Estas citocinas se enumeran por separado en el cuadro 10-3.

Cuadro 10.1. Citocinas su origen y función⁹

- **Factores genéticos y hormonales que influyen en la respuesta inmune**

Alrededor de 10 genes controlan la respuesta global de anticuerpos contra antígenos complejos: algunos afectan el procesamiento de los antígenos y de la actividad microbicida de los macrófagos, y otros el índice de proliferación de las células B en diferenciación.

Los genes de la respuesta inmune se localizan en los locus del CMH clase II y controlan las interacciones necesarias para la colaboración T-B.

La capacidad de respuesta es alta o baja relacionada a la clase II, ésta puede deberse a una presentación defectuosa por el CMH , un repertorio defectuoso de células T causado por tolerancia a CMH más péptidos propios y a supresión por células T. ⁹

Los factores genéticos multifactoriales incrementan la predisposición a la enfermedad autoinmune: entre ellos, se incluyen el antígeno de histocompatibilidad (HLA).

En relación a los factores hormonales los estrógenos pueden ser en gran parte responsables de las respuestas inmunes más activas en el sexo femenino en relación con el masculino.

Por último, las células B y T se pueden estimular de forma directa a

través de activadores policlonales como el virus del Epstein-Barr . ⁹

6. APOPTOSIS

▪ **Proliferación celular y apoptosis**

El número de células de un tejido es controlado esencialmente por dos tipos de procesos, la multiplicación celular o proliferación y la muerte celular fisiológica o apoptosis. Los dos procesos son regulados por factores de estimulación o de inhibición.

La apoptosis es una muerte celular programada genéticamente que produce una degradación “limpia” de las células y conduce a su eliminación.

La apoptosis se diferencia de la necrosis celular, en cuyo caso la muerte de las células generalmente es causada por daños físicos o químicos. La necrosis produce tumefacción y estallidos en las células dañadas y con frecuencia se desencadena una respuesta inflamatoria. La apoptosis ayuda a controlar el tamaño de los tejidos, y más exactamente, el número de células que la componen.

▪ **Control de la apoptosis**

La apoptosis es desencadenada por una serie de señales que utilizan diferentes vías para su transmisión. En el centro de los fenómenos apoptóticos hay un grupo de cisteinoproteinasas especializadas,

denominadas caspasas que se activan entre sí y de esa manera forman una cascada enzimática. Otras enzimas de este grupo son las caspasas efectoras que luego de ser activadas rompen componentes celulares, o bien activan DNAsas especiales que entonces fragmentan el DNA nuclear.

Un importante iniciador de la apoptosis es el denominado sistema Fas. Este sistema es utilizado por ejemplo por las células T citotóxicas, que de esta manera eliminan células infectadas. Casi todas las células corporales tienen en su membrana plasmática los denominados receptores Fas. Si una célula T es activada por el contacto con un péptido viral que presenta el CMH se produce la unión de sus ligandos con los receptores Fas de la célula blanco, lo que en el interior de dicha célula y con la mediación de la proteína FADD, activa a la caspasa 8, que pone en marcha el proceso apoptótico. Fig.13

Otro desencadenante de la apoptosis es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), que actúa por medio de una proteína semejante (TRADD) y mediante la inducción de la apoptosis colabora en la defensa del organismo contra los tumores.

La caspasa 8 activa a las caspasas efectoras en forma directa o indirecta, mediante la liberación de citocromo C desde las mitocondrias. Su presencia en el citoplasma también estimula la activación de las caspasas. Cuando existen daños irreparables del DNA, la proteína p53, producto de un gen supresor de tumores, promueve la apoptosis y contribuye de esta manera a eliminar la célula defectuosa.

Las señales que activan la apoptosis se oponen a otras influencias que la inhiben. Entre ellas se encuentran la proteína bcl-2 y otras proteínas emparentadas.⁶²

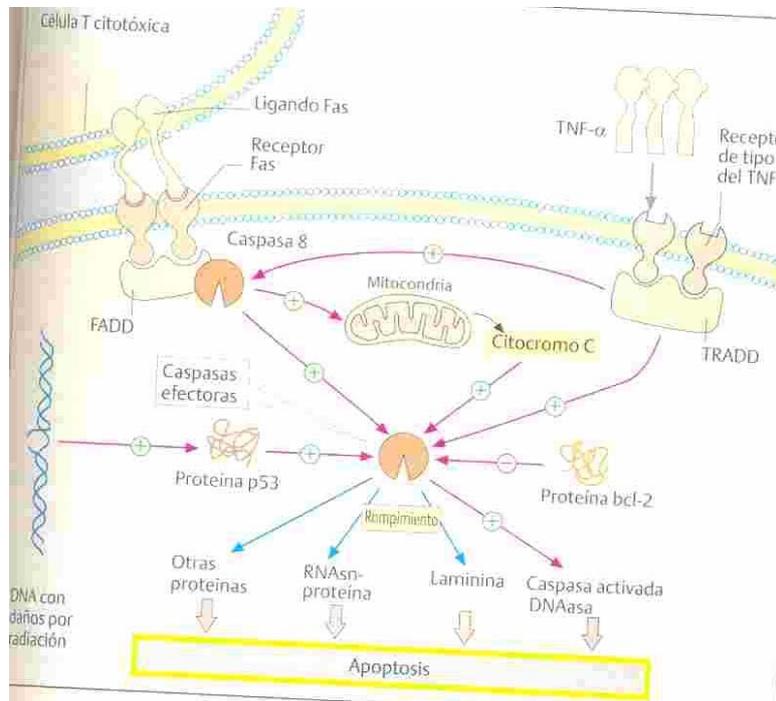


Fig.13⁶² Control de la apoptosis

CAPÍTULO II. SÍNDROME DE SJÖGREN

▪ Definición

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por un infiltrado linfoplasmocítico de glándulas exócrinas, que conlleva a la disminución o ausencia de secreciones glandulares y sequedad de mucosas, en particular de las mucosas oftálmica y oral. Fig.18

1,18,20,85,88,89,87

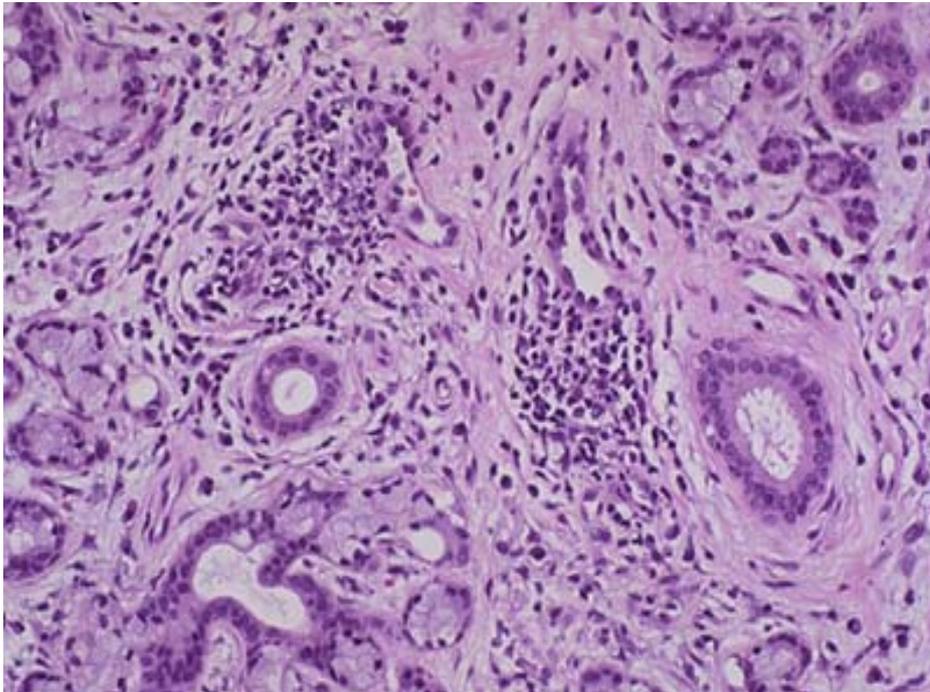


Fig. 18⁶⁵ Infiltrados mononucleares y atrofia acinar de glándulas salivales menores

Está clásicamente definido por:

1. Queratoconjuntivitis seca (sequedad ocular). Fig. 14 ¹ Es la falta de lubricación de la córnea y conjuntiva. Se conoce como ojo seco a la patología ocular derivada de la escasez de lágrima en el ojo, que se caracteriza por los siguientes síntomas: sensación de quemazón y de arenilla, irritación y enrojecimiento, secreción mucosa, sensibilidad aumentada a la luz, pesadez de párpados. ⁷



Ojo Seco - Biblioteca CNMBICK

Fig.14 ²² Ojo seco.

2. Xerostomía. Se refiere a la sequedad bucal por defecto de secreciones; boca seca. Fig.15 ¹¹



Fig.15 ³⁵ Xerostomía

3. Enfermedad reumática, generalmente artritis reumatoide. Con el paso de los años se ha comprobado que puede asociarse con otro tipo de colagenosis, o con enfermedades autoinmunes. ¹ Fig.16



Fig.16 ²³.Artritis Reumatoide

▪ Antecedentes Históricos

La historia del SS comienza en 1882 en un congreso llevado a cabo en Heidelberg (Alemania) donde el Dr. T. Leber presentó tres casos de pacientes con queratitis y sequedad de boca. Seis años después, el Dr. J. Von Mikulicz-Radecki, un médico cirujano presentó a la sociedad médica de Königsberg el caso de un paciente de 42 años con hinchazón bilateral de las glándulas lagrimales y salivales. Por este motivo se denominó inicialmente esta patología como enfermedad de Mikulicz. ²

En 1888, el Dr. WB Hadden también presentó a la sociedad médica de Londres, a una paciente de 65 años que desde hacía varios meses padecía de una sequedad bucal y lagrimal que se incrementaba gradualmente. El Dr. Hadden introdujo el término xerostomía. ² En ese mismo año el Dr. Leber describió la queratitis filamentaria (característica histopatológica de el SS), y von Mikulicz informó el aumento de tamaño de las glándulas

lagrimales y salivales de un granjero alemán con hipertrofia parotídea bilateral, con un infiltrado de "células redondeadas y pequeñas", reconocido ahora como característica histológica esencial en el SS. En 1925 Stock asoció la queratitis filamentaria con la disminución en la secreción lacrimal, y en esa misma década el francés Gougerot describió la enfermedad como una entidad patológica inflamatoria, síndrome que comenzaría a denominarse de Gougerot o síndrome de Mikulickz (ambas entidades aún estaban mal definidas).³

En 1933 un oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren, Fig.17, publicó su tesis sobre un síndrome que afectaba a 19 pacientes postmenopáusicas caracterizado por sequedad lagrimal (queratoconjuntivitis seca y xerostomía) y la artritis reumatoide considerada inicialmente la tríada clásica de la enfermedad. Trece de este grupo de mujeres tenían artritis crónica que acompañaba a la sequedad de los ojos y la boca. En su monografía el Dr. Sjögren concluye sobre las bases de una amplia investigación clínica y anatomopatológica, que este síndrome es consecuencia de una patología sistémica generalizada.²

En 1943 la tesis del Dr. Sjögren fue traducida al inglés por un oftalmólogo australiano. Esto llevó a un punto de comienzo, para amplificar el interés de esta patología en diversos campos de la medicina, en los que es ahora reconocida como una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica. Desde ese momento, los médicos de todo el mundo han encontrado pacientes con esta combinación de síntomas y la llaman SS. En las décadas del 50 y 60 se publicaron diferentes trabajos clínicos y en la

década siguiente se documentaron diferencias clínicas y de laboratorio en pacientes que padecían o no padecían, artritis reumatoide. Estos dos grupos se diferencian por su perfil de autoanticuerpos y sus marcadores genéticos. ²

