



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANEJO PERIODONTAL DEL PACIENTE CON
SÍNDROME DE SJÖGREN.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

MARÍA GUADALUPE MANCILLA MEJÍA

TUTORA: Mtra. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



A dios por darme la oportunidad de vivir plenamente, llenarme de bendiciones en todos los aspectos de mi vida, por cuidar de mi familia y permitirme terminar satisfactoriamente mis estudios.

A mi madre Martha Elva Mejía Gómez, la cual a criado a seis estupendos hijos, enseñándolos a salir adelante, trabajar y nunca darse por vencidos.

A mi esposo Javier Bretón Palomo, a quien admiro, amo y respeto. Porque es la persona que siempre está aquí, apoyándome siendo mi mejor amigo, mi cómplice y mi todo.

A mi hijo Livier Bretón Mancilla, que ha creado en mí una capacidad de amor no conocida, que me ha regalado todas las sonrisas, que han eclipsado mis peores momentos y que seguramente los frutos de todo este esfuerzo serán para él y para los que vengan.

A mis hermanos Moisés Israel, Martha Lidia, Elva Soledad, José Ángel y Francisco Javier; que siempre ha estado con mígo y sé que siempre cuento con ellos para todo. Los quiero

A mis sobrinas Sofía, Nicol y Jennifer, a mi sobrino Javier, por que han venido a dar alegría a nuestra pequeña familia numéricamente hablando, que cada día es más grande en amor y unión.



Un agradecimiento especial a la Mtra. Amalía Cruz Chávez, por su tiempo, apoyo, paciencia y conocimientos compartidos, en la realización de este trabajo el cual representa la conclusión de una etapa importante de mi vida.

A todos los profesores del seminario por compartir conmigo sus conocimientos.

En toda la experiencia universitaria y a la conclusión de este trabajo, ha habido personas que merecen ser agradecidas por que sin su valiosa aportación no hubiera sido posible este trabajo y también hay quienes las merecen por haber plasmado su huella en mi camino.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de realizar mis estudios primero en CCH-N, después en la Facultad de Odontología la cual ha sido el parteaguas entre una etapa muy enriquecedora y el camino que el tiempo obliga ya que por mi raza hablara el espíritu.

Considero más saliente al que conquista sus deseos que al que conquista a sus enemigos, ya que la victoria más dura es la victoria sobre uno mismo. @R5T0TLES



INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. PROPÓSITO.....	8
3. OBJETIVOS.....	8
4. SÍNDROME DE SJÖGREN.....	9
4.1 Antecedentes históricos.....	9
4.2 Definición.....	10
4.3 Clasificación.....	11
4.4 Epidemiología.....	12
4.5 Glándulas Salivales y Saliva.....	14
4.6 Glándulas Lagrimales.....	21
4.7 Etiopatogenia.....	24
4.8 Manifestaciones clínicas.....	27
4.8.1 Afección oral.....	27
4.8.2 Afección ocular.....	30
4.8.3 Afección de otras mucosas.....	31
4.8.4 Afección general.....	32
4.8.5 Afección cutánea.....	33
4.8.6 Aparato locomotor.....	34
4.8.7 Aparato respiratorio.....	35
4.8.8 Afección cardiovascular.....	37



4.8.9	Afección digestiva.....	38
4.8.10	Afección pancreática.....	37
4.8.11	Afección en hígado y vías biliares.....	40
4.8.12	Afección Renal.....	41
4.8.13	Afección del sistema nervioso.....	42
4.8.14	Otras manifestaciones clínicas.....	43
4.9	Síndrome de Sjögren en el hombre.....	43
4.10	Síndrome de Sjögren en la edad pediátrica.....	44
4.11	Síndrome de Sjögren en la edad geriátrica.....	45
4.12	Diagnóstico.....	46
4.12.1	Diagnósticos diferenciales.....	46
4.12.2	Estudios de laboratorio.....	47
4.12.3	Estudio imagenológico.....	50
4.12.4	Otros estudios.....	51
4.12.5	Procedimientos.....	52
4.12.6	Histopatología del síndrome de Sjögren.....	52
4.12.7	Criterios de clasificación.....	53
4.13	Pronóstico del síndrome de Sjögren.....	55
4.13.1	Procesos linfoproliferativos en el síndrome de Sjögren	
4.14	Tratamiento del síndrome de Sjögren.....	57
4.14.1	Tratamiento de la enfermedad en la cavidad oral.....	57
4.14.2	Tratamiento de la enfermedad ocular.....	58
4.14.3	Tratamiento de la enfermedad en otras mucosas.....	59
4.14.4	Tratamiento de la enfermedad extraglandular.....	60



5. SÍNDROME DE SJÖGREN Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	61
6. MANEJO PERIODONTAL DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN.....	66
7. CONCLUSIONES.....	79
8. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	80



1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad sistémica autoinmune en la cual hay una intensa infiltración de células linfoplasmocitarias mediado por linfocitos T en las glándulas salivales y lagrimales.

Este síndrome afecta de 0,6-3,3% de la población general y mas del 80% son mujeres.

Las manifestaciones mas importantes de este síndrome son la queratoconjuntivitis seca, xerostomía y un amplio espectro de signos y síntomas traduciéndola en una enfermedad muy heterogénea. Este síndrome se clasifica en SS primario el cual ocurre en ausencia de algún desorden reumático, siendo este el mas común y SS secundario el cual se asocia a otra enfermedad reumática subyacente y que por su afección extraglandular tiene un peor pronóstico.

La presencia de xerostomía es muy importante para el cirujano dentista ya que en pacientes con el síndrome de Sjögren, aumenta el riesgo de presentar problemas bucales, como: caries dental, enfermedad periodontal, halitosis e infecciones por cándida sobre todo en lengua y paladar.

En este trabajo haremos una revisión bibliográfica sobre el síndrome de Sjögren y la relación de éste con la enfermedad Periodontal. Con la finalidad de saber cómo podemos manejar periodontalmente estos pacientes y así brindarles una mejor atención.



2. PROPÓSITO

Este trabajo tiene como propósito que el cirujano dentista de práctica general conozca la importancia de síndrome de Sjögren y de una de sus manifestaciones bucales mas importantes que es la presencia de xerostomía y su repercusión en la cavidad bucal.

3. OBJETIVO

Saber si hay relación entre el síndrome de Sjögren y la enfermedad periodontal.

Conocer el manejo periodontal de los pacientes con síndrome de Sjögren, para poder brindar un tratamiento adecuado.

4. SÍNDROME DE SJÖGREN.

4.1 Antecedentes Históricos

Gougerot, Betsch y Albright, entre 1928 y 1933 realizaron una serie de publicaciones sobre queratitis, Isakowitz, en 1928, describió la asociación de la artritis y queratitis filiforme. Scheerer en 1928, en un artículo sin título describió el caso de un paciente con xerostomía y xeroftalmía. Chamberlin en 1930, en la revista JAMA, describió la xerostomía. Wissman intentó describir en 1932 la etiología de la xerostomía. Un año después Critchley y Meadows publicaron otro informe sobre xerostomía y xeroftalmía.¹

Gracias a las descripciones anteriores de pacientes con sequedad de mucosa realizadas el siglo pasado, un oftalmólogo sueco, Henrik Sjögren (Figura 1), en 1933 publicó una monografía en la que describía los aspectos clínicos e histológicos de 19 pacientes mujeres, la mayoría posmenopáusicas, con “queratoconjuntivitis seca”. Trece de ellas presentaban artritis reumatoide. Sjögren logró introducir el concepto de queratoconjuntivitis seca, el cual se sigue utilizando en la actualidad.¹

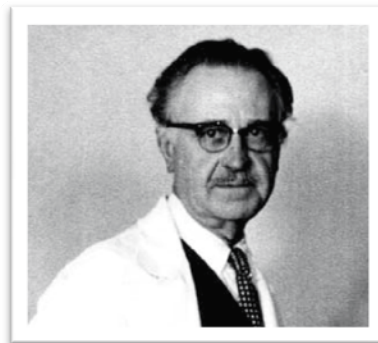


Figura 1. Henrik Sjögren.²



Henrik Sjögren, estudió desde el punto de vista patológico estos conceptos y planteó otra propuesta fundamental: considerar la enfermedad de estos pacientes como un trastorno generalizado. Dos años después en dos artículos, amplió de forma más clara y desde el punto de vista microscópico sus observaciones de la queratoconjuntivitis seca y la xeroftalmia, y en otra publicación este mismo año amplió el concepto de enfermedad sistémica.¹

Debido a los cambios histológicos que observó en la cornea y en la conjuntiva propuso el término de crio-sialoadenopatía-atrónica que no tuvo mayor aceptación. También acuñó el término “síndrome seco” para referirse a la xerostomía y a la xeroftalmia no asociadas a enfermedades del tejido conjuntivo. Publicó doce artículos sobre la asociación de la xerostomía, xeroftalmia (queratoconjuntivitis seca) y artritis de 1936 a 1952 difundiendo a nivel mundial.¹

Sjögren integró dichas manifestaciones en un trastorno auto inmune generalizado que presentaba además otros signos de afección sistémica, como artritis o anemia¹

En 1952 dos médicos ingleses Morgan y Raven publicaron por primera vez; un artículo con el título “Síndrome de Sjögren, una enfermedad general” (sistémica).¹

4.2 Definición

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica auto inmune crónica que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de sequedad ocular (xeroftalmía) y la sequedad en boca (xerostomía), debido a la infiltración de células linfoplasmocitarias en las glándulas lagrimales y



salivales. Estos infiltrados originan una destrucción progresiva de las glándulas exòcrinas y ampliación de la glándula parótida ocasionando disminución de las secreciones glandulares y la aparición de sintomatología relacionada con la sequedad de las mucosas infiltradas. La hiperactividad de los linfocitos B periféricos es el principal dato inmunológico presente en el SS.^{1,3}

Las características extra glandulares son numerosas y pueden desarrollar, por ejemplo: artralgia, artritis, mialgia, enfermedad pulmonar, enfermedad gastrointestinal, leucopenia, anemia, linfadenopatía, neuropatía, vasculitis, acidosis tubular renal, y el linfoma.³

Es importante, mencionar que, las características clínicas básicas del síndrome de Sjögren pueden encontrarse en infecciones virales como la hepatitis C, el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), y el virus linfotrópico de la T-célula humana (HTLV). El tratamiento para el síndrome de Sjögren se basa en gran parte por la sintomatología, pero los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente por el desarrollo potencial del linfoma.³

4.3 Clasificación

El síndrome de Sjögren primario:

Ocurre en la ausencia de algún desorden reumático. Los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) padecen de forma más aguda la afectación ocular y oral y pueden presentar autoanticuerpos sin desarrollar ninguna otra enfermedad. Los síntomas de compromiso de otras mucosas son más importantes en el SSp, y afecta principalmente a la mujer, entre la cuarta y quinta década de vida.¹



El síndrome de Sjögren secundario:

Se asocia a otra enfermedad reumática subyacente, tal como artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), o escleroderma. Debido a la coincidencia del síndrome de Sjögren con muchas otras enfermedades reumáticas, es a veces difícil determinar si una manifestación clínica es solamente una consecuencia del síndrome de Sjögren o se debe a uno de sus desórdenes traslapados.¹

4.4 Epidemiología

El síndrome de Sjögren (SS) es una exocrinopatía autoinmune crónica y lentamente progresiva.¹

El SS es probablemente la enfermedad auto inmune más frecuente en nuestro medio aunque la habitual pobreza en sus manifestaciones clínicas, especialmente en estadios evolutivos tempranos, conlleva a que con frecuencia no se diagnostique correctamente. Afecta predominantemente al sexo femenino, con una relación respecto al sexo masculino de 9-10:1. Los estudios realizados en varones no han mostrado diferencias significativas en las manifestaciones clínicas respecto a las que presentan las mujeres, aunque si se observa una tendencia a la negatividad de los marcadores inmunológicos. En la mayoría de los casos, el SS aparece entre los 40 y los 60 años, aunque también se han descrito casos en edades más tempranas de la vida y casos en edad geriátrica. En las familias con SS se diagnostican con mayor frecuencia que en la población general otros casos de SS y otras enfermedades autoinmunes. Existe predisposición familiar ligada al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El SS afecta a todas las razas y su distribución



geográfica es universal. Su prevalencia es mayor en países cálidos, por que las temperaturas elevadas intensifican los síntomas de sequedad y facilitan el diagnóstico.^{1,3}

Los estudios realizados en otras enfermedades auto inmunes sistémicas muestra una prevalencia del SS en el 7% de pacientes con artritis reumatoide (AR) descrito por Uhlig T, Kvien TK. El 20-30% de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) descrito por Andonopoulos AP, Drosos y lupus eritematoso sistémico (LES) descrito por Coll J, Rives A, Gilboe IM, Kvien.^{4,5,6,7}

Se ha detallado el síndrome seco en el 42% de 55 pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) descrito por Setty YN, Pittman CB.⁸

La prevalencia del SSp varia del 0.02 al 13.3% de acuerdo a los estudios publicados por (Figura 2):

Autor (fuente de información)	País	Año	Prevalencia	Incidencia anual
Whaley et al. ⁽⁹⁾	Inglaterra	1972	3.30%	-
Drosos et al. ⁽¹⁰⁾	Grecia	1988	4.80%	-
Jacobsson et al. ⁽¹¹⁾	Suecia	1989	2.70%	-
Zhang et al. ⁽¹²⁾	China	1995	0.77%	-
Miyasaka et al. ⁽¹³⁾	Japón	1995	0.02%	-
Dafni et al. ⁽¹⁴⁾	Grecia	1997	0.60%	-
Thomas et al. ⁽¹⁵⁾	Inglaterra	1998	3.30%	-
Tomsic y Rozman ⁽¹⁶⁾	Eslovenia	1999	0.60%	-
Pillemer y col. ⁽¹⁷⁾	EUA	2001	-	3.9/100,000
Plesivcnik y col. ⁽¹⁸⁾	Eslovenia	2004	-	3.9/100,000
Sánchez-Guerrero y col. ⁽¹⁹⁾	México	2005	13.30%	
Alamanos y col. ⁽²⁰⁾	Grecia	2006	0.09%	5.3/100,000

Figura 2. Tabla de prevalencia e incidencia del SS.



La prevalencia del SSp varía del 0.77 al 3.3%. Se han encontrado prevalencias similares en otros estudios epidemiológicos poblacionales, (0.02 al 2.70%).^{11,12,13}

Sin embargo se han publicado Prevalencias superiores (3.3-4.8%) en población geriátrica hospitalizada.^{9,10}

Recientemente en 2005, Sánchez-Guerrero y col., encontraron una prevalencia del 13.3 en los 300 pacientes ambulatorios pertenecientes a los servicios de medicina interna y reumatología en un hospital mexicano de tercer nivel.¹⁹

La incidencia del SSp en la población general se ha analizado en 3 estudios, y a diferencia de la variabilidad encontrada en los estudios de prevalencia del SSp, los estudios de incidencia han encontrado resultados muy similares. Pillemer (en una población estadounidense) y Plesivcnik (en población eslovena) encontraron una incidencia de 3,9 por cada 100,000 habitantes, mientras que Alamanos y col. encontraron una incidencia de 5,3 por 100,000 habitantes en población griega.^{17,19,20}

4.5 Glándulas Salivales y Saliva

Las glándulas salivales son glándulas exócrinas que producen la saliva, derivan de la invaginación del epitelio bucal. El tejido mesenquimatoso de la vecindad divide la glándula en lóbulos y produce una cápsula protectora.¹

La constitución básica es el acino. Los acinos se agrupan para formar lobulillos, y la unión de estos constituye la glándula. De igual forma, el sistema de conductos se forma por la división sucesiva de los conductos

mayores en otros progresivamente de menor calibre. En los conductos se encuentran células secretoras, epiteliales, y células mioepiteliales que, por su capacidad de contracción, facilitan la secreción.¹

De acuerdo con el tipo de secreción se clasifican en:

- Glándulas mucosas: las cuales producen una solución viscosa que contiene mucina (glucoproteínas).¹
- Glándulas serosas: que producen una secreción acuosa que contiene proteínas, y glándulas mixtas.¹

De acuerdo con el tamaño se clasifican en:

- Glándulas salivales mayores: son tres pares de glándulas que se encargan de producir la mayor parte (90%) de la saliva secretada, (parótida, submaxilares y sublinguales).¹

-Glándula parótida: Se encuentra situada detrás de la rama mandíbular. Es la glándula salival más voluminosa con un peso aproximado de 25 a 30 gramos. Tiene forma de prisma triangular y produce saliva fundamentalmente serosa. El conducto excretor principal o conducto de Stenon termina en el vestíbulo de la boca por un estrecho orificio situado por delante del cuello del segundo molar superior (Figura 3).¹

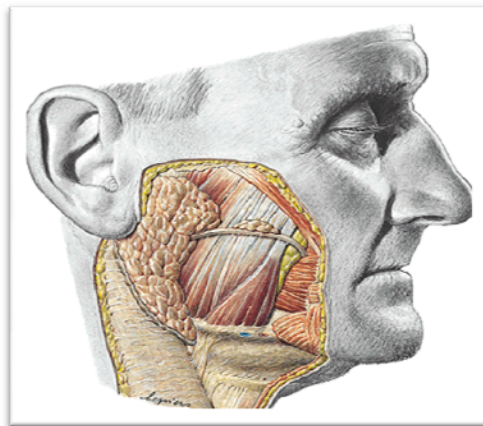


Figura 3. Glándula parótida.²¹

-Glándula submaxilar: Ocupa la región suprahiodea, y está situada junto a la cara de la mandíbula. Pesa entre 7 y 8 gramos y alcanza el tamaño de una almendra. Es una glándula salival mixta, con ácinos serosos, mucinosos y mixtos. El conducto excretor o el conducto de Warthon termina en el vértice de un pequeño tubérculo, a los lados del frenillo de la lengua (Figura 4).¹

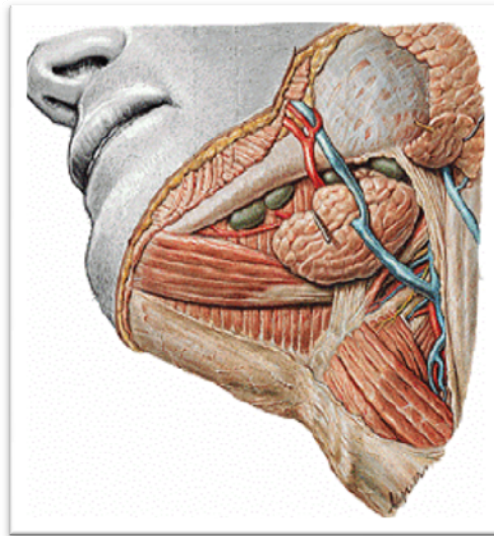


Figura 4. Glándula submaxilar.²¹

-Glándula sublingual: Es la glándula situada en el piso de boca, inmediatamente por dentro del cuerpo de la mandíbula, a cada lado de la sínfisis mentoniana y del frenillo de la lengua tiene forma de oliva aplanada, y pesa alrededor de 3 gramos, aunque es una glándula salival mixta, en ella predomina la secreción mucosa. No existe un único conductor extraglandular excretor, debido a que, en realidad la masa sublingual se compone de pequeñas masas glandulares múltiples. Una de ellas, la más voluminosa, denominada glándula sublingual principal, con un conductor principal de Bartolini, se abre en el piso de la boca. El resto de las glándulas, accesorias son simple granos glandulares situados alrededor de la glándula principal, y cada una de ellas posee un conducto

excretor que se abren al piso de la boca. Con frecuencia estos conductos desembocan en el conducto de warthon antes de su terminación (Figura 5).¹

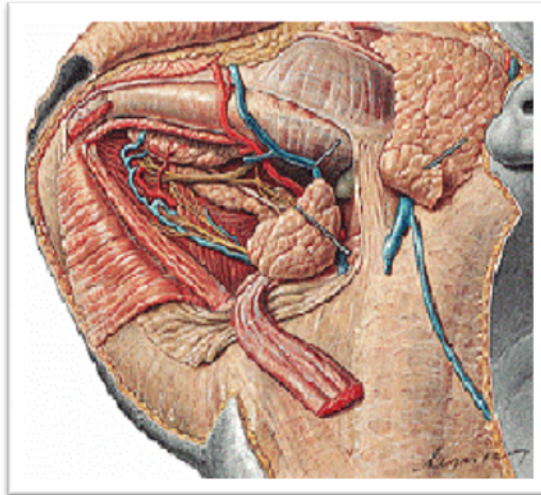


Figura 5. Glándula sublingual.²¹

- Glándulas salivales menores: se distribuyen ampliamente por toda la boca, por debajo de la mucosa, excepto en las encías y la región del paladar duro, precisando de conductos excretores cortos. Producen el 10% de la saliva, (bucales, labiales, bucales, glosopalatinas, palatinas y linguales).¹

Saliva

La importancia del estudio fisiológico de la saliva se ha reconocido recientemente. En los últimos 50 años la investigación salival se ha acelerado, las propiedades fisicoquímicas de la saliva que comprenden papeles multifuncionales como, la lubricación, digestión de la comida y de mantenimiento de la salud oral y general.²²



El interés en saliva aumentó aún más al encontrar que la saliva contiene centenares de componentes que pueden servir para detectar enfermedades sistémicas, saber de la exposición a diversas sustancias nocivas, así como proporcionar biomarcadores de la salud y situación de la enfermedad.²²

Hoy en día, el campo de la investigación de la saliva está avanzando rápidamente debido al uso de los nuevos enfoques metabólicos, genómica, proteínicos y bioinformática.²²

Sin embargo, el uso de la saliva como material de investigación puede plantear problemas particulares debidos a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas complejas y su variabilidad e inestabilidad inherentes.²²

La saliva es un líquido incoloro, transparente, filante, algo viscoso y espumoso, insípido, inodoro y acuoso que es producida por las glándulas salivales mayores, y las glándulas salivales menores. La secreción de saliva va de 0.3 a 7ml por minuto y de 0,5-1,5 litros de saliva secretada por día.²²

Composición:

Se compone principalmente de agua (99,5%), sustancias orgánicas proteínas (0,3%) y sustancias inorgánicas (0,2%).²²

Componentes orgánicos

Las proteínas en la saliva (1-2 mg/ml) se constituyen principalmente de glicoproteínas, 3 enzimas (uno-amilasa, anhidrasa carbónica), inmunoglobulinas, y una amplia gama de péptidos con actividades antimicrobianas.²²



Componentes inorgánicos

La fracción inorgánica de la saliva contiene los electrólitos usuales (sodio, potasio, calcio, cloro, fosforo, flúor, tiocinato, bicarbonato) de los fluidos corporales pero en diversas concentraciones haciendo de ésta un líquido hipotónico.²²

La saliva entera se forma sobre todo de secreciones de la glándulas salivales, pero también la sangre, tejidos orales, microorganismos y remanente de la comida, puede ser contribuidores al líquido salival.²²

La cantidad y la composición de la saliva humana secretada depende de muchos factores, es decir el flujo, ritmo circadiano, tipo y tamaño de la glándula salival, duración y tipo del estímulo, de la dieta, uso de drogas, de la edad, del género, estímulos y estado fisiológico.²²

Para aumentar la salivación se requiere la presencia de comida o de sustancias irritantes en la boca y la vista o el olor de la comida, el pH de la saliva puede extenderse de 6.2 a 7.4.²²

Funciones de la saliva:

1. Digestiva: la amilasa salival inicia la digestión del almidón contenida en los alimentos, pero se inactiva rápidamente en el estómago por la acción del pH ácido y de las enzimas proteolíticas. Sin embargo, la inactivación puede retardarse en el caso de comidas copiosas y se ha relacionado la acidez producida por la fermentación bacteriana de la maltosa liberada de la acción de la amilasa salival como un factor importante para la formación de caries. No obstante, el papel del almidón como causa de la caries en el hombre parece ser limitado.¹
2. Lubricante: la acción lubricante de la saliva es de gran importancia para hablar, para la masticación, la deglución, el control / bienestar



oral y la propia salud bucal. Ello se debe a la presencia de agua y glicoproteínas en la saliva.¹

3. Antibacteriana: la saliva realiza esta función por diversos mecanismos:

- Inmunoglobulinas. Predomina la secreción de IgA que actúa sobre las bacterias evitando su adición a los tejidos de la mucosa oral. También puede producirse lisis bacteriana mediante la acción de IgG y la activación del complemento. Otro mecanismo es la interacción entre las adhesinas bacterianas y las glicoproteínas de la saliva, con lo que son más fácilmente reconocibles por el sistema inmunitario.¹
- Proteínas no específicas. Por la acción de la lisosima, lactoferrina y peroxidasa.¹
- Competición bacteriana. Simplemente, la gran cantidad de microorganismos presentes en la boca provoca una clara competencia para la supervivencia. Ciertas especies son capaces de adaptarse y aprovechar las glicoproteínas salivales como fuentes de energía. Otros mecanismos pueden ser importantes: producción de ciertas sustancias (bacteriocinas) inhibidoras, o la aparición de productos de degradación de algunas especies que son tóxicos para otra.¹

4. Tampón: aunque la saliva es un fluido alcalino, esta acción es importante para proteger los tejidos de la boca de la acidez, durante la digestión de los alimentos. El más importante es el carbonato, sobre todo en la saliva estimulada, pero también, aunque con menor efectividad, el fosfato; las proteínas pueden ser importantes en la saliva no estimulada.¹



5. Disolución y limpieza mecánica: la mayoría de las sustancias están en solución en la saliva, transportándose posteriormente bien al tubo digestivo, donde podrán sufrir transformación, o al exterior al escupir. La propia disolución inicial de las sustancias ingeridas serían el primer paso del sentido del gusto.¹

4.6 Glándulas lagrimales

Las glándulas lacrimales tienen como función producir las lágrimas y están alojadas en la fosa lagrimal, que está situada en la parte superior externa de cada órbita (Figura 6). Existen varias glándulas accesorias situadas en el párpado, conocidas como glándulas de Meibomio, cuya secreción también forma parte de la película lagrimal.²³

Las lágrimas están compuestas por agua, cloruro de sodio (sal común) y albúmina y su función es mantener limpia y húmeda la superficie del ojo, nutrir la córnea en su parte externa y actuar como lubricante para facilitar el movimiento de los párpados.²³

La glándula lagrimal se encuentra dividida por el tendón del músculo elevador del párpado superior en dos partes: una porción superior u orbitaria y una porción inferior o palpebral.²³

Las lágrimas van a desembocar por el conducto lagrimó-nasal a las fosas nasales, por debajo del cornete inferior, al meato nasal inferior; allí se evaporan debido al paso del aire por la nariz.²³

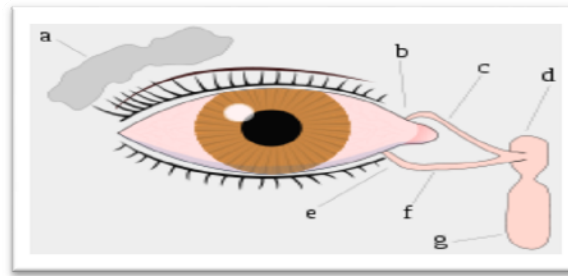


Figura 6. a= Glándula lagrimal, b = septum lagrimal superior, c = canalículo lagrimal superior, d = saco lagrimal, e= septum lagrimal inferior, f=canalículo lagrimal inferior, g=conducto naso lagrimal.²³

Las glándulas de Meibomio, en latin *glandulae tarsalis*, son glándulas sebáceas que se encuentran situadas en los párpados superior e inferior y producen una secreción compuesta por diferentes sustancias, entre las que abundan diversos lípidos como fosfolípidos , triglicéridos y esteroleos libres (Figura 7). Esta secreción forma parte de la película lagrimal y previene su evaporación.²³