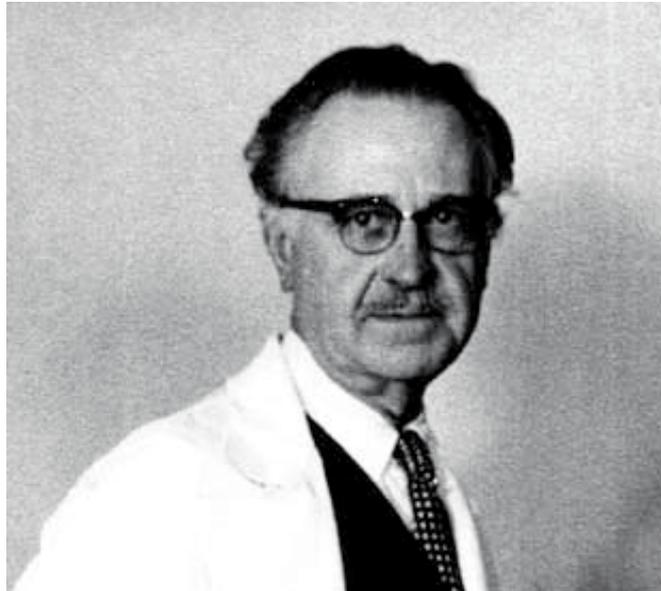


Fig.17 ²⁴ Dr. Henrik Sjögren

En 1951 se descubre la asociación entre el SS y el linfoma no-Hodgkin, y en 1953 Morgan y Castleman determinan que el SS y la enfermedad de Mikulickz son en realidad una sola enfermedad; en 1961 Anderson y colaboradores describen la presencia de autoanticuerpos en pacientes con SS. En 1968 Chisolm y Mason reportan la primera clasificación para evaluar las biopsias de labio en pacientes con xerostomía. En 1977 las primeras asociaciones entre el SS y los aloantígenos del HLA se describen por Mann y colaboradores. La década de 1980-1990 presenta grandes avances en biología molecular que

permiten determinar que los linfocitos T CD4+ predominan con respecto a los T CD8+, en pacientes con SS, tanto primario como secundario. En 1993 el European Concerted Action Study, identifica ciertos criterios que se convierten en los criterios más aceptados de clasificación diagnóstica para el SS.³

▪ Sintomatología y Clasificación

En base a estas comprobaciones, Block y su equipo, y posteriormente otros investigadores propusieron subdividir a este síndrome en:

A. Primario: cuando los síntomas están presentes sin signos de enfermedades conectivas. Las personas con el síndrome primario casi siempre tienen ciertos anticuerpos en su sangre llamados SS-A, SS-B y anticuerpos antinucleares (ANAs).^{12,19,20,41}

B. Secundario: cuando los ojos y la boca seca aparecen acompañados por una enfermedad del tejido conectivo¹⁰ (por ej.: artritis reumatoide,^{1,21,88,87} esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, miositis, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica, crioglobulinemia, vasculitis y tiroditis,).²

Los dos tipos son frecuentes. Sin embargo los síntomas del SS primario son mucho más manifiestos. En el SS secundario, son los síntomas de la enfermedad asociada los que predominan, quedando en un segundo término los síntomas del propio síndrome.^{14,18}

Existe un 25% de casos, donde el proceso linfoproliferativo se extiende a otros órganos sin glándulas exócrinas como el sistema reticuloendotelial; riñón, músculo, pulmón, piel, coyunturas, articulaciones, vasos sanguíneos (venas y arterias), y el sistema nervioso denominándose en estos casos, SS extraglandular. ^{1,89} Otros síntomas incluyen:

- ❖ Piel seca
- ❖ Salpullido
- ❖ Problemas con la glándula tiroides
- ❖ Dolor en las articulaciones y músculos

- ❖ Pulmonía
- ❖ Sequedad vaginal
- ❖ Adormecimiento y cosquilleo en las piernas y brazos
- ❖ Fatiga intensa que puede interferir seriamente con la vida diaria ¹³

▪ Epidemiología

El Dr. Henrik Sjögren describió al SS como una enfermedad rara con una prevalencia de 0.05%. En 1971, el Dr. M. A. Sheam estimó la prevalencia del SS primario y secundario entre 0.2 y 0.44%. En las décadas del 70' s y el 80' s, los estudios llevados a cabo en poblaciones geriátricas mostraron una prevalencia que oscila en un rango del 2 al 4.8%. Un estudio sueco, que evaluó la prevalencia del SS en personas de 52 a 72 años

determinó que la misma alcanzó al 2.7%; una reciente publicación china registró una prevalencia del 0.8%.²⁹ Se estima que en Estados Unidos afecta a más de 2 millones de personas.¹⁵ El SS es la segunda enfermedad reumatológica más común después de la Artritis Reumatoide.¹⁰ Por lo tanto el SS parece ser un desorden común que tiene una amplia distribución mundial.²⁹ Los expertos creen que entre 1-4 millones de personas tienen esta enfermedad.¹² Casi todas, (el 90 %) son mujeres. Puede ocurrir a cualquier edad, pero casi siempre es diagnosticado después de los 40 años y puede afectar a personas de todas las razas y etnias.

En los niños sucede raramente.^{12,89}

Se ha estimado que la prevalencia del SS primario es de 0,5 al 1% en la población general y del 3 al 5% en poblaciones geriátricas. En el caso del SS secundario, aproximadamente un 30 % de los pacientes con artritis reumatoide, un 10% de los que padecen lupus y un 20% de los que sufren esclerodemia presentan este síndrome.²⁹

▪ **Asociación con otras enfermedades**

- Artritis reumatoide
- Polimiositis
- Tiroiditis
- Lupus eritematoso sistémico
- Púrpura hipergammaglobulinémica
- Enfermedad del injerto contra el huésped
- Vasculitis

- Miastenia gravis
 - Crioglobulinemia mixta
 - Cirrosis biliar primaria
 - Esclerodermia
 - Poliarteritis nudosa
 - Pénfigo
-
- Glomerulonefritis membranosa
 - Liquen plano ¹

Los síntomas varían de unos pacientes a otros, pudiendo llegar a ser muy graves en algunos casos. ¹⁹

El complejo seco se utiliza para denominar la xerostomía y xeroftalmia producidas por el SS, o por envejecimiento, ingesta de fármacos, amiloidodosis, sarcoidosis u otra causa. ^{1,87}

En otro orden de ideas, el grupo de conceso europeo para el estudio del SS ha desarrollado varios criterios diagnósticos. Se considera diagnóstico definitivo del SS, si 4 de los 6 criterios tienen una respuesta afirmativa.

▪ CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Síntomas oculares

- a) ¿A presentado ojo seco a diario por más de 3 meses?
- b) ¿Frecuentemente tiene sensación de arenilla ocular?
- c) ¿Usa lágrimas artificiales 3 ó mas veces al día?

2. Síntomas orales

- a) ¿Siente la boca seca diariamente por más de 3 meses?
- b) ¿Se le han hinchado las parótidas siendo adulto?

c) ¿Necesita beber para tragar alimentos secos?

3. Signos oculares. Fig.19

a) Prueba de Schimer < 5 mm. de humedad desde el doblés del papel

b) Prueba Rosa de Bengala < 4 puntos (Van Býsterveld)

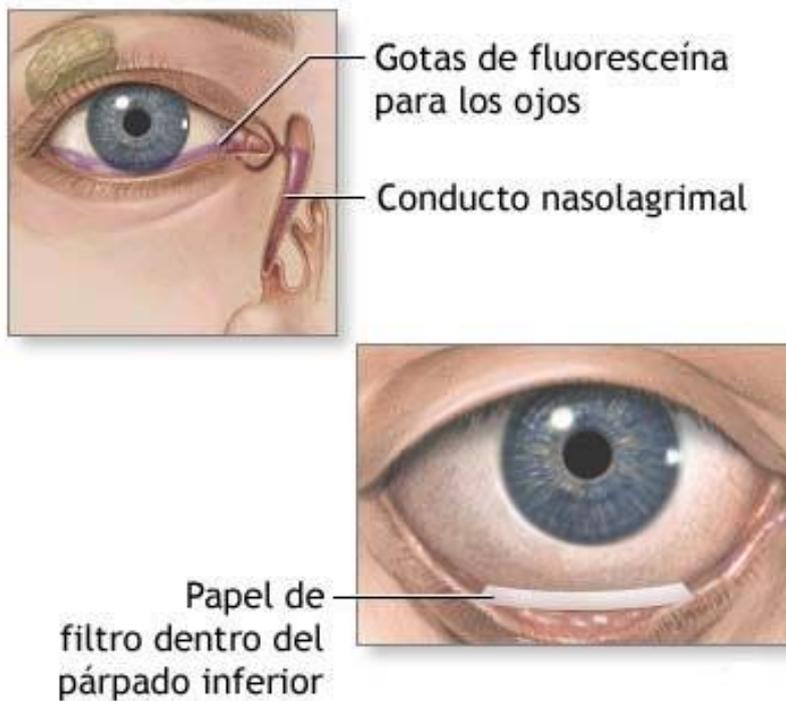


Fig.19²⁵ Pruebas Oculares

4. Hallazgos histopatológicos

a) Puntuación de foco menor o igual a 1 en una biopsia de las glándulas salivales menores. El foco se define como una aglomeración de al menos, 50 células mononucleares, la puntuación del foco se define como el número de focos dentro de 4 mm² de tejido glandular.

5. Compromiso objetivo de glándulas salivales

a) Por cintiografía parotídea o por Hialografía parotídea o Sialometría sin estimulación £ 10 mm. en 15 min. Fig.20



Fig.20. ⁸⁰ Material para la prueba no estimulada

6. Autoanticuerpos. Presencia en el suero de al menos uno de los anticuerpos:

a) Anticuerpos antiantígenos RO (SSA) y La (SSB)

b) Anticuerpos antinucleares

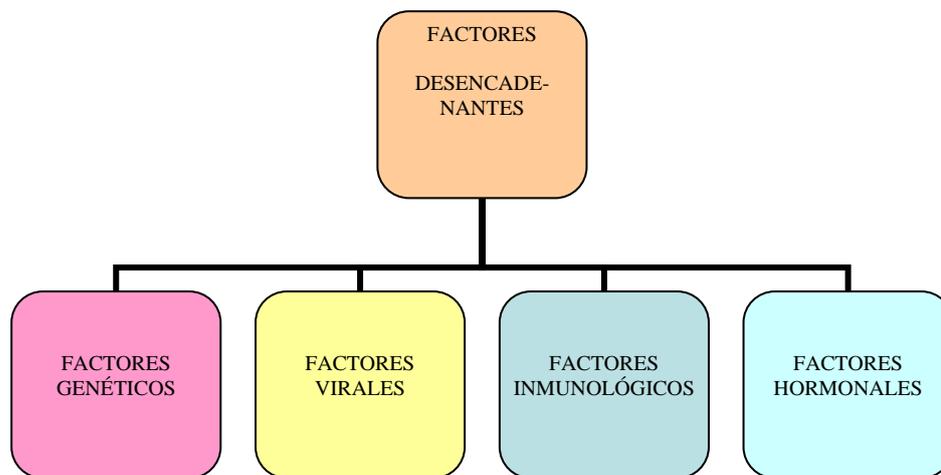
c) Factor reumatoide ²⁰

▪ **Pronóstico**

En general en los pacientes que tienen SS primario, el pronóstico es bueno; el secundario, está en relación con la enfermedad asociada. ¹⁶ La mayoría de los pacientes con SS pueden realizar una vida normal, laboral y social. ¹⁷ Hay un posible riesgo de malignización que evoluciona a un linfoma (5%), esto se puede manifestar luego de 10-15 años de evolución ²¹