Existen unas 50 glándulas de este tipo en el párpado superior y 25 en el inferior. Su nombre se debe al médico alemán Heinrich Meibom (1638-1700) que las describió por primera vez. La obstrucción en el conducto de salida de alguna de estas glándulas tiene como consecuencia la formación de un pequeño quiste en el párpado que se conoce como chalazión.²³

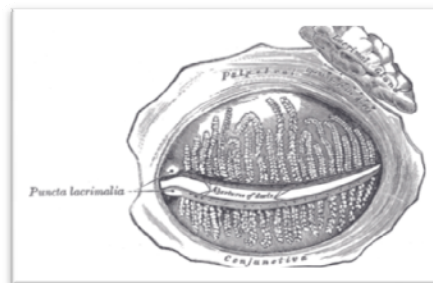


Figura 7. Disposición de las glándulas de Meibomio en los párpados superior e inferior.²³



Funciones:

La importancia de la lágrima radica en su función primordial que es mantener la transparencia e integridad corneal a través de las siguientes funciones:

1. Lubricante: la película lagrimal suaviza las irregularidades del epitelio corneal y facilita el desplazamiento de los párpados sobre el ojo durante el parpadeo.
2. Metabólica: aporta al epitelio corneal sus principales nutrientes. Hay que recordar que la cornea es una estructura densamente innervada, pero totalmente avascular. Es la única fuente de aporte de oxígeno, glucosa, enzimas y otros metabolitos muy necesarios para mantener su metabolismo y por lo tanto, su transparencia.
3. Óptica: esta función deriva del hecho de mantener la hidratación corneal. La exposición y desecación del epitelio crea en su superficies irregularidades que alteran este dioptrio, con lo que se altera la función visual.
4. Antimicrobiana: participa activamente en la defensa contra las infecciones, tanto por su acción mecánica de arrastre como por la presentación de las inmunoglobulinas específicas, enzimas bacteriostáticas e incluso células inmunitarias que pasan a la lágrima por trasudación.
5. Cicatrizante: al favorecer la migración celular tiene también un papel relevante en el proceso de cicatrización de las erupciones corneales.
6. Limpiadora: es una función mecánica de arrastre tanto de células desepitelizadas como de agentes microbianos o cuerpos extraños que pueden contactar y dañar al ojo.¹



4.4 Etiopatogenia del síndrome de Sjögren.

La etiopatogenia de la enfermedad es multifactorial. Actualmente, está bien aceptada la teoría que explica la infiltración por células linfoplasmocitarias en glándulas salivales y lagrimales. Estas destruyen de manera progresiva las glándulas exócrinas, hecho que se traduce en sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca) y sequedad bucal (xerostomía). Además hay infiltración de glándulas exocrinas por linfocitos T, junto con una hiper estimulación de linfocitos B.²⁴

Sin embargo, la heterogeneidad de la enfermedad no puede ser explicada por un solo mecanismo desencadenante.²⁴

Se han planteado diferentes teorías que justifican una alteración de la respuesta auto inmunitaria, entre éstas tenemos:

- a) Alteración del reconocimiento inmunitario, ya sea por la presencia de los factores intrínsecos (Autoantígenos) o extrínsecos (infecciones virales).
- b) Alteración de la respuesta inmunitaria adquirida por alteración del repertorio de TCR y linfocitos T o por disfunción de los linfocitos B, ya sea por incremento de células plasmáticas circulantes, retención de células B de memoria CD27, selección anormal de receptores o pérdida de selección de los mecanismos de hipermutación.
- c) Alteración de la regulación de la respuesta inmunitaria, por alteración en la actividad de citocinas: incremento de expresión en sangre periférica de Th2, predominio de respuesta glandular Th1, haplotipo GCC del gen de interleucina (IL) 10; por alteración de quimiosinas, incremento del factor estimulador de células B (BAFF/Blys), incremento de expresión de quimiocinas de linfocitos B y linfocitos T.



- d) Factores genéticos: el SS es una enfermedad poligenética, pero entre los genes implicados destacan los haplotipos DRw52, DR2, DR3, B8 en pacientes que presentan anticuerpos anti-Ro y anti-La. Además se han descrito diferentes polimorfismos en genes que se predisponen a presentar SS, como el que codifica por IL-10 o factor de necrosis tumoral (TNF).
- e) Entre los factores externos virales ampliamente estudiados, se ha descrito como factor etiológico el desarrollo de la enfermedad por virus del grupo herpes (VEB, HV6, CMV), virus de la hepatitis (VHC, VHB), parvovirus B19, enterovirus (Coxsackie) y retrovirus como (VIH y HTLV-1 virus de la leucemia humana).²⁴
- f) Autoantígenos, como la presencia ampliamente aceptada de ribonucleoproteínas Ro/La, pero también por la presencia de fodrinas y acuaporinas.
- g) Disfunción de linfocitos B: este factor basa su consistencia en que la proliferación de células B policlonal pueden transformarse en bandas B oligoclonales o monoclonales.²⁴
- h) Factores hormonales: El sistema inmunitario, endócrino y nervioso mantienen comunicación bidireccional. Esta comunicación se realiza a través de los mensajeros como son las hormonas, los neurotransmisores y las citocinas los cuales se encuentran presentes en los tres sistemas, son sintetizados y tienen acción endócrina (a distancia), paràcrina (sobre células vecinas) y autòcrina (sobre las propias células); su actividad se lleva a cabo a través de receptores presentes en los tres sistemas.

Las situaciones de estrés como las inducidas por un proceso inflamatorio o infeccioso, la activación de un proceso autoinmune, traumatismo, cirugía, emociones, etc. desencadenan reacciones que activan el sistema inmunitario, endócrino y nervioso; estos sistemas de respuesta al estrés incluyen los ejes hipotálamo-

pituitario-adrenal (HPA), hipotálamo-pituitario-gónadas, hipotálamo-pituitario-prolactina y el eje hipotálamo-pituitario-tiroides.¹

Como se ha comentado estos ocho factores parecen tener algún papel en el desarrollo de la enfermedad, y probablemente la coincidencia de más de uno de ellos parece ser la explicación.²⁴

Un factor que parece desempeñar un papel clave en modificar el curso que va desde la infiltración inicial de tejido glandular por linfocitos T en los paciente con SS hasta el desarrollo de lesión glandular crónica es el incremento del factor estimulador de linfocitos B (BAFF/Blys), que incrementa la proliferación y la supervivencia de linfocitos B y produce mayor apoptosis y destrucción glandular (Figura 8).²⁴

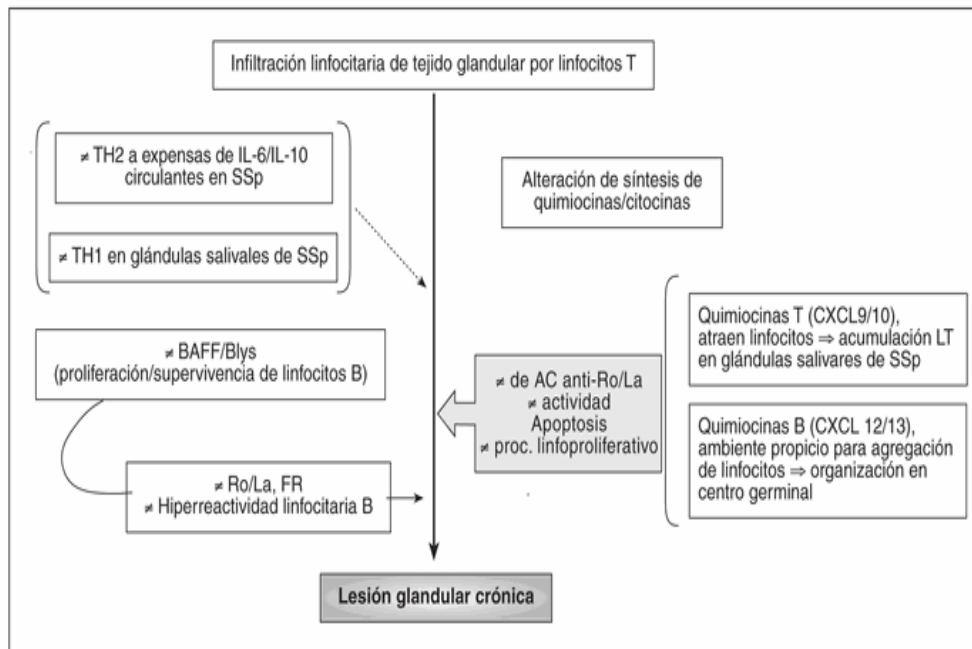


Figura 8. Interacción de todos estos mecanismos etiopatogénicos implicados.²⁴



4.8 Manifestaciones clínicas

Si bien la sequedad ocular y bucal son los síntomas más frecuentes en el SS, las manifestaciones clínicas que pueden aparecer en el curso evolutivo de este síndrome son múltiples. En la gran mayoría de los casos la infiltración linfocitaria queda confinada al tejido glandular salival y lagrimal, pero en ocasiones puede extenderse a localizaciones extraglandulares.¹

4.8.1 Afección oral

La xerostomía es la sensación subjetiva de la sequedad en boca. En la mayoría de las ocasiones se debe a la disminución de la producción de la saliva o al aumento de su consumo. Aunque en sí misma no es una enfermedad, puede alterar la calidad de vida de las personas, especialmente en la población geriátrica. Sin embargo puede ser el síntoma que oriente sobre la presencia de una enfermedad sistémica, como el síndrome de Sjögren (SS). Muchas veces no se observa hasta que se ha perdido el 50% del volumen salival inicial (Figura 9).

Por lo tanto en un paciente puede haber disminuido su producción y sufrir síntomas a pesar de mantener un volumen teórico normal. Para que aparezca debe de existir una afectación multiglandular, ya que la pérdida de una glándula por un tumor no causa xerostomía.¹



Causas de la xerostomía	
Fármacos:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anorexígenos ▪ Ansiolíticos ▪ Antidepresivos ▪ Antihistamínicos ▪ Antiparkinsonianos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antipsicóticos ▪ Clonidina ▪ Descongestivos ▪ Didanosina (DDI) ▪ Diuréticos
Radioterapia cervical	
Síndrome de Sjögren	
Envejecimiento	
Miscelánea:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deshidratación ▪ Respiración bucal ▪ Obstrucción nasal ▪ Enfermedades psiquiátricas ▪ Sarcoidosis ▪ Amiloidosis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus ▪ Hiperlipoproteinemia V ▪ Gastritis atrófica ▪ VIH ▪ Infección de hepatitis C

Figura 9. Tabla. Causas de xerostomía.¹

Los síntomas relacionados con la xerostomía suelen iniciarse de forma insidiosa.

Según el grado de intensidad de afección, el paciente puede presentar dificultad para hablar, comer (especialmente alimentos sólidos) deglutir, y sensación de boca seca. Lo que ocasiona la pérdida de peso, presentar halitosis, alteración del sabor de los alimentos (a veces bajo la forma metálica, el gusto salado o amargo), disminución o exageración de la sensibilidad, sensación de ardor o quemazón bucal y labial e intolerancia para alimentos ácidos.

Clínicamente se presentan labios agrietados, secos y descamados. Lengua saburral, eritematosa, seca y agrietada. Es también muy común observar quelitis angular, caries rampante en lugares atípicos por el predominio de la flora favorecedora de la lesión dental (*Streptococcus mutans*), que puede agravarse con la presencia de la enfermedad Periodontal asociada, inflamación de las glándulas, micosis y ulceraciones orales.

La hiposecreción salival conduce también al aumento de infecciones bucales, especialmente por *Candida albicans*.

*En los pacientes con SS, la prevalencia de candidiasis oral eritematosa alcanza el 70-80%, afectando las comisuras, la lengua, el paladar y los labios. Se manifiesta con síntomas de ardor y quemazón bucal, además de intolerancia a los alimentos ácidos y picantes.*²⁵

Los pacientes que sufren de SS pueden experimentar alteración en su salud general.

En relación con la implicación oral la xerostomía es el factor predominante. Y esta que puede favorecer la presencia de *Candida albicans* y enfermedad Periodontal (Figura 10). La higiene oral debe ser estimulada para todos los pacientes además del uso de paliativos o medidas para aliviar la boca seca. En casos graves, el paciente suele llevar consigo una botella de agua para conseguir un alivio rápido de los síntomas.²⁶



Figura 10. Candidiasis crónica eritematosa y quelitis angular.²⁵

4.8.2 Afección ocular

La implicación de la glándula lacrimal da lugar a la queratoconjuntivitis, la cual ocasiona la falta de hidratación y lubricación del epitelio córneo y conjuntival lleva a la muerte celular, a la desintegración epitelial y el ojo seco (xeroftalmía), presentando la sensación del cuerpo extraño, enrojecimiento, dolor y fotosensibilidad (Figura 11).²⁵



Figura 11. Queratitis seca.²¹

Aparece en mas del 90% de los pacientes y es la manifestación clínica mas frecuente del SS. La expresión que refieren es la sensación constante de tener arena o tierra en los ojos. Las molestias son mas intensas por las mañanas al despertarse, ya que durante la fase de sueño la renovación de la lágrima es nula. También al finalizar el día los síntomas se agudizan induciendo además una sensación de fatiga visual. La presencia de “lagañas” se evidencia por las mañanas. La disminución de la agudeza visual relatada por los pacientes suele ser leve y sentir que mejora con el parpadeo. El síndrome de ojo seco también induce la



hipersensibilidad a la luz y un deslumbramiento superior habitual. Relatan no poder prescindir de las gafas de sol al salir a la calle, debido a la irritación permanente de las terminaciones nerviosas del epitelio corneal. Cuando la fotofobia es tan intensa que dificulta o imposibilita la apertura palpebral o bien existe dolor, debemos sospechar de la aparición de úlceras corneales. Finalmente, la disminución de la película lagrimal se presenta particularmente en los usuarios de lentes de contacto por empezar a presentar síntomas de intolerancia a estos mismos.^{1,3}

4.8.3 Afección a otras mucosas

La sequedad de mucosas ocurre en la totalidad de pacientes a nivel de la faringe, además de la boca. Aunque frecuente, la lesión es leve y tiene poca importancia clínica en la mayoría de los casos. La sintomatología más frecuente que pueden presentar los pacientes son el purito y la sensación de cuerpo extraño faríngeo. Estos síntomas provocan frecuentemente carraspeo y tos seca. La sequedad faríngea provoca también problemas de disfagia que aparecen aproximadamente en el 30% de los pacientes. A nivel laríngeo, el SS puede progresar hacia una laringitis crónica en la cual la mucosa laríngea está persistentemente seca y consecuentemente conduce a la atrofia.^{1,3}

La afección de otras mucosas origina una amplia variedad de manifestaciones clínicas como: síntomas atribuibles a la sequedad de la mucosa respiratoria (sequedad nasal, epistaxis o tos irritativa), sequedad cutánea (xerosis) secundaria a la disminución de la producción de sudor por la infiltración de las glándulas exócrinas, con la sequedad y caída del cabello, y sequedad vulvovaginal con prurito vaginal y dispareunia en las mujeres que padecen la enfermedad.^{1,3}



4.8.4 Afección general

La sintomatología general que presenta el paciente con SS es diversa y suele estar presente en una gran parte de los pacientes, siendo la fatiga, los dolores generalizados, el decaimiento y el insomnio las manifestaciones más frecuentes. En muchas ocasiones todos estos síntomas se relacionan con la existencia de una fibromialgia (FM) asociada, lo que obliga a realizar un enfoque terapéutico multidisciplinario del paciente.²⁷

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es otro proceso que cursa con afección general y que no tiene un tratamiento afectivo a largo plazo.²⁸ Algunos estudios sugieren una mayor frecuencia de procesos alérgicos en los pacientes con SS. Antonen y col. han detectado una mayor frecuencia de alergias a diversos antibióticos, mientras que Tishler y col. han detectado una mayor presencia de relaciones alérgicas farmacológicas y de contacto, especialmente en los pacientes con anticuerpos anti-Ro/SS-A.^{29,30}

Se ha descrito fiebre intermitente hasta en un 40% de pacientes con SS, aunque sin grandes alteraciones en las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) a diferencia de la fiebre de origen infeccioso. La fiebre podría estar originada por niveles elevados de citocinas circulantes que reflejarían la actividad inmunoinflamatoria del SS. Su persistencia obliga a descartar procesos linfoproliferativos.¹

4.8.5 Afección cutánea

Esta es una de las manifestaciones extraglandulares observada con más frecuencia en los pacientes con SS.¹

Las manifestaciones cutáneas del SS incluyen púrpuras, eritema anular, erupciones similares al eritema multiforme, liquen plano, eritema nodoso o xerosis, entre otras. Las lesiones cutáneas del SS, especialmente la púrpura y el eritema anular, se asocian a la presencia de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Por otra parte, las mujeres con SS pueden tener hijos con lupus eritematoso neonatal, detectándose en todos ellos la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA.^{1,3}

La manifestación más frecuente de vasculitis cutánea en el SSp es la púrpura palpable, generalmente en las extremidades inferiores (Figura 12).

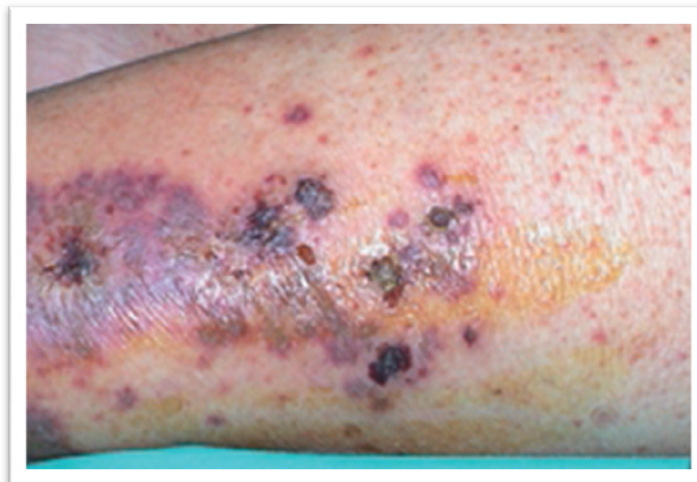


Figura 12. Vasculitis cutánea en un paciente con síndrome de Sjögren.³¹



La segunda afección cutánea por frecuencia es la urticaria-vasculitis, estas lesiones eritematosas generalmente persisten mas de 24 horas, a diferencia de la urticaria clásica cuya duración es menor de 4-6 horas. Generalmente no son pruriginosas, aunque pueden producir una sensación de “quemazón”. Otras manifestaciones cutáneas incluyen máculas eritematosas y lesiones papulares.

Con menos frecuencia se observan nódulos subcutáneos, infartos digitales, úlceras y gangrena. El sustrato histológico es una vasculitis leucocitoclástica aunque se han descrito casos de vasculitis necrotizante de vaso mediano.³¹

Se han descrito otras lesiones cutáneas como el eritema anular, la paniculitis, el eritema nodoso, el síndrome de Sweet o el liquen plano en el SS.¹

4.8.6 Aparato locomotor

Las manifestaciones articulares mas frecuentes son las poliartralgias aunque se puede observar poliartritis no erosiva o bien una oligoartritis persistente. Las articulaciones mas afectadas son las rodillas, las metacarpofalángicas y las infalángicas proximales. Los síntomas articulares pueden preceder, coincidir o aparecer durante el transcurso de la enfermedad y no parece existir asociación entre las manifestaciones articulares y el resto de alteraciones clínicas o inmunológicas. También con mucha frecuencia el paciente con SS presenta dolores generalizados y fibromialgia (FM) asociada.³¹



La frecuencia de la afección muscular oscila entre el 0 y el 9%, siendo las mialgias el síntoma más frecuente. Como procesos asociados que induzcan afección muscular en un paciente con SS destacan la asociación con una miopatía inflamatoria, miositis de causa farmacológica o miopatía con cuerpos de inclusión (IBM). Otros procesos como la miositis focal, granulomatosa o vasculítica suelen cursar de manera silenciosa. Recientemente, Lindvall y col. analizaron la afección muscular en 48 pacientes con SS, y encontraron que el 44% manifestaban mialgias. Se realizaron 36 biopsias musculares, de las que el 72% mostraron signos inflamatorios. Sólo 10% pacientes presentaron datos clínicos e histológicos sugestivos de polomiositis y 8 datos histológicos compatibles con IBM (aunque ninguno de estos pacientes presentaban datos clínicos de miopatía).^{31,32}

4.8.7 Aparato respiratorio

La disfunción y la atrofia de las glándulas mucosas que recubren el árbol traqueobronquial originan una disminución de la secreción mucosa, aumento de su viscosidad y defectos en el aclaramiento mucociliar. La principal consecuencia es la formación de tapones de moco en los bronquios, que ocasionan sobreinfecciones posteriores, y disminución de tensión superficial alveolar con producción de atelectasias laminares. La denominada “bronquitis sicca” se considera la principal afección respiratoria del paciente con SS y suele manifestarse con una enfermedad pulmonar de pequeñas vías aéreas.³¹

Los estudios sobre la fisiología pulmonar muestran resultados dispares. La presencia de una hipersensibilidad o hiperactividad bronquial

se ha descrito en el 42-60% de los pacientes con SS, mientras que la afección obstructiva varía desde la ausencia hasta el 50%. Se han realizado pocos estudios prospectivos, con resultados contradictorios, aunque la mayoría no ha encontrado ningún cambio significativo con la fisiología respiratoria en pacientes seguidos entre 2 y 10 años. En otros estudios no se ha detectado diferencias significativas en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) entre pacientes con SSp y controles. Los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela debido a que la gran mayoría se han realizado en series pequeñas de pacientes, con una gran heterogeneidad en sus patologías pulmonares (Figura 13).^{33,34,35}

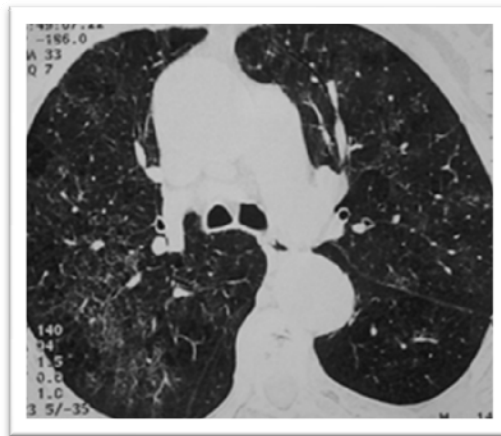


Figura 13. Alveolitis pulmonar (tomografía axial computarizada pulmonar de alta resolución).³¹

La infección pulmonar intersticial puede observarse en el 5-10% de pacientes. La forma más frecuente es la neumonitis intersticial linfocítica. Algunos pacientes presentan un curso benigno con resolución o estabilización. Hatron realizó lavado broncoalveolar (LBA) a pacientes con SSp y SS secundario (con o sin síntomas respiratorios), demostrando que hasta el 50% de los pacientes con SSp asintomáticos y sin



alteraciones radiológicas de enfermedad pulmonar tenía un LBA anormal (de predominio linfocítico en un 69% de casos).^{1,36}

La afección pleural no ha sido considerada como una manifestación extraglandular típica del SSp, por lo que su presencia hace sospechar la asociación con otra enfermedad auto inmune sistémica (especialmente LES) o bien neumonías recurrentes y atelectasias. Sin embargo, se han descrito casos aislados en los que la afección pleural ha constituido la primera manifestación de un SSp tras excluirse otras enfermedades autoinmunes de base. La hipertensión pulmonar constituye una manifestación poco frecuente del SS.^{37,38}

Se han descrito varios casos aislados sin que exista una enfermedad pulmonar de base. En la mayoría de estos casos el curso de la enfermedad suele ser mortal. La bronquiolitis obliterante con o sin neumonía organizada, es también una manifestación muy poco frecuente del SS. Se ha descrito también la asociación excepcional con amiloidosis pulmonar.^{39,40}

4.8.8 Afección cardiovascular

La afección cardíaca en el SS es poco frecuente. Mediante ecocardiografía puede detectarse derrame pericardiaco moderado hasta en un 30% de casos, generalmente asintomático y sin repercusión hemodinámica. Gyöngyösi ha descrito solo un caso de pericarditis aguda exudativa en un total de 64 pacientes, mientras que se observaron engrosamiento ecogénicos del pericardio en 21 enfermos (33%), todos ellos asintomáticos. Rantapää-Dahlqvist describió, en una serie de 27 enfermos de SS y examen clínico cardiológico, la presencia de datos ecocardiográficos



de pericarditis en 9 de ellos (33%) y de éstos, 4 habían presentado síntomas torácicos. Dada la escasa frecuencia de derrame pericárdico en el SSp, su presencia obligada a descartar la presencia de otras enfermedades autoinmunes o neoplásicas asociadas.^{31,41,42}

Asimismo, como consecuencia de la fibrosis pulmonar puede producirse *cor pulmonale* crónico (insuficiencia del lado derecho del corazón, es un agrandamiento del ventrículo derecho a causa de la presión alta en las arterias de los pulmones lo que a menudo se debe a la enfermedad crónica). Es excepcional la presencia de miocarditis. El fenómeno de Raynaud se observa en el 20% de los casos, y su evolución suele ser benigna, produciendo raramente secuelas vasculares importantes.^{43,44}

En 1998, Andonopoulos encontró que el 70% de pacientes con SS presentaban alteración en diversas pruebas cardiovasculares, aunque estudios posteriores no han confirmado esta elevada proporción.^{45,46,47}

4.8.9 Afección digestiva

El tubo digestivo está cubierto por una mucosa con múltiples glándulas exócrinas cuya lesión puede originar diversas manifestaciones clínicas. La incidencia real de afección esofágica en el SS no se conoce, aunque es mayor de lo que la clínica indica. La disfagia, definida como la dificultad en la deglución, es frecuente en pacientes con SSp, y suele estar relacionada con la existencia de una xerostomía severa, aunque en ocasiones también puede ser indicativa de una afección esofágica. En los pacientes con SS, suele estar relacionada con alteraciones de la motilidad del esófago en relación a la coexistencia de una esclerodermia, aunque



las formas primarias del SS también pueden presentar alteraciones de la motilidad esofágica. Tsianos et al. Detectaron alteraciones de la motilidad esofágica en el 75% de los pacientes con SSp. Otro estudio realizado en pacientes con SSp, demostró que un 11% de ellos presentaban una afección del tramo proximal y un 22% del tramo distal. También se han descrito casos de acalasia y membranas esofágicas en pacientes con SSp.^{31,48,49,50}

Los estudios con fibrogastroscopia han revelado con frecuencia la presencia de gastritis. A pesar de la existencia de una gastritis crónica, la anemia perniciosa ocurre sólo en el 3% de los casos. Las lesiones más comúnmente descritas son la gastritis crónica atrófica con o sin anemia perniciosa asociada y el linfoma gástrico.^{51,52}

4.8.10 Afección pancreática

Los signos y síntomas, siempre estarán circunscritos al páncreas exocrino. No suele existir dolor abdominal, exceptuando en los casos raros de vasculitis pancreática. En ocasiones, las determinaciones séricas de la enzima pancreática son útiles cuando se sospecha una afección pancreática incipiente, que puede manifestarse como una pancreatitis aguda o una pancreatitis crónica subclínica. Puede presentarse tanto en la forma primaria como secundaria del SS, aunque las manifestaciones clínicas típicas de la afección pancreática son poco habituales y no suelen acompañarse de insuficiencia pancreática exócrina.^{53, 54}

Los porcentajes varían según las técnicas utilizadas para el estudio de la función exócrina pancreática, siendo la alteración más común descrita,



la disminución del volumen de secreción pancreática, utilizando la prueba de estimulación con secretina, o la prueba secretina-pancreozimina.⁵⁵