CAPITULO III. ETIOPATOGENIA

La patogénesis del SS primario es compleja y los factores iniciadores que conllevan a la inmunidad son aún desconocidos, aunque se sugiere que los diversos factores que participan en las causas de las enfermedades autoinmunitarias, como el SS, son genéticas, inmunológicas, hormonales y virales. ^{38,87}



Una de las hipótesis más aceptada consiste, en que estímulos exógenos víricos (virus de Epstein-Barr y otros), actuarían como factores iniciadores sobre una población genéticamente predispuesta. ³⁸

Diferentes virus como el Epstein-Barr, Hepatitis C, virus de la leucemia de células T-1 y retrovirus, han sido discutidos como posibles desencadenantes en la etiopatogenia del SS. ⁸⁷

1. FACTORES VIRALES

- **Virus de Epstein-Barr**

Se ha postulado que algunos agentes infecciosos se encuentran relacionados con el desencadenamiento del SS primario. ³⁸ Entre los posibles candidatos en la patogenia del SS, se encuentra el virus del Epstein-Barr (EBV). Fig.21

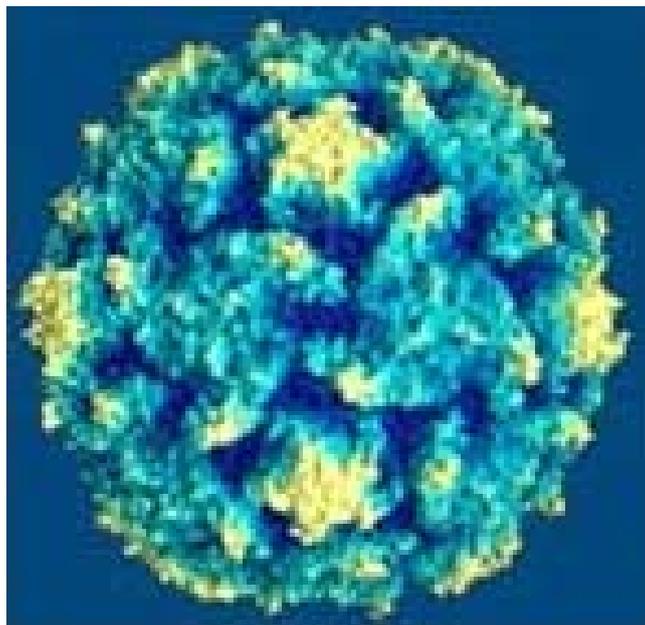


Fig.21 ⁷⁴ Virus del Epstein Barr visto al microscopio electrónico

Se ha reportado, que la reactivación del EBV en los pacientes con SS contribuye a la iniciación o perpetuidad de la respuesta inmune en órganos blanco. ⁴³

Se cree también, que la reactivación del EBV por la sialadenitis crónica, puede estar implicada en la perpetuidad del proceso inflamatorio en pacientes con SS. ³⁸

Antígenos del EBV, han sido encontrados en infiltrados linfocíticos y en células epiteliales de glándulas salivales, así como en saliva de pacientes con SS. ⁴³ Otra marcada manifestación de la infección del EBV es la presencia de células B infectadas que se pueden transformar en linfomas

de células B. También se ha encontrado que los anticuerpos contra los antígenos EBV, están aumentados en el plasma en pacientes con SS.

El EBV es un virus de la familia herpes que infecta las células epiteliales de las glándulas salivales y tejido orofaríngeo, así como células B. Después de la infección primaria el virus permanece latente en el huésped y ocasionalmente es reactivado. Se ha reportado que la saliva contiene factores que inducen la reactivación viral del EBV. La iniciación del ciclo lítico del EBV depende de la transcripción del gen BZLF1. Aunque la estimulación fisiológica responsable de la activación del EBV es desconocida aún.⁴³

Así mismo, Hirose y colaboradores, investigaron la asociación entre el EBV y linfomas en pacientes con SS primario, pero no se encontró ninguna asociación de positividad entre el EBV y linfomas en general.

Se sugiere que la latencia y replicación del EBV están asociadas a la producción de citocinas.

Un estudio documentó la producción de interleucina-12 en glándulas salivales de pacientes con SS y su relación con la infección por EBV, y se encontró que las células epiteliales, así como linfocitos de las biopsias de las glándulas salivales, de pacientes con SS, expresaron abundante expresión de interleucina-12.⁷¹

Un estudio realizado en Bélgica, reportó un caso, en donde se encontró una relación entre la infección por el virus del Epstein-Barr y anticuerpos anti-DNA, en una paciente con SS. La asociación entre el EBV y anti-dsDNA, en este caso, indicó un posible rol del virus en la generación de anticuerpos de anti-dsDNA.

La formación de autoanticuerpos dsDNA puede ser el resultado de la activación de clones específicos de linfocitos B o del desequilibrio de la regulación del sistema inmune debido a la infección del virus del Epstein-Barr.

Esto es coherente con el descubrimiento de que el EBV transformador de células B puede producir anticuerpos IgG con especificidad por el dsDNA.⁵⁸

▪ **Virus Coxsackie**

La Universidad de Medicina de Berlín documentó la relación del posible rol del virus Coxsackie (cepas A13 y B4), en la inducción y mantenimiento del SS. Aunque aún permanece incierto conocer si la infección glandular crónica por el virus Coxsackie, es primario o secundario, en el desarrollo de la autoinmunidad en pacientes con SS primario, o si depende de factores hormonales o genéticos.³⁸

▪ **Retrovirus**

El rol de la infección viral en la patogénesis de los desórdenes autoinmunes no es claro del todo. Algunos autores sugieren un rol del herpes virus y retrovirus en la patogenia de los desórdenes sistemáticos reumáticos, mientras que otros autores han producido evidencia en contra de ésta teoría.⁴⁹

Un estudio realizado en el año 2000, reportó el caso de un paciente con SS y retrovirus-5, aunque estudios subsecuentes demostraron, que se ha detectado en pacientes con Artritis reumatoide, pero no en una elevada frecuencia en pacientes con SS.^{45,71}

▪ Virus de la Hepatitis C

El virus de la hepatitis C fue identificado en 1989. Fig.22

La posible asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y el SS, ha recibido una atención considerable, desde que se reconoció por primera vez a la sialadenitis como una manifestación extrahepática de la infección crónica, por el virus de la hepatitis C en 1992.

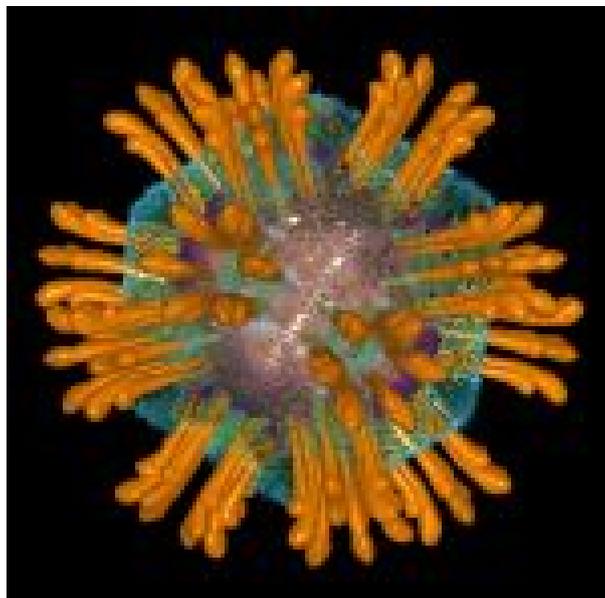


Fig. 22 ⁷⁵ Virus de la hepatitis C

La infección por el virus de la hepatitis C conlleva a una enfermedad progresiva del hígado. Además de esto, este virus es responsable de varias enfermedades sistémicas y/o autoinmunes, incluyendo la crioglobulinemia. El síndrome de sequedad ha surgido como una de la manifestacion extrahepática, por la infección del virus de la hepatitis C. ⁶⁹

Los datos obtenidos mediante varios estudios publicados sugieren que el virus de la hepatitis C puede residir y propagarse activamente en las glándulas salivales, llevando a una infiltración linfocítica de las glándulas salivales que asemeja superficialmente al SS y a la sialadenitis.^{69,71,70} Sin embargo, los síntomas clínicos de ojo y boca seca pueden ser poco comunes, y hay poca o ninguna evidencia de autoinmunidad sistémica, como ANA's, anti-Ro. O anti-La, que son característicos del SS.^{71,70}

Por ello, la infección por virus de la hepatitis C debe hacerse en el diagnóstico diferencial de pacientes con SS. Sin embargo se mantiene controversial, si la infección del virus de la hepatitis C es un agente desencadenante del SS.^{71,87}

▪ **Virus de la leucemia de células T**

Por otro lado se encontró una posible asociación entre el virus de la leucemia de células T y el SS primario en 1994.

Numerosos estudios han analizado la secuencia del genoma del virus de la leucemia de células T tipo I, uno de ellos, intentó identificar la secuencia del virus en muestras de biopsias de glándulas salivales en pacientes con SS, así como también en pacientes sanos. El RNA viral se identificó en las células epiteliales y en infiltrados linfocíticos en pacientes con SS, encontrándose también el RNA viral en pacientes sanos.

Se ha documentado que la infección por el virus de la leucemia de células T tipo I, puede ser importante en el desarrollo del SS, en partes del mundo en donde la infección por este virus es endémica, (p.ej. Japón).^{71,87}

2. FACTORES GENÉTICOS

Por otro lado se ha establecido que la susceptibilidad hereditaria tiene una influencia en el inicio, desarrollo y severidad del SS primario.³⁸

Se ha sugerido un rol de factores genéticos en la patogenia del SS primario, por la presencia de anticuerpos y otras enfermedades autoinmunes, en los miembros de una misma familia.

Los genes del CMH, ha sido la región genética mejor investigada, asociada con el desarrollo del SS primario, más específicamente, los antígenos (HLA)-DR y los alelos DQ.^{39,44,87}

Hansen y colaboradores, aseguran haber detectado una asociación entre el SS primario y polimorfismos genéticos. El homocigoto del 168His, variante del antígeno HA1, ha sido recientemente asociado con el bajo riesgo de contraer SS primario en 3 diferentes poblaciones (Noruegos, Húngaros y Alemanes).³⁸

Se realizó un estudio en Colombia, para poder estudiar la posibilidad si existen genes adicionales en la región MHC diferentes a HLA-DRB1 y DQB1, que podrían contribuir a la susceptibilidad del SS primario, y se encontró una nueva región del brazo corto del cromosoma 6 asociado al SS primario por análisis de microsatélite.

El microsatélite es comúnmente encontrado en regiones no codificadas y se usa como blanco para nombrar regiones particulares genómicas de un cromosoma. El resultado del estudio reportó que el microsatélite DGS439 define una región de susceptibilidad en el SS primario.³⁹

En otro estudio reciente se encontró la presencia del SS y Lupus Eritematoso en los miembros de una misma familia, con este estudio, se indica el patrón multigenético de la herencia.⁴⁵

▪ Factores Hormonales

Por otro lado, la alta incidencia de enfermedades autoinmunes entre la población femenina, sugiere que las mujeres son un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Se ha sugerido que los cambios entre la relación entre estrógeno y andrógeno, o la relación de sus receptores, pueden modular la respuesta inmune.⁴⁴

Los estrógenos parecen ser inmunoestimuladores, mientras que los andrógenos parecen ser inmunoinhibidores.

La mujer produce más autoanticuerpos y una mayor respuesta celular que los hombres.⁵⁷ Se cree que el estrógeno y la progesterona juegan un papel inmuno-estimulador, mientras que los andrógenos inhiben la respuesta inmune. Los niveles de estrógeno tienden a disminuir durante la menopausia, esto explica en parte la alta incidencia del SS en mujeres menopáusicas.⁴⁴

La falta de estrógeno después de la menopausia lleva a un incremento en la producción de citocinas, como interleucina-1, interleucina-6, Fig.23, y factor de necrosis tumoral alfa.⁴¹

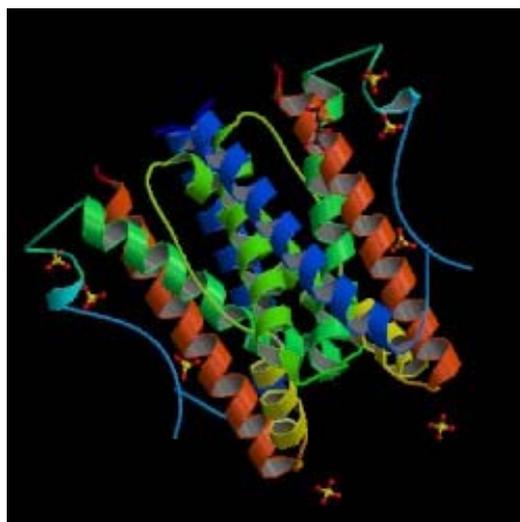


Fig. 23 ⁶⁸ IL-6

En estudios realizados con roedores, se encontró que la deficiencia de estrógeno está relacionado con el desarrollo de lesiones destructivas severas autoinmunes en glándulas salivales y lagrimales.

Se ha encontrado que el estrógeno modula el crecimiento de linfocitos, así como su diferenciación, proliferación, presentación antigénica, producción de citocinas, sobrevivimiento de la célula y apoptosis.

Además del efecto inhibitorio en las células T, se ha encontrado que el estrógeno intensifica la respuesta de células B y lleva a la elevada producción de anticuerpos.⁴⁴ La producción de anticuerpos por el resultado de la deficiencia de estrógeno es mediado por citocinas como la interleucina-6, interferón-gamma y el factor de necrosis tumoral alfa.⁴¹

Esto es congruente con la teoría que propone un efecto bifásico del estrógeno: a bajas concentraciones el estrógeno intensifica la respuesta inmune, mientras que en altas concentraciones (como es en el embarazo) pueden tener un efecto inhibitorio.

En un estudio con roedores, se encontró que la deficiencia de estrógenos por ovariectomía, acelera las lesiones destructivas inmunes, y que estas lesiones, se curaron por administración de estrógeno.⁴¹

Mientras que la prolactina, que es considerada una hormona proinflamatoria, participa en la proliferación de células T y estimula la producción de anticuerpos. Se ha reportado que el 40% de los pacientes con SS presentan hiperprolactinemia.^{41,44}

Evidencia documentada sugiere que el estrógeno y la prolactina comparten una relación recíproca; el estrógeno tiene un efecto estimulador en la secreción de prolactina, mientras que altas concentraciones de prolactina, suprimen la secreción de estrógeno; mientras que otros estudios sugieren que los niveles altos de prolactina están asociados a niveles elevados de estrógeno.

La prolactina comparte varias propiedades con las citocinas y pueden jugar un papel importante en la patogenia de las enfermedades autoinmunes.

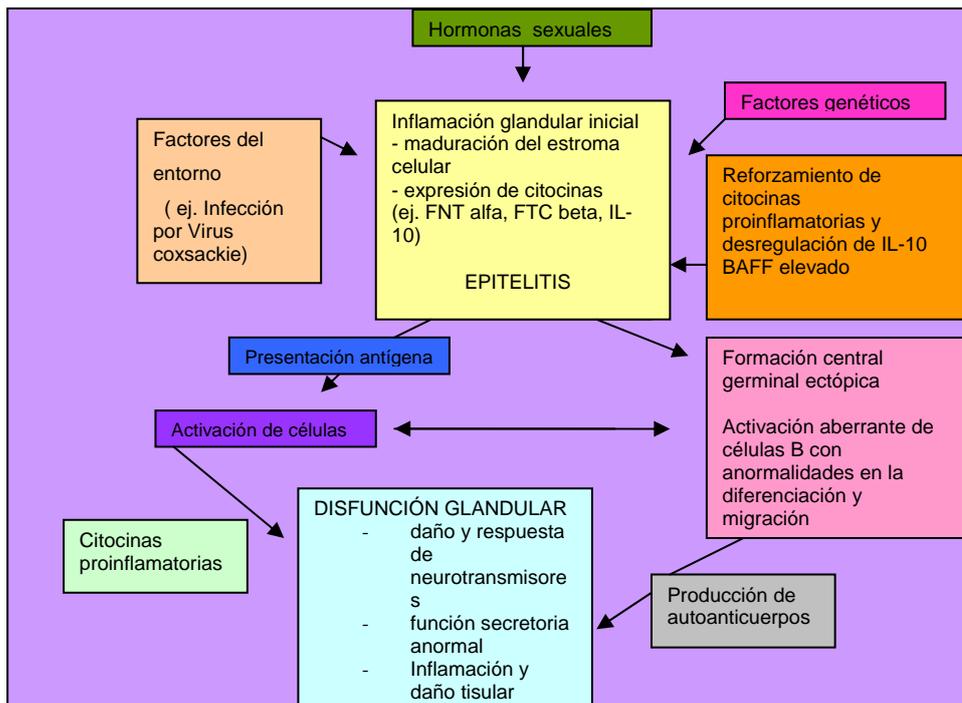
Se sugiere también que el estrógeno y la progesterona pueden modular el sistema inmune por la activación de células B. Todos estos estudios, apoyan la relación de las hormonas sexuales con el SS.⁴⁴

4. INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

▪ Niveles de BAFF/BLys

Se ha confirmado la evidencia, de que la alteración linfocítica, incluyendo la formación germinal ectópica y las aberraciones de la señalización celular juegan un papel importante en el SS.⁸⁷

Otros factores que están implicados en la etiopatogenia del SS, son la desregulación de la inmunidad celular y humoral. Se ha vuelto cada vez más visible el hecho de que defectos del sistema inmune como es la hiperreactividad de células B y niveles aumentados del factor activador de células B (BAFF), o conocido también como linfocito B estimulador (BLys) juegan un papel central en la etiopatogénesis del SS^{38,87}, ya sea como una anomalía principal o por el resultado de factores predisponentes o infecciosos, como por ejemplo virales.³⁸ Cuadro 11.1



Cuadro 11.1³⁸ Inmunopatogénesis del Síndrome de Sjögren primario

El factor activador de células B (BAFF/BLys) es miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) que regula la proliferación B linfocítica, maduración y supervivencia pero se ha sugerido también que es un factor importante en la autoinmunidad local y sistémica.

Se ha reportado que el BAFF/BLys es un potente factor de supervivencia de células B malignas.

Niveles elevados de BAFF/BLys han sido demostrados en enfermedades reumáticas como SS primario, lupus eritematoso y artritis reumatoide, que están asociadas con la función anormal de células B y producción de autoanticuerpos.

Notablemente, los niveles más altos de BAFF se han encontrado en pacientes con SS primario.^{46,38}

La expresión local del BAFF por células T infiltrativas y macrófagos puede ser un elemento central en la progresión del completo proceso autoinmune mediante el desencadenamiento de la hiperactivación de células B y producción de autoanticuerpos. Aunque el grado de respuesta en el SS primario permanece aún incierto.

Hansen y colaboradores, encontraron un claro efecto antiapoptótico del BAFF en células B en sangre periférica de pacientes con SS primario, que pueden llevar a la supervivencia prolongada de células B.³⁸

En algunas enfermedades autoinmunes como escleroderma y espondiloartropatías, en donde la activación de células B no es predominante, no se han encontrado niveles elevados de BLys.⁴⁶ Aparentemente la locación primaria de la producción y de la acción fisiológica normal de BLys, es en el tejido linfoide y en el microentorno inflamatorio, análogos al factor de necrosis tumoral alfa y en otros sistemas inmunes de citocinas.

Es entonces evidente que cuando existe actividad anormal de células B, los niveles altos de BLys son aparentes.⁴⁶

Por otra parte, la regulación del CD72, una molécula estimuladora con efectos positivos y negativos en la señalización de células B, puede reflejar otro rasgo de la hiperactivación en el SS primario, que parece ser independiente de los niveles de elevación de BAFF/BLys, y no ha sido notablemente detectado en pacientes con Lupus Eritematoso y Artritis reumatoide.

A pesar de las anomalías de la superficie de expresión de las moléculas coestimuladoras en células T y B, la falta de regulación inmune en el SS primario también está indicada por niveles anormales de CD21, CD27 y CD28.³⁸

▪ Inducción de Apoptosis

Por otro lado se sugiere que la apoptosis juega un papel decisivo en la patogenia del SS.

Se sugiere que el sistema Fas-Fas ligand (FasL) juega un papel importante en la inducción de apoptosis sobre órganos blanco en enfermedades autoinmunes.

Desde que se reportó que la expresión Fas fue observada en las glándulas salivales en pacientes con SS, resulta probable que la apoptosis mediada por Fas podría contribuir a la destrucción del tejido de las glándulas salivales en pacientes con SS.⁴⁷

En un análisis *in-vitro*, se sugirió que la apoptosis mediada por *Fas* de las células epiteliales glandulares en el SS primario requiere la coestimulación vía CD40, que provee una señal proapoptótica por disminución de la resistencia de Fas.³⁸

En pacientes con SS, se ha identificado que un producto de la segmentación del 120- kDa alfa-fodrin es un importante autoantígeno en SS.

El alfa fodrin es una proteína que se sintetiza por la proteasa de calcio activado (calpain) y por caspasa 3, en células T apoptóticas. Se ha demostrado que la subunidad del alfa fodrin es sintetizada en asociación con la apoptosis, y que el fragmento 120-kDa es un producto de descomposición de la forma madura de la subunidad 240-kDa fodrin alfa. Dichos estudios demuestran la evidencia de que la caspasa 3 es necesaria para la segmentación del alfa fodrin durante la apoptosis.

En varios estudios se ha reportado que la caspasa 3 se encuentra elevada en cantidades anormales en las células epiteliales, así como también, que la caspasa 3, es activada en estas mismas células en pacientes con SS.

Aunado a esto, la evidencia cada vez más consistente, de que las células acinares del epitelio de glándulas salivales y lagrimales en pacientes con SS sufren apoptosis, condujo a la hipótesis que la caspasa 3 podría estar involucrada en la destrucción glandular en pacientes con SS.

Esto llevó a la realización de una investigación, para confirmar si las células epiteliales, en pacientes con SS, pueden sufrir apoptosis, por lo tanto, se decidió realizar un estudio para comprobar esta hipótesis, en donde se tiñieron muestras de biopsias de tejido glandular con anticuerpos policlonales de conejo específicos para la caspasa 3, (5 en personas que no presentaron SS y 15 en pacientes con SS), para determinar si la caspasa 3 se encuentra activada en pacientes con SS.

Se encontró que en pacientes sin SS, la caspasa 3 se tiñió débilmente, mientras que en las células acinares y ductales de las glándulas salivales en pacientes con SS, se tiñieron más fuertemente, llegando así a la conclusión de que la actividad de las caspasas en las glándulas salivales del SS apoya el concepto de que la excesiva muerte celular por apoptosis contribuye fuertemente a la patogenia de este síndrome.⁶³

En el SS primario, la coexpresión del gen de tumor de supresión, p53, y su transcripción, el factor p21, han sido sugeridos como un mecanismo de defensa en las células ductales salivares, que previene la apoptosis, pero no se encuentra expresado en células acinares.⁸⁷

Por otra parte, la muerte celular inducida por activación (AICD), es un mecanismo conocido de células T que depende de la interacción de Fas y FasL. El AICD juega un papel central especialmente en la destrucción de células T autoreactivas y en prevenir repuestas autoinmunes.