4.8.11 Afección en hígado y vías biliares

Cuando se detecta alteración clínica o biológica hepática en pacientes con SS debe analizarse si existe alguna otra enfermedad asociada, en primer lugar la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), que podría afectar según el área geográfica, del 5-10% de pacientes diagnosticados por SSp.¹

La enfermedad hepática más comúnmente asociada al SS es la cirrosis biliar primaria (CBP), que se caracteriza por un infiltrado linfocitario en los espacios porta, alrededor de los conductos biliares lesionados, y una obstrucción fibrosa de los conductos biliares intrahepáticos. En más del 90% de los pacientes se detectan anticuerpos antimitocondriales (AMA). El síntoma inicial suele ser el purito, desarrollándose ictericia a lo largo de meses o años. La CBP se asocia al SS con una incidencia muy alta, incluso superior a la conocida AR. Diversos estudios indican que entre un 40 y un 75% de pacientes con CBP presentan un SS asociado.^{56,57}

Con el estudio clínico y el perfil serológico de los pacientes con SS y afección hepática, una vez excluida la CBP y la infección por VHC, la cual suele ser parecida a la hepatitis autoinmune (HA) tipo 1, sin embargo no se conoce asociación de la HA con el SS, pero probablemente sea muy inferior a la descrita en la cirrosis biliar primaria (CBP), ya que las descripciones sobre HA y SS son excepcionales, aunque su identificación



es importante por el tratamiento benéfico que tiene con glucocorticoides.^{58,59,60}

La colangitis autoinmune (CA) se caracteriza por presentar datos clínicos y de laboratorio de colestasis en presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) negativos y anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Se ha sugerido que la colangitis autoinmune (CA) es un subgrupo de CBP con AMA negativos ya que sus características histológicas e inmunohistoquímicas son muy parecidas.⁶¹

4.8.12 Afección renal

La principal alteración renal que se observa en los pacientes con SS es la acidosis tubular renal (ATR) distal o de tipo I, que se observa en el 25% de casos, y es menos frecuente la afección tubular proximal. Puede cursar de manera sintomática (acidosis hiperclorémica, hipopotasemia y nefrocalcinosis) aunque hasta un 30% de las ATR son silentes y deben tratarse para evitar la nefrocalcinosis y la insuficiencia renal. Con menor frecuencia se produce litiasis recurrente y/o debilidad muscular hipopotasémica.

La biopsia renal suele mostrar una nefritis linfocítica intersticial. Aunque la existencia de glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativas suele sugerir la coexistencia del SS con otros procesos, como vasculitis sistémica, crioglobulinemia o LES, estudios recientes han demostrado la presencia de afección glomerular primaria en el paciente con SS primario.^{3,31}



4.8.13 Afección del sistema nervioso

La prevalencia en la afección del sistema nervioso central (SNC) varía según los diversos estudios, aunque en las grandes series suele ser excepcional (inferior al 5% de casos). Los síntomas pueden ser discretos e insidiosos y la afección puede ser tanto cerebral como medular. La alteración del SNC puede causar lesiones focales (déficit motores o sensitivos de tipo hemi o monoparesias) o difusas (alteraciones de las funciones cognoscitivas, meningitis asépticas, encefalopatía o demencia progresiva asociada). Existe, además, un grupo de pacientes que evoluciona siguiendo un cuadro neurológico indistinguible de la esclerosis múltiple, y recientes estudios han evidenciado una mayor prevalencia de síndrome seco en pacientes con esclerosis múltiple.

El sustrato histológico consiste en una vasculitis inflamatoria de pequeño y mediano vaso, y con frecuencia se observan microinfartos y hemorragias que pueden deteriorar los pequeños vasos del parénquima cerebral y las meninges. La afección del SNC guarda estrecha relación con la existencia de lesiones vasculíticas en otros órganos como la piel o el músculo. La alteración medular produce cuadros de mielitis transversa y mielopatía crónica progresiva.

En el SS secundario al LES la afección del SNC es más frecuente y suele ser aguda o subaguda, y en el SS también incluye la existencia de trastornos psiquiátricos (depresión, hipocondriasis, somatización) así como trastornos cognitivos con dificultad en la capacidad de concentración y atención.^{1,31}

La afección del sistema nervioso periférico (SNP) se ha observado en el 10-45% de los pacientes con SS, y las formas de presentación más frecuentes son la polineuropatía sensitivomotora y la neuralgia del



trigémico. También se han descrito formas de neuropatía sensitiva distal, así como neuropatías sensitivas puras por infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario de los ganglios dorsales. La presentación suele ser insidiosa, se diagnostica según los hallazgos en el electromiograma, y su curso es habitualmente torpe y con escasa respuesta al tratamiento.^{1,31}

4.8.14 Otras manifestaciones clínicas

Se ha descrito fiebre intermitente hasta en un 40% de pacientes con SS, aunque sin grandes alteraciones en las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (a diferencia de la fiebre de origen infeccioso). La fiebre podría estar originada por valores elevados de citocinas circulantes, que reflejarían la actividad inmunoinflamatoria del SS. La existencia de cansancio y fatiga crónica, la debilidad y el insomnio son manifestaciones generales que, con frecuencia, denotan la existencia de una fibromialgia asociada.³¹

4.9 Síndrome de Sjögren en el hombre

El síndrome de Sjögren es una enfermedad que afecta tradicionalmente a la mujer y que, en escasas ocasiones, puede afectar también a los varones por lo que se presenta en el 10% de los casos en varones con una edad media de 55 años.⁶²

Generalmente la expresión clínica del SS en los varones es similar al de las mujeres aunque analizando resultados pueden observarse algunas diferencias respecto a la afectación articular.⁶²



En 140 pacientes con SS que fueron atendidos y seguidos en el Hospital Clínico de síndrome de Sjögren de San Antonio, que es un centro de remisión terciario. Juan-Manuel Ayala et al. realizaron estudios inmunológicos como factores reumatoides (RF), electroforesis de la proteína en suero, anticuerpos antinucleares (ANA), inmunofluorescencia indirecta y anticuerpos. Por medio de una biopsia se obtuvo estudio histopatológico de la glándula salival en todos los pacientes. Concluyendo que las características clínicas y serológicas observadas son similares en pacientes con SS en hombres y mujeres. Pudiendo ser las hormonas sexuales un factor predisponente en la patogenia del SS y para la severidad de la enfermedad. Gondran G et al. menciona que, a excepción de la presentación hematológica, no podríamos encontrar ninguna diferencias notable en características clínicas e inmunológicas entre los pacientes masculinos y femeninos con el SS. Brennan et al indican que las mujeres pueden tener resultados serológicos más positivos que hombres y un predominio más alto del cansancio.^{62,63,64}

4.10 Síndrome de Sjögren en la edad pediátrica

Se ha sugerido que la frecuencia en niños y adolescentes es mas alta a la calculada, las manifestaciones del complejo seco en niños son de poca intensidad y lentamente progresiva por lo que es probable que al momento del diagnostico, la enfermedad haya evolucionado durante largo tiempo con mínimas o ninguna manifestación extraglandular o que simplemente los casos leves nunca sean diagnosticados. Kraus A, et al. refieren que se han comunicado casos en niños en que el SS se manifestó entre los 3 y 4 años de edad, pero la presencia mas frecuente del SS en niños es , entre los 7 y 14 años de edad.^{65,66,67}



Stiller M, et al. Mencionan que en niños, el SS es una enfermedad rara y probablemente infradiagnosticada. Hasta la fecha, el síndrome de Sjögren en niños se ha descrito solamente en casos que resultan de los informes y de la comparación de diversos estudios. El SS se debe considerar en el diagnóstico diferencial de niños con parotiditis, queratoconjuntivitis, o la caries asociada a xerostomía.⁶⁵

En este estudio de 23 niños y adolescentes menores de 16 años no satisfacen totalmente los criterios requeridos, el SS se puede confirmar en presencia de la prueba positiva para las manifestaciones orales y oculares y la ampliación periódica de la glándula salival.⁶⁵

El tratamiento sintomático es con esteroides, saliva artificial, y los tratamientos profilácticos del fluoruro. Con un programa de continuación adecuado la enfermedad, puede ser minimizada.⁶⁶

4.11 Síndrome de Sjögren en la edad geriátrica

La sequedad bucal y ocular, que son los síntomas clásicos del SS, que son frecuentes en las personas mayores y a menudo son causa de morbilidad en esta población.¹

En un amplio estudio realizado por Schein OD, et al se determinó la prevalencia de ambos síntomas y se evaluaron los posibles factores de riesgo. Se incluyeron 2.481 individuos mayores de 65 años, y se encontró que el 4.4% presentaban sequedad de bucal y ocular. No encontraron relación entre los síntomas del síndrome seco con la presencia de artritis reumatoide, tabaquismo, consumo de alcohol o la presencia de anticuerpos (FR, ANA, anti Ro/SS-A, anti-La/SS-B). Si se encontró una fuerte correlación entre la presencia de síntomas de sequedad ocular y



bucal con uso de ciertos medicamentos. Los autores concluyeron que en las personas mayores la presencia de síndrome seco no significa, necesariamente, la asociación con un proceso autoinmune de base, y probablemente no es obligada la relación de análisis inmunológicos en las personas con síndrome seco sin la presencia de otras manifestaciones sugerentes de la enfermedad autoinmune.¹

En un estudio realizado por Hay EM, et al con 341 pacientes solo se encontró una débil correlación entre la presencia clínica de sequedad bucal y/u ocular y la positividad de las pruebas diagnosticas que confirmasen dichos síntomas (gammagrafía salival y test de Schirmer), y no se encontró correlación con la presencia de anticuerpos. Estos resultados mantienen la hipótesis que para definir el SS no basta con los síntomas clínicos, y aún menos en los pacientes ancianos.¹

4.12 Diagnóstico

4.12.1 Diagnósticos diferenciales

El diagnostico diferencial debe realizarse con otras entidades que puedan infiltrar las glándulas salivales, que presente queratoconjuntivitis principalmente como por ejemplo, los que se presentan a continuación en el siguiente cuadro (Figura 14).¹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

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 Elefantis crónica Síndrome de Sjögren Quemaduras Fármacos Condiciones neurológicas Disfunción lagrimal Disfunción palpebral Varios Trauma Hipovitaminosis A Anomalías de los párpados Cómea anestésica Irregularidades epiteliales	Infecciones víricas Influenza Epstein-Barr Coxsackie A Citomegalovirus Paperas HIV Sarcoïdosis Amiloidosis Síndrome de Sjögren Metabólicas Diabetes mellitus Hiperipoproteinemia Pancreatitis crónica Cirrosis hepática Endocrinas Acromegalia Hipogonadismo

Figura 14. Diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren.⁶⁸

4.12.2 Estudios de laboratorio

Son técnicas complementarias que permiten determinar los parámetros requeridos para cumplir no solo con el diagnóstico sino que en muchos casos al tratamiento.



- Cuadro hemático completo

Este estudio mide el número de diferentes tipos de células, su tamaño y apariencia. En general se miden tres principales componentes de la sangre:

1. Células Rojas. 4 a 6 millones de células por microlitro
2. Células Blancas. 5,000 a 10,000 células por microlitro
3. Plaquetas. 150,000 a 450,000 por microlitro.

Este estudio se realiza para encontrar: anemia, infección, y ciertas enfermedades.

- Cuadro hemático completo, en pacientes con el SS se encuentra a menudo dentro de la gama de referencia.

- Las células blancas o leucocitos (Linfocitos, Granulocitos y Monocitos) ayudan a prevenir y combatir las infecciones en el organismo. Un recuento alto puede indicar que su organismo está combatiendo una infección. Los recuentos bajos pueden ser el resultado de ciertos medicamentos, una infección viral menor, el estrés o una infección oportunista. Los recuentos bajos pueden ser preocupantes ya que el organismo se encuentra más propenso a las infecciones.

Linfocitos: Los linfocitos son glóbulos blancos que producen anticuerpos y regulan la totalidad del sistema inmunológico. Éstos constituyen entre un 10 y un 45% de los glóbulos blancos. Existen dos categorías principales: las células B y las células T, las cuales combaten las infecciones de diferente forma. Las células CD4+, que son un tipo de células T.

-Las plaquetas bajas puede ocurrir en personas con el síndrome primario de Sjögren pero también puede sugerir SLE coexistente.³



- Química

-Los niveles elevados de la aminotransferasa puede asociarse a síntomas de queratoconjuntivitis, que puede causar la ampliación mínima de la glándula salival. Sin embargo, los aumentos mínimos <2 en niveles de la aminotransferasa se han observado en el 22% de pacientes con el síndrome de Sjögren.

-Hipocalcemia, se puede observar en pacientes que tienen síndrome de Sjögren sin acidosis tubular renal.³

- Electroforesis de la proteína de suero

-Los pacientes con síndrome de Sjögren tienen a menudo una gammapatía policlonal.

- Tarifa de sedimentación:

-El valor de sedimentación se eleva a menudo en este síndrome.³

- Los autoanticuerpos múltiples se asocian al SS:

-Factor reumatoide positivo se encuentran típicamente en la mayoría de los pacientes con el síndrome de Sjögren, incluso cuando no tienen RA.

-ANA están típicamente presentes en pacientes con el síndrome de Sjögren.

-Anticuerpos del síndrome de Sjögren antígeno A (SSA/Ro) se encuentran en el aproximadamente 50% de pacientes con la enfermedad (el 75% de pacientes con el síndrome primario de Sjögren y el 15% de pacientes con el síndrome secundario de Sjögren). Así, la ausencia de anticuerpos de anti-SSA/Ro no elimina el diagnóstico del síndrome primario o secundario de Sjögren y se encuentran a veces en individuos sanos. Por lo tanto la



presencia de anticuerpo contra SSA/Ro no puede establecer un diagnóstico del síndrome de Sjögren.

-Los anticuerpos del síndrome de Sjögren antígeno B (SSB/La), están presentes en 40-50% de pacientes con el síndrome primario de Sjögren y en el 15% de pacientes con SLE.