Además se considera, que el defecto de AICD de células T efectoras puede resultar en el desarrollo de la enfermedad autoinmune.

Estudios realizados han demostrado que las células T CD4 son susceptibles al AICD, inducidas mediante células T receptores por reconocimiento del CMH clase II, apoyando la teoría de que el AICD puede ser desencadenado en células T activadas, por medio de las células T receptoras mediante el reconocimiento del antígeno.

Los individuos con carencias funcionales de *Fas* o *FasL* despliegan reacciones linfoproliferativas asociadas con desordenes autoinmunes.

Estas observaciones sugieren que el defecto del AICD, de células T autoreactivas, puede contribuir a la patogenia del SS. ⁽⁴¹⁾

Así mismo, la hiperreactividad de células B en el SS primario se refleja serológicamente por hipergammaglobulinemia y anticuerpos circulantes. Varios autoanticuerpos se identificaron en pacientes con SS primario incluyendo los anticuerpos para los autoantígenos SSA-Ro, SSA-La, alfa y beta-fodrin, y autoantígenos restringidos a tejidos blanco como el receptor M3 muscarínico. ^{38,87}

Los autoanticuerpos en contra de los receptores muscarínicos M3 han sido propuestos como un marcador para diferenciar el SS de pacientes con xerostomía sin presentar SS. ⁸⁷

Así también, se ha reportado que el antígeno 69 (ICA69), es un nuevo candidato como autoantígeno en el SS primario, que se expresa en el cerebro, páncreas y glándulas salivales y lacrimales, en donde se cree que juega un papel importante en la progresión de la enfermedad, y puede tener un valor diagnóstico. ⁸⁷

Los anticuerpos antiRo (SSA) constituyen un estudio inmunológico auxiliar en el diagnóstico o para el pronóstico por ejemplo de algunas vasculitis en el SS.

El mecanismo del daño puede incluir un factor externo desencadenante o perpetuante como el virus de la estomatitis vascular, Epstein Barr, VIH y/o una sustancia química.

El huésped reacciona contra este agente interactuando con el autoantígeno Ro, y probablemente involucre estructuras moleculares de HLA y receptores específicos de células T. Con esto se producen los anticuerpos antiRo y otros anticuerpos que junto con la inflamación y el daño del agente en sí, producirán las manifestaciones clínicas de cada padecimiento.

No se sabe a ciencia cierta donde se producen estos anticuerpos, sin embargo, se demostró la presencia de células productoras de autoanticuerpos en la misma glándula salival de pacientes con SS, observándose una relación cuanti-cualitativa positiva de los niveles glándula salival/suero de estos anticuerpos.

Se ha demostrado una estrecha relación entre el anti-Ro y la presencia del antígeno DR3 en pacientes con SS. Los pacientes con HLA-DR3, así mismo, expresan el antígeno SSB.⁴⁷

▪ **Influencia de Citocinas**

Se piensa que las citocinas juegan un papel importante en la patogenia del SS primario, por el desencadenamiento de procesos autoinmunes celulares y humorales.

Notablemente las citocinas que han sido observadas que están involucradas con las células T-helper tipo I, juegan un papel importante en la patogenia del SS.

Se ha documentado que la interleucina-18 está relacionada en las vías de la inflamación glandular local.

Más aún, se ha encontrado, que la interleucina-10 en la saliva, tiene relación con la severidad del SS primario, ³⁸ así como también, que los polimorfismos del gen IL-10 pueden estar involucrados en la expresión clínica del SS primario. ⁸⁷

El gen IL-10 está localizado en el brazo largo del cromosoma 1 y es altamente polimórfico. ⁸⁵

Hulkkonen y su equipo, reportaron una distribución anormal del haplotipo GCC del gen IL-10, en pacientes con SS primario en comparación con pacientes sanos. ⁸⁷

No obstante Anaya y colaboradores, reportaron que en personas caucásicas, la presencia del haplotipo GCC o del genotipo GCC/ATA, y la ausencia del haplotipo ACC del gen IL-10, está asociado a un incremento en la susceptibilidad del SS primario. ⁸⁵

Así como también reportaron, que la sobreexpresión de la interleucina 10, tiene un rol decisivo en la patogénesis del SS primario.

Cuando la IL-10 es producida principalmente en el sitio de inflamación, en las glándulas salivales menores, tiene un papel clave en la función de células B, producción de anticuerpos, destrucción de glándulas salivales y expresión clínica del SS primario. ⁸⁵

Así mismo, se encontró que la interleucina-18 junto con la interleucina-12, Fig.24, causan cambios destructivos en el tejido glandular de las glándulas salivales y lagrimales, sin la infiltración linfocítica aparente. Se sugiere que estas citocinas pueden mediar la apoptosis en las células de las glándulas epiteliales. ⁴⁸

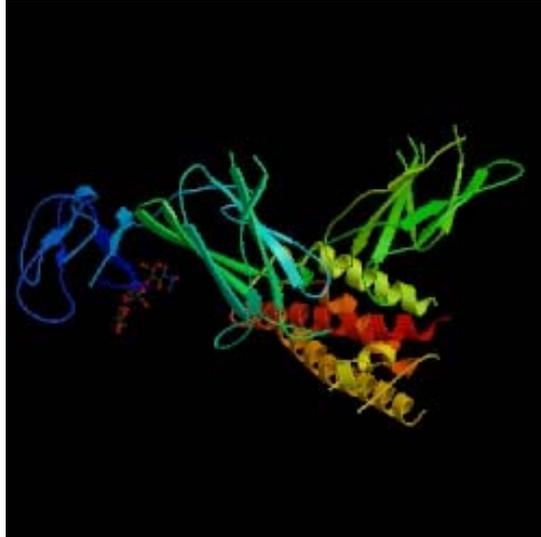


Fig. 24 ⁶⁸ IL-12

▪ Muerte programada (PD-1/PD-L)

Así mismo, se ha sugerido que la muerte programada (PD-1/PD-L), juega un papel importante en la patogénesis del SS. La muerte programada-1 (PD-1) es una proteína que pertenece a la familia del CD28. El PD-1 se encuentra en células T activadas, células B y en monocitos.

Los ligandos para el PD-1, el PD-L1 y PD-L2, son miembros de la familia B7. Algunos estudios han sugerido que la función del PD-1 es inactivar e inhibir la proliferación de células T, por vía del PD-1, mediante la alta regulación de la interleucina 10 (IL-10) y la baja regulación de IL-2 e interferón gamma.

Por lo tanto se sugiere que el PD-1 y sus ligandos juegan un papel importante en la baja regulación de la respuesta inmune mediante la inhibición de la proliferación y activación de células T.

En otros estudios con animales se reportó que la vía del PD-1 es esencial para la prevención del proceso autoinmune y que juega un papel importante en la inmunidad antiviral, así como también, que el PD-L 1 y 2 contribuyen a la inmunidad tumoral por medio de los linfocitos CD8 mediando el rechazo de células tumorales.

Por lo tanto al estar presentes PD-1 y PD-L1 en las células epiteliales de glándulas salivales inflamadas, se sugiere que la disfunción o insuficiencia de la vía del PD-1/PD-L1 puede estar relacionada con el desencadenamiento del SS.⁶⁷

▪ **Matriz de metaloproteinasas**

Goicovich y su equipo reportaron niveles incrementados en la actividad proteolítica de la matriz de metaloproteinasas (MMP), en glándulas salivales labiales, hacia proteínas de la lámina basal (laminina y colágeno tipo IV), así como del estroma (colágeno tipo I,IV y fibronectina). El análisis de la estructura de la lámina basal mostró anomalías que llevan desde la desorganización hasta la desaparición de la estructura de la matriz extracelular. Estos cambios son paralelos a una pérdida importante del microvello en la superficie apical, así como un decremento en el flujo salival.

Por lo tanto, la acción proteolítica de los MMPs hacia la matriz extracelular, que forma la lámina basal y el estroma, en pacientes con SS, proporciona un entendimiento a los cambios dramáticos en la organización estructural observada en la lámina basal y en la superficie apical de los acinos en estos pacientes, que lleva a la desorganización del entorno de la matriz extracelular, así como daño a la arquitectura y funcionalidad.

Se sugiere que la expresión del MMP es inducida por citocinas, como la IL-1alfa, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gamma.

Hasta ahora, la xerostomía ha sido reportada, por desequilibrios en los niveles de citocinas, producción de citocinas en contra de receptores muscarínicos M3, e infiltración de células mononucleares.

Este estudio es el primero en indicar que la actividad incrementada de la MMP, puede llevar a los cambios basal y apical, detectados en células acinares y ductales. Dichos cambios pueden explicar la xerostomía a un nivel molecular.⁹⁰

CAPÍTULO IV. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

EL SS debe distinguirse del SS secundario, así como de una amplia variedad de condiciones que conllevan a los síntomas de sequedad, como infecciones por virus, terapia medicamentosa y sarcoidosis. ³⁸ Cuadro 9.1

Pacientes con hepatitis C sin diagnosticar pueden presentar síntomas de sequedad.

El diagnóstico diferencial de la queratoconjuntivitis seca debe incluir a los portadores del virus de leucemia o VIH.

Se ha documentado una elevada frecuencia de los síntomas de sequedad en pacientes con sarcoidosis pulmonar. ⁴⁵ Fig.25



Fig. 25. ⁷⁹ Sarcoidosis en nariz y frente

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica granulomatosa que afecta prácticamente cualquier órgano. Puede involucrar a las glándulas

exócrinas; si las glándulas salivales y lagrimales están afectadas, la enfermedad puede imitar al SS. Se han reportado 12 casos describiendo la coexistencia de sarcoidosis y SS.

Cuando la sarcoidosis está presente en el SS, las características histológicas pueden presentarse simultáneamente. Cuando se diagnóstica el SS, si el paciente encaja en el grupo de consenso europeo para el diagnóstico del SS, la posibilidad de sarcoidosis debe ser excluida.

Ya que la sarcoidosis puede coexistir, el diagnóstico se complica en algunos casos. Para realizar el diagnóstico definitivo se deben realizar varias biopsias y un seguimiento por varios años.⁴⁹

Xerostomia	Ojos secos	Hipertrofia parotídea bilateral
Infecciones víricas Fármacos antidepresivos antihipertensivos diuréticos parasimpaticolíticos Irradiación Diabetes mellitus Trauma Síndrome de Sjögren	Inflamación Síndrome de Stevens-Johnson Penfigoide Conjuntivitis crónica Blefaritis crónica Síndrome de Sjögren Quemaduras Fármacos Condiciones neurológicas Disfunción lagrimal Disfunción palpebral Varios Trauma Hipovitaminosis A Anormalidades de los párpados Córnea anestésica Irregularidades epiteliales	Infecciones víricas Influenza Epstein-Barr Coxsackie A Citomegalovirus Paperas HIV Sarcoidosis Amiloidosis Síndrome de Sjögren Metabólicas Diabetes mellitus Hiperlipoproteinemia Pancreatitis crónica Cirrosis hepática Endocrinas Acromegalia Hipogonadismo

Cuadro 9.1 ⁶⁵ Diagnóstico diferencial

CAPÍTULO V. MANIFESTACIONES BUCALES

Con la disfunción exócrina progresiva, los pacientes con SS pueden presentar dificultad para hablar, deglutir y masticar. ⁸⁸

La mucosa oral aparece como un tejido seco, poco o nada lubricado.

Es característico el ver como el espejo dental se adhiere a la mucosa.

La lengua se observa seca y rojiza, fisurada, pudiendo presentar una sensación de ardor característico. Fig. 26. Los labios también aparecen secos, descamados e incluso con costras.

Las encías suelen perder el brillo que les es característico, con la aparición en ocasiones de gingivitis. ⁷⁸



Fig. 26 ⁸⁴ Lengua roja fisurada

- **Alteraciones dentales secundarias a la pérdida de función salival**

En pacientes con SS, el escaso flujo salival está asociado con un alto porcentaje de caries dental. ^{45,88}

La saliva tiene una importante misión de mantenimiento y protección de integridad dental. La acción de los iones y proteínas contenidas en ella producen una acción anticariogénica por el intercambio en la interfase con el esmalte.

Las piezas dentales son afectadas por caries cervicales, éstas son de base ancha y generalmente se presentan en forma de semiluna, son poco profundas y son más oscuras de lo habitual, siendo poco sensibles a la exploración. ⁷⁸ Fig.27

En un estudio que se realizó, se encontró que los pacientes con SS primario presentaron mayor número de extracciones dentales, mayores complicaciones con sus dientes durante su vida, y mayores gastos por tratamiento dental. Por lo tanto, a pesar de tener mayores cuidados con su higiene dental, han presentado mayor número de caries dental y mayor tratamiento dental radical. ⁵¹

Otro estudio, evaluó los diferentes parámetros clínicos entre pacientes con SS y pacientes con otras enfermedades autoinmunes, entre éstos parámetros se encontraron, dientes ausentes, cariados, restaurados, presencia de prótesis removibles, índice de placa, índice gingival, presencia de bolsas periodontales, índice de movilidad dental

y hábitos de higiene, en donde no se encontraron diferencias significativas dentales y periodontales entre los dos grupos; lo que sí se encontró, fue que los pacientes con SS presentaron mejores hábitos de higiene.⁵²



Fig.27⁶¹ Pérdida de dientes por caries y descalcificación cervical de dientes remanentes

- **Alteraciones protéticas de tipo irritativo**

Como se mencionó anteriormente, en este síndrome existe también una dificultad para tolerar las prótesis removibles.

Cuando se trata de dentaduras completas, se puede presentar una irritación, por la disminución de la retención, ante la falta de saliva.⁷⁸

▪ Tendencias a las infecciones bucales

La disminución de las defensas orales predispone a las infecciones por la existencia de una alteración de los gérmenes saprófitos (Candidiasis orales).^{78,88}

Varios investigadores han reportado la alta prevalencia de *Candida* oral en pacientes con disfunción de las glándulas salivales. En un estudio se reportó que > 80% de los pacientes con SS resultaron positivos para *Candida albicans*. Fig.28. También se encontró que la colonización por *Candida albicans* fue mayor en pacientes con SS secundario.⁵³ Fig.29



Fig. 28⁶¹ CANDIDIASIS EN MUCOSA

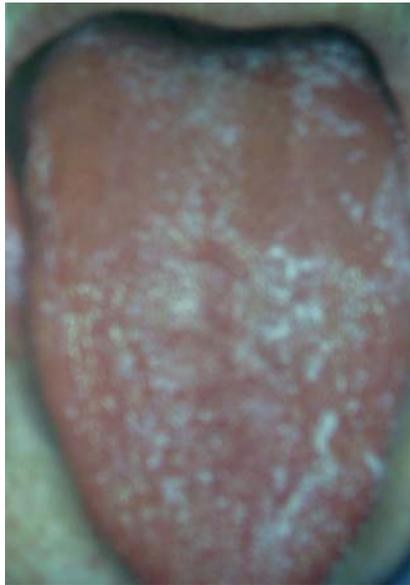


Fig. 29⁶¹ CANDIDIASIS EN EL DORSO DE LA LENGUA

- **Enfermedad periodontal**

El número de *Streptococci mutans* y *lactobacilli sp.*, en pacientes con SS, se encontró incrementado. Estos organismos han sido asociados con la enfermedad periodontal acelerada en pacientes con SS.^{45,87}

Un estudio realizado en el año de 1997 documentó, que la enfermedad periodontal tiene el doble de posibilidades de presentar periodontitis por el escaso flujo salival de la glándula parótida, aunque no se reportaron cambios en el pH salival en pacientes con SS.

Los pacientes con SS tienden a comprender la importancia de que una buena higiene oral previene enfermedades bucodentales.

A pesar de que cepillan sus dientes más frecuentemente y hacen uso del hilo dental, son más propensos a presentar altos índices de gingivitis.⁵⁰

Esto se contradice con otro realizado en el año 2001, donde se reportó que el SS primario no está asociado con el riesgo de enfermedad periodontal.

En este estudio el sangrado gingival y el cálculo supragingival no difirió entre los pacientes con SS y el grupo control.⁵⁹

CAPÍTULO VI. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El rasgo característico en el diagnóstico del SS, es la xerostomía. Para el diagnóstico de la xerostomía, es necesario considerar el uso de diversos métodos diagnósticos.

Se han propuesto diferentes métodos, como la sialometría, sialografía y la biopsia de la glándula salival labial.

Algunas de éstas son invasivas, como la biopsia de glándulas salivales menores y la sialografía. Existen otros métodos que requieren de un equipo especial; entre ellos, la escintigrafía y la resonancia magnética.⁸⁶

▪ Sialometría

Procedimiento que se utiliza para medir el flujo salival. Los valores normales a tener en cuenta en reposo, son menores a 0,1 ml/min y en la saliva estimulada menor a 0,7 ml/min aproximadamente.^{1,83}

La medición del flujo salival, ya sea con o sin estimulación, es un método simple en la evaluación de la xerostomía, que es aceptable para el paciente y no se necesita de un equipo especial. Fig.30

En un estudio realizado, se reportó que la medición del flujo salival estimulada por el uso de pilocarpina, es de gran utilidad para la valoración y el pronóstico de los pacientes.

Así mismo, se describió un incremento en el flujo salival utilizando 5 mg en una solución al 5% de pilocarpina. Este incremento permaneció significativo después de 1, 2 y 3 horas.

Es bien sabido, que el porcentaje del flujo salival puede depender de otros factores como: la edad del individuo, la hora del día en la que se va a realizar la prueba, el uso de drogas, y diferentes condiciones médicas y psiquiátricas.

A pesar de estas influencias, se sigue usando éste método para la confirmación de la existencia de xerostomía.⁸⁶



Fig. 30⁸⁷ Medición del flujo salival

▪ Sialografía

Es un método invasivo, en el que se emplea para su realización la introducción de un material de contraste en los conductos excretores de las glándulas salivales. Se observan generalmente sialectasias, que son imágenes multiformes, que demuestran la destrucción del sistema parenquimatoso glandular con extravasación.^{1, 83}

- **Escintigrafía**

Es un método no invasivo que valora las zonas no funcionantes. El trazador utilizado es el Tc, que permite visualizar las glándulas salivales y su mecanismo excretor. Las anomalías frecuentemente observadas son asimetría entre las dos glándulas parótidas.^{1,83}

- **Biopsia de glándulas salivales menores**

Es un procedimiento de gran ayuda para confirmar el diagnóstico. Es un método sencillo, que, luego de haber colocado la anestesia infiltrativa local para el labio inferior, se realiza una incisión pequeña y horizontal sobre la mucosa labial, entre la línea media del labio y la comisura, las glándulas salivales menores son diseccionadas liberándolas de la fascia.⁸³

Fig.31

El foco que se debe tener en cuenta para realizar el estudio anatomopatológico, es de 5 mm² que equivale a un área de 5 glándulas salivales menores.



Fig. 31 ⁸² Biopsia de glándula parótida

▪ Histopatología

Se encuentran focos de infiltración linfoidea, con atrofia acinar e hipertrofia del epitelio ductal, con obstrucción gradual de la luz y desarrollo de islotes de células mioepiteliales formadas a partir del epitelio ductal proliferante. Se pueden definir diversos grados inflamatorios dependiendo del grado de gravedad. Se considera positiva cuando se observa 1 foco/5mm² de tejido glandular constituido por 50 o más linfocitos. ⁸³

▪ **Análisis de rutina**

- I. Anemia normocrómica o hipocrómica, que se presenta en un 25% de los casos.
- II. Leucopenia que se presenta entre un 12 y un 30% de los casos.
- III. Aumento de la eritrosedimentación. La velocidad de sedimentación globular suele estar frecuentemente elevada en los pacientes con SS. Además, la existencia de la velocidad de sedimentación globular elevada se ha descrito como un factor predictivo de evolución a SS en pacientes con síndrome seco, que inicialmente no cumplían criterios para SS. ^{83,89}
- IV. Eosinofilia.
- V. Trombosis o trombocitopenia apreciable, cuando se encuentra asociado a la AR o LES. ⁸³
- VI. Alteraciones inmunológicas. Respecto a la elevación específica de los subtipos de inmunoglobulinas, lo más frecuente es el aumento de la IgG (> 1,5 g/l) que se ha reportado en el 80% de los casos.
- VII. Hipergammaglobulinemia. La hipergammaglobulinemia policlonal es uno de los datos analíticos más característicos del SS, ya que refleja la hiperactividad linfocitaria característica de la enfermedad. ^{83,89}
- VIII. Anticuerpos. SS-A, SS-B, SS-C y AAN.
- IX. Factor reumatoideo positivo. ⁸³

CAPÍTULO VII. MORBILIDAD Y ENFERMEDADES LINFOPROLIFERATIVAS ASOCIADAS

La complicación más grave del SS, es el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas, más comúnmente, el linfoma. ^{40,88} Se sugiere que los pacientes con SS primario tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma, que los pacientes con SS secundario. ⁸⁸ Aproximadamente 1 de cada 5 muertes en pacientes con SS primario es causado por linfoma.

Todos los casos de linfoma subsecuentes que fueron lo suficientemente agresivos para llevar a la muerte ocurrieron entre pacientes que presentaron niveles bajos de C4 o púrpura palpable. Fig.32



Fig. 32 ⁷⁶ Paciente con púrpura

Los pacientes con SS primario que no presentaron ninguno de estas dos variables predictivas, pudieron confirmar el curso benigno de la enfermedad. ^{40,71,72,87}

Estos estudios son consistentes con el predominio de células B malignas, en particular el linfoma de no-Hodgkin.

Investigaciones realizadas, han sugerido que el agrandamiento de la parótida y la esplenomegalia están también asociadas a enfermedades linfoproliferaivas, ya que pueden predecir el desarrollo de linfoma. Fig.33 ^{40,71}



Fig.33 ⁶¹ Paciente con SS con agrandamiento bilateral de la glándula parótida

El rol predictivo de niveles bajos de C4 refleja un componente patogénico involucrando la activación de la vía clásica del complemento mediante complejos inmunes.

Basado en estos estudios, se sugiere una clasificación predictiva del SS primario de 2 nuevas categorías de enfermedades con diferentes grados de riesgos.

- ❖ TIPO I. “Epitelitis autoinmune”. Pacientes con niveles bajos de C4 y púrpura palpable, pueden ser clasificados como enfermedad de alto riesgo. Este grupo representa el 20% de los diagnósticos con SS primario.
- ❖ TIPO II. Los pacientes que no presenten estos 2 factores predictivos, representan el 80% de los diagnósticos con SS primario y son clasificados como pacientes de bajo riesgo, que no conllevan a un elevado riesgo de muerte. ⁴⁰

Los esfuerzos a realizar se deben enfocar en la información acerca de terapias de apoyo para pacientes del tipo 2, incluyendo estrategias para complicaciones como la fatiga y a mejorar la calidad de vida.

Mientras que en los pacientes tipo 1 el enfoque se dirige a un seguimiento cuidadoso del paciente y posiblemente a un tratamiento temprano con nuevas estrategias inmunológicas.