Los títulos de estos anticuerpos no reflejan actividad de la enfermedad. Así, la especificidad es más baja.

- Hormona Tiroides-estimulante:

En algunos estudios, los pacientes con el síndrome de Sjögren tienen una frecuencia creciente de la enfermedad de tiroides autoinmune con el hipotiroidismo (10-15%). La infiltración linfocítica se puede observar en la glándula tiroides.

4.12.3 Estudio imagenológico

- Sialografía

- En esta prueba, un material radio opaco se inyecta en las glándulas salivales. Sialografía es útil para excluir la presencia de obstrucciones o de restricciones, pero el aumento es difuso en el síndrome de Sjögren por lo tanto no específico, puede dañar tejidos adyacentes y llevar a una reacción granulomatosa crónica. La ejecución de este procedimiento con contraste a base de aceite se debe evitar, especialmente durante episodios de la inflamación aguda.³



- Cintigrafía salival:

En esta técnica, la absorción y la secreción del tecnecio, es un indicador de los flujos salivales y puede proporcionar una medida objetiva de la disfunción de la glándula salival. Sin embargo, el encontrar valores del flujo bajo resulta ser no es específico al síndrome de Sjögren.³

Los resultados positivos en sialografía o la cintigrafía satisfacen un criterio para las pruebas objetivas del síndrome de Sjögren.³

4.12.4 Otros estudios

- Coloración

-Rosa Bengala es un colorante azoico que mancha superficies epiteliales con la protección disminuida de la mucina o con las membranas celulares epiteliales expuestas, para detectar la absorción anormal en la córnea.

- Verde de Lissamine Trabaja parecido al de la rosa de Bengala pero es menos irritante al ojo.³

- Sialometria:

Como la prueba de Schirmer es una medida para establecer el grado de flujo y disminuido de salival la cual ayuda a diagnosticar la xerostomia.³

- Sialoquímica:

La saliva de pacientes con el síndrome de Sjögren revelado niveles altos en sodio, cloruro, lactoferrina e inmunoglobulina A, pero estos resultados no son específicos.³



4.12.5 Procedimientos

- Biopsia de la glándula salival menor
- Actualmente, ésta es la mejor prueba para establecer un diagnóstico del síndrome de Sjögren. Se hace una incisión y se obtiene la muestra de la biopsia, por lo menos de 4 lóbulos de la glándula salival.
 - Ésta es la prueba más definitiva, en los pacientes con el SS. La ejecución de una biopsia puede ser indicada si el diagnóstico está en duda, o si es necesaria, para un diagnóstico definitivo.³

4.12.6 Histopatología del síndrome de Sjögren

Aunque los patólogos utilicen diversos sistemas de clasificación, los resultados característicos de la biopsia de la glándula salival menor en una persona con el síndrome de Sjögren incluyen los siguientes datos:

- La biopsia muestra los agregados focales por lo menos de 50 linfocitos, y, en un grado inferior, las células de plasma y los macrófagos.
- Más de 1 agregado focal se considera por 4 mm²
- Las células de T, predominante células de CD4+, están presentes, a diferencia del predominio de las células de T de CD8+ consideradas en las muestras de la biopsia de la glándula salival de pacientes con DILS asociado a enfermedad de VIH.
- Los ácinos normales son substituidos por los linfocitos.
- Los agregados focales se consideran en casi todas las glándulas.



- El diez por ciento de los linfocitos es las células de B de CD5+ que producen la inmunoglobulina M y los anticuerpos de G de la inmunoglobulina, a menudo con un modelo monoclonal o del oligoclonal.
- Los focos grandes están presentes, mostrando posiblemente centros germinales.
- Las islas epimioepiteliales son poco frecuentes en la glándula salival menor pero se pueden ver en las glándulas salivales mayores.³

El infiltrado linfocítico también se ve en otros órganos. Los resultados de una biopsia de la mucosa gástrica pueden mostrar infiltrado linfocítico con gastritis atrófica. Una biopsia de riñón puede mostrar la infiltración linfocítica intersticial. La biopsia del pulmón puede revelar las células de T de la infiltración CD4+ de una neumonitis intersticial linfocítica. La biopsia de la glándula salival puede ayudar a detectar pseudo - linfoma o linfoma, así como los granulomas non-caseating de la sarcoidosis.³

4.12.7 Criterios de clasificación

Un número de criterios de clasificación para el síndrome de Sjögren fueron diseñados sobre todo para los estudios clínicos de la investigación pero son también de uso frecuente para realizar diagnósticos clínicos. Los criterios Americano-Europeos permiten diagnosticar el síndrome de Sjögren en pacientes sin síntomas de queratoconjuntivitis o bien a quien no han experimentado una biopsia.³

Según los criterios Americano-Europeos del consenso (modificado por Tzioufas y Voulgarelis), el diagnóstico del síndrome primario de Sjögren requiere 4 de 6 de los criterios, además, el criterio número 5 o el criterio número 6 debe ser incluido. El síndrome de Sjögren se puede



diagnosticar en los pacientes que no tienen ningún síntoma del sicca si 3 de 4 criterios objetivos se satisfacen. Los criterios son (Figra 15):

Criterios de clasificación	
1. Síntomas oculares	<p>Ojos secos por más de 3 meses sensación de cuerpo extraño El uso de gotas lagrimales artificiales por más de 3 veces por día</p>
2. Síntomas orales	<p>Sensación de la boca seca Glándulas salivales periódicamente hinchadas Frecuente el uso de líquidos de ayudar a tragar</p>
3. Muestras oculares	<p>Prueba de Schirmer realizada sin la anestesia (<5 milímetros en el minuto 5) Tinte vital positivo que mancha resultados</p>
4. Muestras orales	<p>Resultados salivales anormales de la escintigrafía Resultados parótidos anormales del sialografía Resultados sialometría anormales (flujo salival sin estimular <1.5 ml en 15 minutos)</p>
5. Resultados positivos de la biopsia de la glándula salival menor	
6. Anti-SSA positivo o resultados anti-SSB del anticuerpo	

Figura 15. Criterios de clasificación.³



El uso de estos criterios ha rendido una sensibilidad de 97,2% y una especificidad de 48,6% para el diagnóstico del síndrome primario de Sjögren; para el síndrome secundario de Sjögren, la especificidad era 97,2% y la sensibilidad 64,7%.³

Los criterios de la exclusión incluyen la última irradiación de la cabeza y del cuello, la infección de la hepatitis C, SIDA, linfoma anterior, sarcoidosis, el injerto contra enfermedad del anfitrión, y el uso de drogas anticolinérgicas.³

4.13 Pronóstico del síndrome de Sjögren

La enfermedad es por lo general benigna y el pronóstico depende de las enfermedades asociadas.

En un estudio realizado por López-Jornet P, et al, encontraron con las puntuaciones más altas a los pacientes con SS primario que a su grupo control en los dominios de: dolor corporal, las limitaciones de papel-emocional y de salud mental. También se encontraron diferencias significativas en limitación funcional, malestar psicológico y discapacidad. En el estudio utilizando para determinar la calidad de vida oral, no se encontraron ninguna diferencia estadísticamente significativa.⁶⁹

4.13.1 Proceso linfoproliferativos en el síndrome de Sjögren

La incidencia de síndromes linfoproliferativos malignos en el SS es la más elevada entre las enfermedades autoinmunes. Desde el punto de vista



etiopatogénicos, la transición de una proliferación autoinmune benigna a una transformación maligna, representa un proceso de múltiples etapas que se inician con la activación policlonal de los linfocitos B y que culmina con una proliferación oligoclonal/monoclonal, seleccionándose así una subpoblación específica de linfocitos B. De hecho, la mayoría de los linfomas observados en los pacientes con SS son de origen linfocitario B, a pesar de que la mayoría de las células que infiltran las glándulas salivales son linfocitos T.⁷⁰

Kassan et al, publicaron un estudio epidemiológico que pretendió estimar el riesgo de aparición de linfoma en los pacientes con SS y, por otra parte estudiar las características clínicas e inmunológicas asociadas con su aparición durante el curso de la enfermedad. Los autores estudiaron 136 mujeres con SS y encontraron que 7 pacientes desarrollaron un tipo de linfoma no-Hodgkiniano (LNH) entre 6 meses y 13 años de la evolución de la enfermedad. Los autores demostraron que los pacientes con SS tenían un riesgo 44 veces mayor de desarrollar un linfoma, comparado con mujeres de la población general y que los pacientes que presentaban parotidomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía, tenían un riesgo todavía mayor en desarrollar un linfoma. Los autores concluyeron que estas manifestaciones clínicas identifican un subgrupo de pacientes con SS que presentan una marcada reactividad linfoide y que presentaran un riesgo más elevado en desarrollar un linfoma. Hasta ahora este estudio se ha mantenido vigente como el principal punto de referencia sobre la elevada incidencia de linfoma en los pacientes con SS.⁷¹



4.14 Tratamiento del síndrome de Sjögren

El tratamiento del síndrome de Sjögren incluye tres aspectos que deben abordarse simultáneamente.

- Reponer con agentes externos la pérdida de humedad.
- Estimular la secreción (sustancias secretagogas).
- Actuar con fármacos sobre los mecanismos que producen la enfermedad.⁷²

4.14.1 Tratamiento de la enfermedad de la cavidad oral

El paciente puede incrementar la ingesta de agua, o utilizar productos que simulen o estimulen la producción salival. Es aconsejable mantener en la boca, alimentos ácidos no azucarados que incrementan la secreción de la saliva y evitar los fármacos anticolinérgicos. La higiene dental es imprescindible para evitar posibles complicaciones (infecciones, caries). También se puede utilizar saliva artificial y los que mantengan cierta función o reserva glandular, podrá beneficiarse del uso de sialogogos N-Acetilcisteína, Bromexina y Anetholetrithione y de esta forma obtener secreción de sustancias protectoras de la mucosa oral, como enzimas y anticuerpos presentes sólo en saliva natural, utilizar fármacos antimuscarínicos, la pilorcapina y la cevimelina que estimulan la secreción glandular exócrina. Para su difusión actual en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS, han sido claves los estudios recientes de Vivino et al.^{25,31,73}



4.14.2 Tratamiento de la enfermedad ocular

El tratamiento de ojos secos depende de la severidad de la sequedad del ojo, que es determinada mejor por un oftalmólogo y que se califica según el grado de síntomas, de inyección conjuntival y de coloración, daño córneo, calidad de la lágrima e implicación de la tapa.³

Niveles de afectación del ojo en el síndrome de Sjögren:

Nivel 1 - Síntomas suaves, ningunas muestras de irritación en córneas.

Nivel 2 - Los síntomas moderados o severos con la coloración córnea/conjuntival suave.

Nivel 3 - Síntomas severos con los cambios córneos marcados o queratitis filamentosa.

Nivel 4 - Los síntomas son extremadamente severos con coloración córnea severa, erosiones y cicatriz conjuntival.³

Lubricantes

Lágrimas artificiales libres de preservativos, mínimo tres veces al día y preferiblemente cada 30 a 60 minutos.

Lubricantes y metilcelulosa en la noche.

Escudos laterales para el marco de las gafas para reducir la evaporación de las lágrimas; las gafas de natación son bastante eficaces para disminuir la evaporación, pero las consideraciones sociales limitan su uso.

Uso de humidificadores en la habitación del paciente.⁷⁴



Oclusión del punto lagrimal inferior

Es el tratamiento de elección debido a que 90% de las lágrimas drenan por este punto; existen múltiples tapones; los intracanaliculares no protuyen a la superficie corneal, razón por la cual son preferidos sobre los otros.⁷⁴

Gotas oftálmicas

Para casos de xeroftalmía grave se recomienda la Ciclosporina emulsión 0,05% con múltiples estudios que soportan su uso los síntomas se resuelven hacia el tercer mes de uso y su efecto adverso más frecuente es el ardor local; no se han descrito complicaciones sistémicas de la Ciclosporina en esta forma de administración.³

Tacrólimus en suspensión al 0,02%, puede ser benéfico en pacientes con respuesta inadecuada a la ciclosporina tópica.⁷⁴

4.14.3 Tratamiento de la enfermedad en otras mucosas

Respecto a la sequedad de otras mucosas, la xerosis cutánea mejora con el uso de cremas hidratantes y se recomienda utilizar protectores labiales.³¹

Deben evitarse los baños largos con agua caliente y los limpiadores con fragancias fuertes.

Si hay prurito se deben aplicar tópicos con pramoxina, lidocaína o mentol. Los antihistamínicos orales deben ser usados con precaución debido a su efecto anticolinérgico.



Se recomienda el uso diario de protector solar (filtros físicos) en las zonas que no cubre la ropa; sin embargo, la protección solar más efectiva radica en el uso de prendas con UPF (factor de protección ultravioleta) y en evitar la exposición solar directa entre las 10 AM y las 2 PM.⁷⁴

Respecto a la sequedad vaginal, debe vigilarse la aparición de infecciones como la candidiasis, tratar la dispareunía con cremas lubricantes y, en mujeres postmenopáusicas, utilizar corticoides tópicos.³¹

4.14.4 Tratamiento de la enfermedad extraglandular

El tratamiento es muy similar al utilizado en otras enfermedades autoinmunes como en LES, y se basa en la utilización de antiinflamatorios y antipalúdicos para el tratamiento de la afección articular y general, y el uso de corticoides e inmunosupresores para el tratamiento de las manifestaciones viscerales. El tratamiento con corticoides o inmunosupresores no ha demostrado ser útil para evitar la progresión del SS. Su empleo estaría solamente justificado en aquellos casos graves de afección sistémica en la que predominan los fenómenos vasculíticos y neurológicos, miopatías inflamatorias y en las fases iniciales de afección renal o pulmonar.