Por otro lado, la crioglobulinemia monoclonal, también ha sido descrita como un factor predictivo para el desarrollo de linfoma. ⁷¹

La crioglobulinemia es causada por una proteína anormal que en ocasiones se encuentra en la sangre de personas que padecen mieloma múltiple, leucemia o ciertas formas de neumonía, la cual hace que la sangre se gelifique a bajas temperaturas. ⁷⁶ Fig.34



Fig. 34⁷⁷ Crioglobulinemia en los dedos

Así mismo, los bajos niveles de C4 tienden a coexistir con la presencia de crioglobulinemia monoclonal.⁷¹

Se ha reportado, que las úlceras en pierna (que también son una manifestación de vasculitis), pueden predecir el desarrollo de linfoma.⁷¹

Por otro lado, se ha encontrado, que el bajo nivel de C3 (< 0.83 gm/lt) en el diagnóstico, es un factor predictivo de muerte, principalmente debido a enfermedades linfoproliferativas.⁷²

Además de las enfermedades linfoproliferativas, los pacientes con SS primario pueden tener otras causas de morbilidad, como es la glomerulonefritis y las neuropatías periféricas que están asociadas a enfermedades linfoproliferativas.⁴⁰

Una de las características más destacadas de los linfomas asociados al SS es la gran frecuencia de afección extranodal,

apareciendo la linfoproliferación en determinadas localizaciones. Por lo tanto, se ha podido constatar la predilección por ciertos órganos sólidos. ⁸⁹

Tabla 12.1

Se ha documentado, que el SS primario está asociado a un aumento significativo de mortandad en comparación con la población en general. Aunque, en la ausencia de estos factores de alto riesgo, la mayoría de los pacientes con SS, tienen un índice de mortandad igual a la población en general.

Se ha reportado también, que los pacientes con SS primario tienen una baja expectativa de vida en comparación con la población en general. ⁷¹

TABLA 12.1 Afección extranodal de los linfomas no Hodgkinianos en pacientes con SS: frecuencia de las distintas localizaciones ⁸⁹

Localización	Casos publicados (n)
Glándula salival	95
Pulmonar	23
Gástrica	20
Glándula mamaria	6
Timo	6
Órbita	6

Mucosa oral/úvula, nasofaringe	5
Bazo	4
Glándula lacrimal	4
Tiroides	3
Hígado	3
Piel	3
Riñón	3
Intestino delgado	2
Útero	1
Hueso	1
Ovario	1

CAPÍTULO VIII. TRATAMIENTO

El tratamiento local es básicamente sintomático y apunta a prevenir las complicaciones.³⁸

Exige por lo tanto, la colaboración de distintas especialidades de la medicina. TABLA 13.1

▪ **Oftalmológico**

Debido a la xeroftalmía, se indican sustitutos lagrimales, agentes mucolíticos, uso de lentes de contacto protector y en casos más avanzados se debe realizar la oclusión del lagrimal.

▪ **Médico**

Consiste en la ingesta de corticoesteroides e inmunosupresores,⁶⁴ éstos están indicados cuando hay severas implicaciones extraglandulares, en particular, a nivel renal o pulmonar.

Aunque no se ha demostrado el beneficio clínico, la hidroxicloroquina ha sido reportada como un auxiliar en las condiciones clínicas, probablemente relacionadas a reducir la hiperreactividad inmunológica en pacientes con SS.³⁸

Se ha encontrado que, la hidroxicloroquina (Plaquenil) Fig.35, a dosis terapéuticas puede mediar la inhibición de la actividad glandular de la colinesterasa, ya que se sugiere que los altos niveles de colinesterasa presente en las glándulas salivales de pacientes con SS primario, puede contribuir a la hipofunción glandular.⁵⁵



Fig.35 ⁷⁹ Plaquenil

El tratamiento anti-CD20 con rituximab mostró beneficios en pacientes con SS primario, así como para su complicación maligna; el linfoma, ³⁸ aunque los efectos adversos producidos necesitan mayores estudios. ^{56,87}

Diversos estudios han mostrado, que el uso a corto plazo de los bloqueadores del Factor de necrosis tumoral; infliximab, resulta inefectivo aunque un estudio piloto reveló resultados prometedores. ³⁸

Por otro lado, ya que los niveles de BAFF/BLys se encuentran elevados, el tratamiento con anticuerpos antiBAFF, es una estrategia terapéutica potencial en el SS primario que necesita ser evaluado. ³⁸

▪ **Odontológico**

El tratamiento de la xerostomía se planifica creando estrategias que ayuden a mantener la boca húmeda, para ello es importante

poder evaluar la cantidad de parénquima glandular funcionando para proceder a las diversas alternativas terapéuticas. Estas son:

- Estímulos masticatorios, mediante la masticación de gomas o chicles con edulcorantes.
- Estímulos gustativos, mediante el uso de ácido cítrico.
- Estímulos por fármacos, los más utilizados son la pilocarpina, neostigmina, etc. Estos producen efectos colaterales a largo plazo. Otros autores recomiendan el uso de mucolíticos fluidificantes como la bromhexina. ⁶⁴

Por lo tanto, el tratamiento efectivo incluye el reforzamiento de la producción de saliva con medicamentos agonistas colinérgicos como la pilocarpina y la cevimelina, así como la prevención y el tratamiento de la caries dental y candidiasis oral. ⁵⁴

Por otro lado, el uso de sialogogos como la pilocarpina para estimular el flujo salival de las glándulas exócrinas representa un nuevo acercamiento, que ha cambiado dramáticamente la estrategia del manejo del SS.

El Salagen (Pilocarpina), en Estados Unidos, ha demostrado un beneficio significativo para la xerostomía y se encuentra relacionado, también, a la mejoría de los síntomas orales implicados, a dosis de 20 mg/día. Fig.36

Reportes sugieren que el uso de pilocarpina, no sólo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también previene las complicaciones. ⁶⁰



Fig.36 ⁽⁶⁶⁾ PILOCARPINA

Por otro lado, la cevimelina es un agente colinérgico con actividad agonista muscarínica que afecta prominentemente a los receptores M1 y M3 prevaletentes en SS. Por lo tanto, la cevimelina también mejora la sequedad bucal y el flujo salival.

En un estudio que se realizó con 61 pacientes, el medicamento fue bien tolerado, con los efectos adversos esperados, por el resultado de la acción agonista muscarínica.

En este mismo estudio, 14 pacientes, presentaron efectos adversos, entre ellas, la más frecuente de ellas, la náusea.

La terapia con la cevimelina, de 30 mg, 3 veces al día, parece ser bien tolerada y promueve el alivio de los síntomas por la xerostomía.

La dosis de 60 mg, 3 veces al día, se asoció al incremento de desórdenes gastrointestinales. ⁴²

Los sustitutos salivales son tratamientos paliativos y se utilizan cuando no se puede aumentar el flujo salival mediante estimulantes o como coadyuvantes de los sialogogos.

En la actualidad se cuenta con diferentes líneas farmacológicas y se clasifican según el componente principal en:

- ❖ soluciones a base de mucina
- ❖ con glucoproteínas
- ❖ soluciones acuosas
- ❖ soluciones de carboximetilcelulosa
- ❖ soluciones enzimáticas.

Así mismo, en la actualidad existe saliva artificial en gel, cuya ventaja es que la mucosa permanece por más tiempo humectada. ⁶⁴

En un ensayo preliminar de 4 semanas, el AZT (zidovudine), un agente retroviral, incrementó el flujo salival y mejoró los síntomas en pacientes con SS que no presentaron VIH. ⁴⁵

▪ **Tratamiento preventivo**

Debe estar enfocado al asesoramiento dietético y selección del tipo

de alimento a consumir, correcta hidratación, prevención de infecciones oportunistas.

También se debe incluir la instrucción cuidadosa en técnicas de higiene oral, aplicación de fluoruros tópicos y controles periódicos con el Odontólogo.

Estudios han reportado evidencia, de que los barnices fluorados pueden ser útiles para la prevención de caries subgingival.

Estudios Europeos sugieren que la combinación de los barnices con clorhexidina y el flúor pueden ser más efectivos en pacientes de alto riesgo.

64

Se ha comprobado, que la progresión de la disfunción glandular exócrina, en pacientes con SS, es de una período de 5 a 10 años. Esto sugiere que la función exócrina, mientras permanece comprometida, es relativamente estable. Esto puede tener implicaciones importantes para las intervenciones terapéuticas. ⁸⁸

OFTALMOLÓGICO	MÉDICO	ODONTOLÓGICO	TRATAMIENTO PREVENTIVO
SUSTITUTOS LAGRIMALES	INGESTA DE CORTICOSTEROIDES E INMUNOSUPRESORES (P.EJ. CICLOFOSFAMIDA)	ESTÍMULOS MASTICATORIOS COMO GOMAS O CHICLES CON EDULCORANTES	ASESORAMIENTOS DIETÉTICOS
AGENTES MUCOLÍTICOS	HIDROXICLOROQUINA (PLAQUENIL) 200 mg/DÍA	ESTÍMULOS GUSTATIVOS (ÁCIDO CÍTRICO)	CORRECTA HIDRATACIÓN
LENTE DE CONTACTO PROTECTOR	TRATAMIENTO ANTI-CD20 CON RITUXIMAB	ESTÍMULOS POR FÁRAMACOS (NEOSTIGMINA)	PREVENCIÓN DE INFECCIONES OPORTUNISTAS
OCLUSIÓN DEL LAGRIMAL	BLOQUEADORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (INFLIXIMAB)	MUCOLÍTICOS FLUIDIFICANTES (BROMHEXINA)	INSTRUCCIÓN CUIDADOSA EN TÉCNICAS DE HIGIENE ORAL, APLICACIÓN DE FLUORUROS TÓPICOS Y CONTROLES PERIÓDICOS CON EL ODONTÓLOGO
ANTICUERPOS ANTIBAFF	USO DE SIALOGOGOS: PILOCARPINA (SALAGEN) Y CEVIMALINA, 30 mg 3 VECES AL DÍA	COMBINACIÓN DE BARNICES CON CLORHEXIDINA Y FLÚOR	

TABLA 13.1

CONCLUSIONES

En estos últimos años, el avance en cuanto al estudio del SS, ha sido de gran importancia.

Se han diferenciado, el SS primario del secundario, implicando cada uno de ellos diferentes pronósticos y tratamientos.

Aunque la etiología permanece desconocida, las causas parecen ser multifactoriales, en donde intervienen factores hormonales, genéticos, virales e inmunológicos.

El hallazgo más importante en la actualidad, es que existe evidencia, de que el SS puede ser desencadenado por virus, en una población genéticamente predispuesta.

Este avance en los últimos años, ha hecho posible el entendimiento y conocimiento del SS, así como de los mecanismos que producen la enfermedad, lo que permitirá disponer en el futuro de nuevos tratamientos y posibles terapias antivirales.

Por lo tanto, el Cirujano Dentista deberá realizar el procedimiento apropiado para cada paciente en particular, requiriendo de un cuidadoso historial clínico, mediante un interrogatorio exhaustivo, así como también de la exploración bucal y la detección de las opciones terapéuticas disponibles para cada paciente.

El tratamiento en pacientes que padecen de esta enfermedad, hasta ahora, consiste solamente en aliviar la sintomatología que se presenta, mejorando de esta forma las condiciones de vida del paciente, ya que hasta la fecha no se ha encontrado ningún tratamiento de tipo curativo, siendo esta una enfermedad de avance progresivo.

A pesar de que no existe una forma suficiente y específica para reemplazar la función salival, hay disponibles sustitutos de la saliva que a veces pueden mejorar o disminuir los síntomas y signos de la sequedad.

Una modificación de la dieta es importante y debe ser una parte integral del tratamiento del paciente con sequedad oral.