En afección grave (GMN proliferativa, alveolitis, polineuropatía progresiva, úlceras o isquemia cutánea) se deben utilizar fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida endovenosa o las gammaglobulinas. La hidroxiclороquina se ha utilizado con buenos resultados en la afección articular de los pacientes con SS. Steinfeld SD et al, en una pequeña serie de 16 pacientes con SS se ha analizado el efecto del infliximab, aunque el diseño del estudio y el escaso número de pacientes incluidos obligan a una interpretación cautelosa.^{1,75}

5. SÍNDROME DE SJÖGREN Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

La enfermedad periodontal se considera una infección crónica inflamatoria producida por las bacterias presentes en la biopelícula dental que se acumulan a nivel del margen gingival de los dientes. La expresión clínica de la enfermedad periodontal en sus estadios iniciales se conoce con el nombre de gingivitis, la cual es una condición inflamatoria que afecta la encía y es una respuesta inmune directa, a la placa acumulada en la superficie de los dientes (Foto 1). La gingivitis es modificada por varios factores como el tabaquismo ciertos medicamentos, cambios hormonales, etc. La inflamación de los tejidos gingivales puede avanzar algunas veces hasta involucrar a los tejidos de soporte del diente, integrados por el ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular, produciendo destrucción de los mismos, de esta manera se inicia la periodontitis.^{76,77}

Actualmente se sabe que la enfermedad periodontal es de tipo bacteriana y se encuentra entre las enfermedades bacterianas de tipo crónico mas comunes en los humanos.



Foto1. Enfermedad periodontal en Paciente con síndrome de Sjögren. (Fuente directa).



La relación que existe entre el síndrome de Sjögren y la enfermedad periodontal a sido estudiada por algunos investigadores entre los cuales tenemos los siguientes:

Kuru B. et al, utilizando los criterios de la Comunidad Europea realizaron un estudio en pacientes con SSp, SSs y pacientes control sistémicamente sanos donde en ambos los parámetros periodontales eran malos (índice de la placa, índice gingival, recesión gingival, profundidad de bolsa y el sangrado al sondeo) así como distribución de frecuencia de la profundidad de la bolsa sondeada. Los análisis microbiológicos de las muestras subgingivales de la placa dental fueron realizados por una prueba de la enzima del chairside (Periocheck) para la detección de actividad de la peptidasa (PA) y un análisis de la reacción en cadena de polimerasa (PCR), para esto se seleccionaron 9 microorganismos periodontales (aggregatibacter actinomycetemcomitans, Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia, treponema denticola, Porphyromonas gingivalis, Eikenella corrodens, Campylobacter, bacteroide, forsythus, estreptococo oralis). Llegando a la conclusión de que la severidad y el grado de lesión Periodontal no eran perceptiblemente diferentes entre los 3 grupos de pacientes para todos los parámetros periodontales examinados.⁷⁸

Jorkjend L. et al. examinaron a treinta y tres pacientes con boca seca que presentan SSs y a su grupo control. En este estudio refirieron a todos los pacientes al hospital local para los exámenes de sangre y de orina. Y encontraron que los volúmenes de saliva estimulada eran perceptiblemente más bajos en el grupo de SS que la saliva comparada con el grupo de control. El grupo de SS reveló un número perceptiblemente más elevado de dientes ausentes. La situación periodontal y dental no mostró ninguna diferencia significativa a excepción de enfermedad periodontal leve. La sangre y los análisis de orina



mostraron valores más altos significativos en la sedimentación, la cuenta de glóbulos blancos y la hemoglobina en el grupo de SS bajo comparado con el grupo de control. Las conclusiones son que los pacientes con SS no tienen particularmente un riesgo creciente para desarrollar periodontitis.⁷⁹

Leung KC, et al. realizaron un estudio en el hospital de Road, Hong Kong, en este trabajo investigaron el flujo y la condición salival en pacientes con SS, concluyendo que a pesar de la buena higiene oral y dental regular del chino meridional con SS primario, el flujo y la condición salival estuvieron perceptiblemente comprometidos comparados con los pacientes de SS secundario y el grupo control. Probablemente esto se deba a que cuando la función de la glándula salival empeora la capacidad de tapón de la saliva es más pobre.⁸⁰

Schiødt M, et al estudiaron si el riesgo de condiciones gingivales y periodontales fue aumentado en los pacientes con SS comparado con la población en general utilizando los criterios de Copenhague. Estos investigadores examinaron a cincuenta y siete pacientes con el SS y una muestra representativa de edad comparable con la población en general de 80 pacientes control para la enfermedad gingival y periodontal. El sangrado gingival y el cálculo supra-gingival no se diferenciaron entre pacientes con SS y su grupo de control. El cálculo subgingival se presentó más a menudo entre los pacientes más jóvenes con SS que en el grupo de control, pero hubo diferencia entre los pacientes más viejos con SS y su grupo de control. Las bolsas periodontales fueron de 4-5 milímetros así como las bolsas de 5 milímetro se presentaron con predominios similares entre los dos grupos. El tabaquismo no influyó en los resultados. Por lo que el estado de salud de los tejidos gingivales y periodontales fué similar en los SS y su grupo de control.⁸¹



Escalona LA, realizó un estudio para evaluar las condiciones periodontales en un grupo de pacientes diagnosticados con SS, primario y secundario comparándolos con las de un grupo control sistémicamente sano. Se evaluaron siete pacientes con SS, tres diagnosticados con SS secundario y cuatro con SS primario, de acuerdo a los criterios establecidos para el diagnóstico de SS, y un grupo control de seis individuos sistémicamente aparentemente sanos.

Los parámetros clínicos periodontales evaluados fueron: índice de placa (IP), índice gingival (IG), y profundidad de sondaje (PS). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en algunos parámetros evaluados. Los pacientes con SS presentaron menor número de dientes promedio que el grupo control ($p < 0.05$). Los índices de placa y gingival fueron mayores en los pacientes con SS ($p < 0.05$), pero no se observaron diferencias con respecto a la profundidad de sondaje entre los grupos en estudio. Los resultados sugieren que el SS puede ser un factor de riesgo para la enfermedad periodontal, ya que los pacientes con SS presentaron índices de placa y de inflamación gingival mayores que el grupo control, debido probablemente a la disminución del flujo salival.⁸²

Con respecto a los estudios sobre los tejidos periodontales posteriores un tratamiento quirúrgico, Ikawa et al, reportan un caso donde el tratamiento convencional periodontal, incluyendo la cirugía periodontal, en un paciente femenino de 43 años con hipertensión y SS donde En el examen periodontal inicial, da una profundidad al sondeo de 4,83 milímetros, el expediente de control de la placa 84,3%, sangrando al sondear 100%, y el índice gingival del crecimiento excesivo 2,42 fueron evaluados.⁸³

El paciente recibió el tratamiento periodontal sin el cese o el reemplazo de la droga causante (manidipina). El tratamiento inicial incluyó higiene



oral, el cepillado y curetaje cerrado bajo anestesia local. Como terapia correctiva, las bolsas periodontales restantes fueron eliminadas quirúrgicamente los resultados obtenidos fueron una profundidad sondeo de 1,93 milímetros, el expediente de control de la placa 10,0%, sangrando al sondear 4,7%, el índice gingival 0,02 y el crecimiento excesivo gingival severo fue eliminado. La secreción salival fue aumentada después de los tratamientos periodontales que propiciaron una respuesta clínica satisfactoria.⁸³

Payne AG, et al en 1997 realizaron estudios sobre la cicatrización de los tejidos bucales en pacientes con SS y su respuesta al tratamiento con implantes dentales, demuestran que ésta no se encuentra alterada razón por la cual, no existe contraindicación para realizar procedimientos quirúrgicos periodontales con el fin de obtener unos tejidos periodontales sanos en el SS.⁸⁴



6. MANEJO PERIODONTAL DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE SJÖGREN

El diagnóstico temprano de esta condición es clave para obtener un tratamiento exitoso y además prevenir las complicaciones secundarias relacionadas con la hiposalivación.⁸⁵

Uno de los factores a considerar cuando se va a realizar tratamiento restaurador en pacientes diagnosticados con SS es la condición de los tejidos periodontales.⁸⁶

Para el manejo odontológico de estos pacientes hay que tener algunos cuidados previos:

1. Lubricar los labios y mucosa con crema o vaselina y manipular los tejidos con mucho cuidado para minimizar las desagradables grietas y ulceraciones.
2. Durante el tratamiento dental, hacer que el paciente se humedezca la mucosa oral con agua cada cierto tiempo.
3. Las citas deben ser de periodos cortos para evitar laceraciones en las comisuras labiales.
4. Buscar técnicas de pocos pasos clínicos para los diversos tratamientos odontológicos.⁸⁷

El manejo periodontal de los pacientes con SS (Fotos 2 y 3) sigue un protocolo similar al de los pacientes sistémicamente sanos con enfermedad periodontal, y las variaciones van a depender en primer lugar de la severidad de las alteraciones a nivel de los tejidos periodontales, la

cantidad y calidad del flujo salival y la presencia o no de lesiones a nivel de las mucosas bucales.⁸⁶



Foto2. Afección de las glándulas parótidas en Paciente con síndrome de Sjögren. (Fuente directa).



Foto3. Paciente con síndrome de Sjögren vista bilateral (fuente directa).

La primera fase del manejo odontológico para estos pacientes comienza con la enseñanza de métodos de higiene bucal que incluyen; instrucción apropiada de las técnicas de cepillado dental, del hilo dental, y

otros medios auxiliares, con el fin de maximizar la remoción de la placa dental (Foto 4). Si el paciente logra controlar de manera eficiente esta primera fase, el éxito del tratamiento odontológico se asegura, sobre todo si va a ser restaurado protésicamente.⁸⁶

Posteriormente se realiza la eliminación de todos los irritantes locales, como la placa y cálculo dental, realizando las maniobras terapéuticas necesarias como el raspado y alisado radicular y profilaxis.

En caso de existir restos radiculares, caries o restauraciones defectuosas, estas deben ser tratadas durante esta fase, ya que su objetivo es eliminar todos los irritantes locales y focos de infección, para restaurar la normalidad de los tejidos.⁸⁶



Foto4.Detección de placa bacteriana en paciente con síndrome de Sjögren. (Fuente directa).

Luego de la reevaluación de esta primera fase de tratamiento (Foto 5), dependiendo de la presencia y severidad de la enfermedad periodontal,

se debe pasar a una fase quirúrgica periodontal si el caso lo amerita. Es aquí donde los profesionales dudan en si pueden tratar a estos pacientes con SS de igual manera que a un paciente con enfermedad periodontal pero sistémicamente sano.⁸³



Foto5. Eliminación de placa bacteriana en paciente con síndrome de Sjögren. (Fuente directa).

En aquellos casos donde se requiera la utilización de injertos gingivales, se debe evaluar el grado de xerostomía y la calidad de los tejidos blandos, procedimiento común a todos los pacientes que requieren este tipo de intervenciones, solo que en este caso, si existe una disminución severa del flujo salival, el pronóstico está comprometido.⁸⁶

El mantenimiento y control de los tejidos periodontales es de gran importancia, por lo tanto el monitoreo de estos pacientes por parte del odontólogo debe ser periódico y constante, con reforzamiento de las técnicas de higiene bucal, la prescripción de pastas dentales especiales, con sabores suaves y alto contenido de fluoruro, aplicaciones tópicas de



fluoruros, soluciones especiales como saliva artificial u otros sialogogos, y enjuagues bucales sin contenido de alcohol.⁷⁷

Los pacientes con el síndrome de Sjögren, deben estar constantemente bajo control medico y a su vez se recomiendan las visitas al odontólogo cada 4 meses.

Dentro de los cuidados bucales tenemos:

I .- Medidas preventivas generales como son:

- a. Reforzar las técnicas de higiene bucal.
- b. Uso de pastas dentales que contengan fluoruros que se aplicarán con el cepillo dental y permanecerán en la boca de 2 a 3 minutos antes de escupir.
- c. Aplicaciones diarias en cubetas individuales de geles de fluoruro de sodio al 1% o gel de fluorofosfato acidulado al 1%.
- d. Ingesta frecuente de líquidos no azucarados, ni ácidos.
- e. Uso de gomas de mascar que contengan xylitol.
- f. Uso de enjuagues bucales con soluciones salinas, bicarbonato de sodio,

clorhexidina al 0,12% dos veces al día o clorhexidina en gel al 1% una vez al día.

II .- Cuidado de los tejidos blandos:

La alteración mas común es la mucositis, para ésta se recomienda:

- a. Cuidados de higiene bucal, uso de enjuagues de clorhexidina al 0,12%.
- b. Alimentación balanceada con la toma adicional de vitaminas B y C.



- c. Ingerir por lo menos 2 litros de agua al día para promover la hidratación.
- d. Uso de enjuagues bucales con Benadryl® y Kaopectate® o Maalox®, por su acción suavizante y calmante.
- e. Para aliviar el dolor Xilocaina® viscosa al 2% 15 a 20 minutos antes de comer. En casos severos, se puede prescribir acetaminofén con codeína (Acuten®) cada 6 horas.

III .- Cuidado de los tejidos duros:

- a. Tomar radiografías coronales cada 3 a 4 meses para observar la presencia de Caries interproximales.
- b. Realizar tratamiento odontológico necesario como; tratamiento de conductos, restauraciones, prótesis de forma planificada y seleccionando los materiales mas idóneos.

IV .- Estimulación del flujo salival :

a- Se puede recomendar el uso de medicamentos en los casos que sea posible y en interconsulta con el médico tratante. De no ser posible se recomienda el uso de saliva artificial.^{86,88}

Uso de saliva artificial y saliva autógena.

Para los pacientes que no responden a la estimulación de las glándulas salivales y no tienen flujo salival, los sustitutos salivales son un instrumento terapéutico de mucha utilidad, que buscan restaurar la función salival.⁸⁶

Los sustitutos salivales sobre los cuales hace mayor referencia la literatura son: los que contienen mucina extraída de glándula submandibular de bovino (sGravenmade y col. 1974), los que se preparan

en base a carboximetilcelulosa (Matzker y Schreiber, 1972), y los desarrollados por Shannon y col. (1977) que contienen sales minerales.⁸⁶



Foto6. Saliva artificial ® (fuente directa).