Para poder preservar y mantener la función oral (caries, enfermedad periodontal, secreción salival), es necesario que el paciente acuda con el odontólogo para una continua vigilancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bagán J. V, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre J. M, Peñarrocha M. *Medicina Oral*.2ª. Ed. Madrid: Ed. Masson, 1995.Pp. 305-310
2. www.sdpt.net/saludpublica/Sjogren.pdf
3. Braile L, Xibillé D. *Síndrome de Sjögren..* Rev. Mex Reumat 2003,118(2):137-146
4. Tortora J. *Principios de Anatomía y Fisiología*.5ª. ed. México: Ed. Harla, 1981 Pp.470-471, 765-767
5. Guyton A. *Tratado de Fisiología Médica*.10ª. ed. Ed. McGraw Hill Interamericana, 2001.Pp.891-893
6. Robbins. *Patología Estructural y Funcional*.5ª. ed. España: Ed McGraw Hill Interamericana, 1997. Pp.830
7. www.starmedia.saludalia.com/starmedia/temasdesalud/doc/oftalmología/6.doc/docaparatolagrima1.htm
8. Karp G. *Biología Celular*.2ª. ed. McGraw Hill. México 1987. Pp.204
9. Roitt. *Inmunología Fundamentos*.10ª. ed. Argentina: Ed. Médica Panamericana. Pp. 36-38,63-64, 222, 278-279,246-247
10. [www.escuelamed.puc.cl/publ/ApuntesdeReumatología/Síndrome Sjogren.html](http://www.escuelamed.puc.cl/publ/ApuntesdeReumatología/SíndromeSjogren.html)
11. Mascaró J. *Diccionario Médico*. 4ª. ed. Madrid: Ed. Masson, 2000.
12. www.niams.nih.gov/topics/sjogrens/htm
13. www.stayinginshape.com/4troverfoundation/libv_español/i76sg.Shtml
14. www.alcon.com/ar/aj/new/N0092.jhtml

15. www.artritiscentral.com/html/spfagsjo.htm
16. www.medicosecuador.com/español/articulos/92.htm
17. www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/05.pdf
18. Gardner. *Anatomía.5ª*. ed. México: Ed. Interamericana McGraw Hill, 1986. Pp.778-779
19. Días M. *Tratado de Medicina Interna*. Tomo II: Madrid: Ed. Médica Panamericana, 1994. Pp.2825-2827
20. Benett C. *Tratado de Medicina Interna*. Vol. II.20ª. ed. México: Ed. McGraw Hill Interamericana, 1997. Pp.1719-1720
21. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Vol. II.13ª.ed. Madrid: Ed. Interamericana McGraw Hill, 1994. Pp.1913-1915
22. www.ofthalmored.com/publico/OJOSECO.htm
23. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/espimagepages/17130.htm
24. www.sjogrensyndrom.se/torkarnews/tvaavhandlingar.htm
25. www.avera.org/adam/esp.ency/article.htm
26. www.mercksource.com/pp/us/cns
27. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003501.htm
28. www.oftalnet.nu/Anat4.htm
29. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp.imagespages/8932.htm
30. www.ucm.es/info/parasito/fytl_tema11.htm
31. www.soko.com.ar/Biología/Sida/img-linf_B.htm
32. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/espimagepages/9069.htm

33. www.bionova.es/
34. www.soko.com.ar/Biologia/siaa/img-linf_t.htm
35. www.dental.mu.edu/oralpath/lesions/xerostomia/xerostomia.htm
36. www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/linfot/lyt2.htm
37. www.revista-anaporc.com/curso/cuarto1.htm
38. Hansen A, Lipsky P, Dörner T. *Immunopathogenesis of primary Sjögren's Syndrome: implications for disease management and therapy.* Curr Opin Rheumatol 2005, 17: 558-565
39. Anaya J, Rivera D, Palacio L, Arcos M, Correa P. *DGS439 Microsatellite Identifies a New Susceptibility Region for Primary Sjögren's Syndrome.* J. Rheumatol 2003; 30:2152-2156
40. Ioannidis J, Vassiliou V, Moutsopolus H. *Long-Term Risk of Mortality and Lymphoproliferative Disease and Predictive Classification of Primary Sjögren's Syndrome.* Arthritis & Rheumatism 2002; 46:741-747
41. Hayashi Y, Arakaki R, Naozumi I. *Apoptosis and estrogen deficiency in primary Sjögren syndrome.* Curr Opin Rheumatol 2004; 16:522-526
42. Fife R, Chase W, Dore R, Wiesenhutter W, Lockhart P, Tindall E, Suen J. *Cevimeline for the Treatment of Xerostomia in Patients With Sjögren Syndrome.* Arch Intern Med 2002; 162:1293-1300
43. Nagata Y, Inoue H, Yamada K, Higashiyama H, Mishima K, Kizu Y, Takaeda I, Mizuno F, Hayashi Y, Saito I. *Activation of Epstein-Barr virus by saliva from Sjogren's syndrome patients.* Immunology 2004; 3:223-229
44. Taiym S, Haghighat N, Al-Hashimi I. *A comparison of the hormone*

levels in patients with Sjogren's syndrome and healthy controls. OralSurgOralMedOralPath.2004; 97:579-583

45. Robert I, Stern M, Michelson P. *Update in Sjögren syndrome. Rheumatol 2000; 12:391-398*

46. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, Kimberly R. *The level of BLys (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2003; 62:168-171*

47. Orozco E, Jurado F. *Utilidad de los anticuerpos anti-Ro/SSA en dermatología. Rev Cent Dermatol Pascua 2000; 9:81-84*

48. Nishinomiya. *Cytokine induced injury of the lacrimal and salivary gland. J. Immunother.2002; 25: 42-51*

49. Gal I, Kovacs J, Zeher M. *Case Series: Coexistence of Sjögren's Syndrome and Sarcoidosis. J Rheumatol 2000; 27:2507-2510*

50. Al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera H. *Patients with Sjögren's Syndrome appear twice as likely to have adult periodontitis. Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod1997; 83:453-457*

51. Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ, Schiodt M. *Dental caries and dental health behavior of patients with primary Sjogren syndrome. Acta Odontol Scand.2001; 59:116-20*

52. Boutsis EA, Paikos S, Dafni UG, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. *Dental and periodontal status of Sjogren's syndrome.2000; 27:231-235*

53. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. *Prevalence, density, and manifestations of oral Candida albicans in patients with*

- Sjogren's syndrome*. J.Otolaryngol.1997; 26:300-305
54. Al-Hashimi I. *The management of Sjögren's syndrome in dental practice*. J Am Dent Assoc.2001; 132:1409-1417
55. Dawson LJ, Caulfield VL, Stanbury JB, Field AE, Christmas SE, Smith PM. *Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögrens syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase*. Rheumatology (Oxford).2005; 44: 449-455
56. Pijpe J, Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenber CG, Bootsma H. *Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study*. Arthritis Reum.2005; 52:2740-2750
57. Díaz C, Geli C, Corominas H, Malat N, Díaz C, Llobet J, Rodríguez A, Laiz A, Moreno M, Vázquez G. *Are there clinical or Serological Differences Between Male and Female Patients with Primary Sjögren's Syndrome?* J Rheumatol.2004; 31:1352-1354
58. Padalko E, Bossuyt X. *Anti-dsDNA antibodies associated with acute EBV infection in Sjögren's syndrome*. Ann Rheum Dis 2001; 60:992
59. Schiodt M, Cristensen LB, Peterson PE, Thorn JJ. *Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome*. Oral Dis.2001; 7:106-108
60. Vivino FB. *The treatment of Sjögren's syndrome patients with pilocarpine-tablets*. Scand J Rheumatol Suppl.2001; 115:1-9
61. Neville B, Damm D, White D, Waldron C. *Color Atlas of Clinical Oral Pathology*. Hong Kong.1991.Pp.111, 303

62. Koolman J, Röhn K. *Bioquímica*. Texto y Atlas.3a. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. P.p. 396
63. Jiménez F, Masago S, Hashimi I, Roch N, Fernandes G, Yeh C, Talal N, Dang G. *Activated caspase 3 and cleaved poly (ADP-ribose) polymerase in salivary epithelium suggest a pathogenic mechanism for Sjögren's syndrome*. *Rheumatology* .2002; 41:338-342
64. www.casapia.com/paginas/paginasdemenu/.../folleto/sjogren.pdf
65. www.iqb.es/Monografia/Sindromes/S012_01.htm#patogenesis
66. www.uicgroup.com.tw/medical/product/p09.htm
67. Kobayashi M, Kawano S, Hatachi S, Kurimoto C, Okazaki T, Yoshiko Iwai, Hongo T, Tanaka Y, Minato N, Komori T, Maeda S, Kumagai S. *Enhanced expression of Programmed Glands Death-1 (PD_1)/PD_L1 in Salivary Glands of Patients with Sjögren Syndrome*. *J Rheumatol*. 2005; 32: 2156-2162
68. [www.depa.pquim.unam.mx/inmuno/index.php/Citocinas#
Interleucina-1](http://www.depa.pquim.unam.mx/inmuno/index.php/Citocinas#Interleucina-1)
69. Toussirot É, Le Huédé G, Mougin C, Balblanc J, Bettinger D, Wendling D. *Presence of Hepatitis C Virus in the Salivary Glands of Patients with Sjögren's Syndrome and Hepatitis C Virus Infection*. *J Rheumatol*. 2002; 29: 2382-2385
70. Loustaud V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Soria P, Rogez S, Babany G, Delaire L, Denis F, Vidal E. *Prevalence and Characteristics of Sjögren's Syndrome or Sicca Syndrome in Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Prospective Study*. *J Rheumatol*. 2001; 28: 2245-2251
71. James J, Harley J, Scofield H. *Role of viruses in systemic lupus*

erythematosus and Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 370-376

72. Skopouli F, Dafni U, Ioannidis J, Moutsopoulos H. *Clinical Evolution and Morbidity and Mortality of Primary Sjögren's Syndrome*. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 296-304

73. Theander E, Manthrope R, Jacobson L. *Mortality and Causes of Death in Primary Sjögren's Syndrome*. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1262-1269

74. www.dietamed.org/medicina_sciencia/malattie_infettive_epidemiologia/mononucleosi_virus_epstein_barr.html

75. www.rkm.com.au/imagelibrary

76. www.telemedicine.org/common/common.htm

77. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/1518.htm

78. www.elabuelo.com.ar/odontogeriatría/art_prof_008.htm

79. www.drugdigest.com/DD/DVH/DisplayImage

80. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/2535.htm

81. www.sdpt.net/salivatest.htm

82. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/9862.htm

83. www.odontologia-online.com/casos/part/AD/AD01/AD0101/ad0101.html

84. www.fotogeriatría.net/boca.htm

85. Anaya J, Correa P, Herrera M, Eskdale J, Gallagher G. *Interleukin*

10 (IL-10) Influences Autoimmune Response in Primary Sjögren's Syndrome and is linked to IL-10 Gene Polymorphism. *J Rheumatol* 2002; 29:1874-1876

86. Rosas J, Casals, Ena J, García M, Verdu J, Cervera J, Font J, Caballero O, Ingelmo M, Pascual E. *Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological, and histological features.* *Rheumatology* 2002; 41:670-675

87. Arne H, Meter L, Thomas D. *New concepts in the pathogenesis of Sjögren syndrome: many questions, fewer answers.* *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:563-570

88. Gannot G, Lancaster H, Fox Ph. *Clinical Course of Primary Sjögren's Syndrome: Salivary, Oral and Serological Aspects.* *J Rheumatol* 2000; 27:1905-1909

89. Casals M, García M, Cervera R, Font J, Ingelmo M. *Significado clínico de las alteraciones analíticas en el síndrome de Sjögren.* *Rev Esp Reumatol* 2002; 29:342-355

90. Goicovich E, Molina C, Pérez P, Aguilera S, Fernández J, Olea N, Alliende C, Leyton C, Romo R, Leyton L, González M. *Enhanced Degradation of Proteins of the Basal Lamina and Stroma by Matrix Metalloproteinases From the Salivary Glands of Sjögren's Syndrome Patients.* *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 2573-2584