Las soluciones artificiales que contienen mucina son las mas aceptadas por parte de los pacientes, debido a que su viscosidad se asemeja mas a la saliva natural, no poseen sabor y debido a su capacidad lubricante proporcionan alivio a los tejidos blandos irritados (Foto 6).⁸⁶

Las soluciones con carboximetilcelulosa presentan alta viscosidad lo que puede disminuir su capacidad de lubricación a los tejidos.⁸⁶

Las soluciones preparadas con sales como el potasio, cloro, sodio, magnesio, calcio, fósforo y flúor; tienen como objetivo principal la remineralización de los tejidos duros.⁸⁶



Hasta ahora los estudios realizados con estas soluciones presentan resultados variables ya que la percepción subjetiva del paciente juega un papel importante, algunos pacientes sienten alivio con el uso de estas soluciones, pero otros las rechazan y encuentran mas satisfactorio el uso del agua u otro fluídos.⁸⁶



7. CONCLUSIONES

El síndrome de Sjögren en una enfermedad sistémica autoinmune, que se presenta del 0,6-3,3% de la población general y mas del 80% son mujeres.

Se clasifica en SS primario el cual ocurre en ausencia de algún desorden reumático y SS secundario el cual se asocia a otra enfermedad reumática subyacente

Este síndrome se caracteriza principalmente por la presencia de queratoconjuntivitis seca y xerostomía.

La xerostomía es un factor muy importante porque favorece acumulación bacteria.

Los estúdios realizados del síndrome de Sjögren con La enfermedad periodonta diferencian ya que unos autores mencionan, que los pacientes con SS no tienen particularmente un riesgo creciente para desarrollar periodontitis. Mientras que otros estudios mencionan que existe un riesgo mayor de presentar enfermedad periodontal.

El manejo de estos pacientes es muy importante para ayudar a cuidar los tejidos y evitar complicaciones mayores.

Revisando la literatura encontramos que hacen falta mas publicaciones de artículos sobre, la enfermedad periodontal y su relación con el síndrome de Sjögren por tal motivo se sugiere que se realicen estudios en base a este lineamiento.



8. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ramos CM, Mendoza CA. Síndrome de sjögren. Masson, Barcelona: 2003.Pp.3-5,15,18,19,23,29-35,45,73,139,140,157,175, 206,207,225,253,254,327,328,398,399.
2. <http://www.sjogrensyndrom.se/torkarnews/tvaavhandlingar.html>.
3. Miller AV, Sriya KM, Mark LF. Sjögren syndrome. Southern Illinois University School of Medicine 2009;www.emedicine.medscape.com
4. Uhlig T, Kvien TK, Jensen JL, Axell T. Sicca symptoms, saliva and tear production, and disease variables in 636 patients with rheumatoid arthritis. Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway 1999; 58:415-422.
5. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study clinical and Experimental Rheumatology 1989; 7:203-205.
6. Coll J, Rives A, Griñó MC, Setoain J, Vivancos J, Balcells A. Prevalence of Sjögren's syndrome in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 1987; 46:286-289.
7. Gilboe IM, Kvien TK, Uhlig T, Husby G. Sicca symptoms and secondary sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and correlation with disease variables. Ann Rheum Dis 2001; 60:1103-1109.
8. Setty YN, Pittman CB, Mahale AS, Greidinger EL, Hoffman RW. Sicca symptoms and anti-SSA/Ro antibodies are common in mixed connective tissue disease. J Rheumatol 2002; 29:487-489.
9. Whaley K, Williamson J, Wilson T, McGavin DD, Hughes GR, Hughes H, Schmulian LR, MacSween RN, Buchanan WW.



- Sjögren's syndrome and autoimmunity in a geriatric population. *Age Ageing* 1972;1:197-206
10. Drosos AA, Andonopoulos AP, Costopoulos JS, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. Prevalence of primary sjögren's syndrome in an elderly population. *Br J Rheumatol* 1988; 27:123-127.
 11. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, Lilja B, Manthorpe R. Dry eyes or mouth than epidemiological study in swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2:521-527.
 12. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, Li XC, Dong Y. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. *J Rheumatol* 1995; 22:659-61.
 13. Miyasaka N. Epidemiology and pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Nippon Rinsho* 1995; 53:2367-2370.
 14. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:521-525.
 15. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; 37:1069-1076.
 16. Tomsic M, Rozman B. Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact--comment on the article by Thomas et al. *Rheumatology Oxford* 1999; 38:685-686.
 17. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, O'Fallon WM, Fox PC. Incidence of physician-diagnosed primary sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:593-599.
 18. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjögren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:874-876.



19. Sánchez GJ, Pérez MR, Cárdenas VF, Pérez RA, Celis AE, Soto AE, Avila CC. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the american-uropean consensus group criteria. *Rheumatology Oxford* 2005; 44:235-240.
20. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology Oxford* 2006; 45:187-191.
21. www.monografia.com
22. Raymond G, Schipper AB, Erika SA, Monique H. Saliva as research material: biochemical, physicochemical and practical aspects. *Vingerhoeds archives of Oral Biology* 2007; 11:1114-1135.
23. <http://es.wikipedia.org>.
24. Corominas H, Fíguls R, Riera M. Síndrome de Sjögren. *Reumatol Clin* 2008;4:22-27
25. Margaix MM, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14:325-330.
26. Ergun S, Cekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Külekçi G, Tanyeri H, Isik G. Oral status and Candida colonization in patients with Sjögren's syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15:310-315.
27. Belenguer R, Ramos CM, Brito ZP, Pino J, Sentís J, Aguiló S, Font J. Influence of clinical and immunological parameters on the health-related quality of life of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23:351-356.
28. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000; 59:875-878.



29. Antonen JA, Markula KP, Pertovaara MI, Pasternack AI. Adverse drug reactions in Sjögren's syndrome. Frequent allergic reactions and a specific trimethoprim-associated systemic reaction. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:157-159.
30. Tishler M, Paran D, Yaron M. Allergic disorders in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:166-169.
31. <http://www.jano.es/ficheros/sumarios>.
32. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002; 29:717-725.
33. Linstow M, Kriegbaum NJ, Backer V, Ulrik C, Oxholm P. A follow-up study of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 1990; 10:47-9.
34. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:709-712
35. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S, Blasetti P, Subiaco S, Binci MC, Bichi SE, Amici F, Cervini C. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *J Rheumatol* 1998; 37:263-269.
36. Hatron PY, Wallaert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Voisin C, Devulder B. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome relationship between bronchoalveolar lavage cellular analysis findings and characteristics of the disease. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1226-1231.
37. Ogihara T, Nakatani A, Ito H, Irokawa M, Ban S, Takahashi A, Nishinarita M, Oka Y. Sjögren's syndrome with pleural effusion. *Intern Med* 1995; 34:811-814.



38. Quismorio FP. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2:424-428.
39. Lambert M, Hebbar M, Viget N, Hatron PY, Hachulla E, Devulder B. Bronchiolitis obliterans with organized pneumonia: a rare complication of primary Gougerot-Sjögren syndrome. *Rev Med Interne* 2000; 21:74-77.
40. Wong BC, Wong KL, Ip MS, Wang EP, Chan KW, Cheng LC. Sjögren's syndrome with amyloid a presenting as multiple pulmonary nodules. *J Rheumatol* 1994; 21:165-167.
41. Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z, Kovács L, Kovács A, Makula E, Csanády M. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:450-454.
42. Rantapää-Dahlqvist S, Backman C, Sandgren H, Ostberg Y. Echocardiographic findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1993; 12:214-218.
43. Levin MD, Zoet-Nugteren SK, Markusse HM. Myocarditis and primary Sjögren's syndrome. *Lancet* 1999; 354:128-129.
44. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, Lasterra S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol* 2002; 29:726-730.
45. Andonopoulos AP, Christodoulou J, Ballas C, Bounas A, Alexopoulos D. Autonomic cardiovascular neuropathy in Sjögren's syndrome. A controlled study. *J Rheumatol* 1998; 25:2385-2388.
46. Niemelä RK, Pikkujämsä SM, Hakala M, Huikuri HV, Airaksinen KE. No signs of autonomic nervous system dysfunction in primary Sjögren's syndrome evaluated by 24 hour heart rate variability. *J Rheumatol* 2000; 27:2605-2610.



47. Barendregt PJ, Tulen JH, van den Meiracker AH, Markusse HM. Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:232-236.
48. Tsianos EB, Chiras CD, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44:610-613.
49. Anselmino M, Zaninotto G, Costantini M, Ostuni P, Ianniello A, Boccú C, Doria A, Todesco S, Ancona E. Esophageal motor function in primary Sjögren's syndrome: correlation with dysphagia and xerostomia. *Dig Dis Sci* 1997; 42:113-118.
50. Hradský M, Hybásěk I, Cernoch V, Sazmová V, Juran J. Oesophageal abnormalities in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1967; 2:200-203.
51. Maury CP, Törnroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in sjögren's syndrome. Morphologic, biochemical, and immunologic findings. *Arthritis Rheum* 1985; 28:388-394.
52. Collin P, Karvonen AL, Korpela M, Laippala P, Helin H. Gastritis classified in accordance with the sydney system in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:108-111.
53. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18:617-635.
54. Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome and the gut. *Baillieres Clin Rheumatol* 1989; 3:357-370.
55. Fenster LF, Buchana WW, Laster L, Bunim JJ. Studies of pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med* 1964;61:498-508



56. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11:730-734.
57. Coll J, Ramos-Casals. Síndrome de Sjögren. Elsevier, Madrid: 2004. Pp.1103-1105.
58. Lindgren S, Manthorpe R, Eriksson S. Autoimmune liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Hepatol* 1994; 20:354-358.
59. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994; 33:745-748.
60. Biasi D, Caramasch P, Carletto A, Casaril M, Colombari R, Zeminian S, Bambara LM. Sjögren's syndrome associated with autoimmune hepatitis. A case report. *Clin Rheumatol* 1997; 16:409-412.
61. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjögren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg* 1984; 147:822-826.
62. Anaya JM, Tye JL, D'Souza E, Noriyoshi O, Xianghong L, Talal N. Primary Sjögren's syndrome in men. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; 54: 748-751.
63. Gondran G, Fauchais A, Lambert M, Ly K, Launay D, Queyrel V, Benazahari H, Liozon E, Loustaud-Ratti V, Hachulla E, Jauberteau M, Hatron P, Vidal E. Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol* 2008; 37:300-305.
64. Brennan MT, Fox PC. Sex differences in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26:2373-2376.
65. Stiller M, Golder W, Döring E, Biedermann T. Primary and secondary Sjögren's syndrome in children--a comparative study. *Clin Oral Investig* 2000; 4:176-182.



66. Franklin DJ, Smith RJ, Person DA. Sjögren's syndrome in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94:230-235.
67. Kraus A, Alarcón-Segovia D. Primary juvenile Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1988; 15:803-806.
68. <http://www.iqb.es/monografia/sindromes>
69. López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Quality of life in patients with Sjögren's syndrome and sicca complex. *J Oral Rehabil.* 2008 12:875-81.
70. Grosbois B, Jégo P, Leblay R. Gougerot-Sjögren syndrome and malignant lymphoproliferative syndromes. *Rev Med Interne* 1998; 19:319-324.
71. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, Costa J, Decker JL, Chused TM. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:888-892.
72. http://www.institutferran.org/sd_sjogren.htm.
73. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 study group. *Arch Intern Med* 1999; 159:174-181.
74. Díaz SC, Velásquez FJ, Pinto PL, Darío MJ. Síndrome de sjögren: revisión clínica con énfasis en las manifestaciones dermatológicas. *Rev Colomb Reumatol* 2008;15:121-123
75. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary sjögren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum* 2002;46:3301-3303.



76. Albandar JM, Rams TE. Periodontol 2000 Global epidemiology of periodontal diseases Copenhagen, Denmark: Munksgaard Blackwell, 2002.
77. Newman M, Takei H, Klokkevoid P, Carranza F, Carranza periodontología clínica.10a.ed. Cd. México: Editorial Mc graw hill, 2010. Pp. 115
78. Kuru B, McCullugh MJ, Lilmaz S, Porter SR. Clinical and microbiological studies of periodontal disease in sjögren syndrome patients. J Clin Periodontol 2000; 29:92-102.
79. Jorkjend L, Johansson A, Johansson AK, Bergenholtz A. Periodontitis, caries and salivary factors in sjögren's syndrome patients compared to sex- and age-matched controls. J Oral Rehabil 2003; 30:369-378.
80. Leung KC, McMillan AS, Leung Wk, Wonk MC, Lancs, Mok TM. Oral health condition and saliva flow in southern chinese with sjögren's syndrome. Int Dent J 2004; 54:159-165.
81. Schiødt M, Christensen LB, Petersen PE, Thorn JJ. Periodontal disease in primary Sjögren's syndrome. Oral Dis 2001; 7:106-108.
82. Escalona LA, Rivera H. Evaluación inicial de índices periodontales en pacientes con síndrome de Sjögren. Acta Odontológica Venezolana 2004; 42:29-33.
83. Ikawa K, Ikawa M, Shimauchi H, Iwakura M, Sakamoto S. Treatment of gingival overgrowth induced by manidipine administration. A case report. J Periodontol 2002; 73:115-122.
84. Payne AG, Lownie JF, Van Der Linden WJ. Implant-supported prostheses in patients with Sjögren's syndrome: a clinical report on three patients. Int J Oral Maxillofac Implants 1997; 12:679-685.
85. Rhodus NL. An update on the management for the dental patient with Sjögren's syndrome and xerostomia. Northwest Dent 1999; 78:27-34.



86. Valisena M Y Escalona LA. Manejo terapéutico del paciente con Xerostomía. Acta Odontológica Venezolana 2001; 39:70-79.
87. Bardáles R. Manejo odontológico integral del paciente con síndrome de Sjögren. La carta odontológica. 2000; 16:27-30.
88. Anaya JM, Ramos M, García M. Síndrome de Sjögren. 1a.ed. Medellín, Colombia: Editorial Corporación para investigaciones biológicas, 2001. Pp. 278-282.